

AVIS AU MINISTRE

DE

**L'INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE
EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX**

POUR LA MISE À JOUR DES LISTES DE MÉDICAMENTS

du 1^{er} octobre 2014

**Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
29 août 2014**

1^{er} octobre 2014

TABLE DES MATIÈRES

1	STATISTIQUES SUR LES TRAVAUX EFFECTUÉS POUR LA MISE À JOUR DES LISTES ENTRANT EN VIGUEUR LE 1^{ER} OCTOBRE 2014	6
2	SECTION RÉGULIÈRE DE LA LISTE	8
2.1	RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS	8
	▪ <i>CATHEJELL^{MC} – Anesthésique topique</i>	<i>8</i>
	▪ <i>CYTARABINE^{MC} – Leucémie aiguë.....</i>	<i>11</i>
	▪ <i>METADOL-D^{MC} – Dépendance aux opiacés.....</i>	<i>13</i>
	▪ <i>MÉTHOTREXATE POUR INJECTION BP^{MC} – Polyarthrite rhumatoïde</i>	<i>16</i>
	▪ <i>OCPHYL^{MC} – Analogue de la somatostatine</i>	<i>22</i>
3	MÉDICAMENTS D'EXCEPTION.....	25
3.1	RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS D'EXCEPTION	25
	▪ <i>ABILIFY MAINTENA^{MC} – Schizophrénie.....</i>	<i>25</i>
	▪ <i>GRASTEK^{MC} – Rhinite allergique associée au pollen de graminées.....</i>	<i>33</i>
	▪ <i>IBAVYR^{MC} – Hépatite C chronique de génotype 2 ou 3</i>	<i>41</i>
	▪ <i>KAZANO^{MC} – Diabète de type 2</i>	<i>46</i>
	▪ <i>LATUDA^{MC} – Schizophrénie</i>	<i>51</i>
	▪ <i>LEMTRADA^{MC} – Sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente</i>	<i>59</i>
	▪ <i>NESINA^{MC} – Diabète de type 2</i>	<i>68</i>
	▪ <i>OPSUMIT^{MC} – Hypertension artérielle pulmonaire</i>	<i>75</i>
	▪ <i>TECFIDERA^{MC} – Sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente</i>	<i>80</i>
3.2	RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVELLES INDICATIONS RECONNUES POUR DES MÉDICAMENTS D'EXCEPTION DÉJÀ INSCRITS	82
	▪ <i>LUCENTIS^{MC} – Néovascularisation choroïdienne consécutive à une myopie pathologique</i>	<i>82</i>
	▪ <i>SOVALDI^{MC} – Hépatite C chronique de génotype 2 ou 3.....</i>	<i>88</i>
	▪ <i>STELARA^{MC} – Arthrite psoriasique</i>	<i>101</i>
3.3	RECOMMANDATION DE MODIFICATION DES INDICATIONS RECONNUES POUR DES MÉDICAMENTS D'EXCEPTION DÉJÀ INSCRITS	110
	▪ <i>ORALAIR^{MC} – Rhinite allergique associée au pollen de graminées.....</i>	<i>110</i>
4	AVIS DE REFUS	112
4.1	RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS – VALEUR THÉRAPEUTIQUE.....	112
	▪ <i>CIMZIA^{MC} – Spondylite ankylosante.....</i>	<i>112</i>
	▪ <i>EPURIS^{MC} – Traitement de l'acné grave</i>	<i>117</i>
	▪ <i>HUMIRA^{MC} – Colite ulcéreuse</i>	<i>120</i>
	▪ <i>JAMP-FERROUS POLYSACCHARIDE^{MC} – Supplément de fer.....</i>	<i>124</i>
	▪ <i>JANUMET^{MC} XR – Diabète de type 2.....</i>	<i>126</i>

▪	<i>JETREA^{MC} – Adhérence vitréo-maculaire symptomatique</i>	129
▪	<i>JUXTAPID^{MC} – Hypercholestérolémie familiale homozygote</i>	132
▪	<i>LOLO^{MC} – Contraception</i>	135
4.2	RECOMMANDATION D’AVIS DE REFUS.....	137
▪	<i>ACTONEL DR^{MC} – Ostéoporose postménopausique</i>	137
▪	<i>CLINDAMYCIN IV INFUSION^{MC} – Infections</i>	140
▪	<i>JAMP-PYRANTEL PAMOATE SUSPENSION^{MC} – Oxyurose</i>	142
▪	<i>PRECEDEX^{MC} – Sédation aux soins intensifs</i>	144
▪	<i>REMICADE^{MC} – Colite ulcéreuse</i>	151
▪	<i>REVLADE^{MC} – Thrombopénie associée au virus de l’hépatite C</i>	158
▪	<i>SOVALDI^{MC} – Hépatite C chronique de génotype 3 (naïfs)</i>	163
▪	<i>STELARA^{MC} – Psoriasis en plaques</i>	172
5	ÉVALUATION DE MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX	176
▪	<i>ALIMTA^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules</i>	176
▪	<i>BOSULIF^{MC} – Leucémie myéloïde chronique</i>	189
▪	<i>PERJETA^{MC} – Cancer du sein métastatique</i>	198
▪	<i>XOFIGO^{MC} – Cancer de la prostate</i>	211
6	ÉVALUATION DE CERTAINS PANSEMENTS	228
▪	<i>Recommandations relatives aux demandes pour des pansements appartenant à une classe déjà inscrite et aux demandes d’ajout de formats pour des pansements déjà inscrits</i>	228

ANNEXE I : TABLEAU DES AVIS DE L’INSTITUT NATIONAL D’EXCELLENCE EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX POUR LA MISE À JOUR DES LISTES DE MÉDICAMENTS

Veillez prendre note qu’en vertu de la Loi sur l’Institut national d’excellence en santé et en services sociaux (L.R.Q., chapitre I-13.03), l’INESSS doit publier les avis et recommandations qu’il formule au ministre en vertu de l’article 5 de cette loi. Toutefois, l’INESSS est également soumis à la Loi sur l’accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1). Conséquemment, certaines informations sont soustraites de la publication en conformité aux restrictions au droit d’accès. Ces dernières ont donc été caviardées en conformité avec la Loi.

Le présent avis est transmis par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

Chaque médicament qui a été soumis pour inscription a été évalué selon les cinq critères prévus à la loi par le Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription. La valeur thérapeutique doit d'abord être reconnue. Par la suite, sont appréciés et évalués les aspects suivants :

- la justesse du prix;
- le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament;
- les conséquences de l'inscription du médicament à la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et de services sociaux;
- l'opportunité de l'inscription du médicament à la liste en regard de l'objet du régime général.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'INESSS

Président : **Monsieur Maurice Charlebois**
Administrateur de sociétés

Membres : **Docteur Howard Bergman, M.D.**
Directeur département de médecine familiale, Centre universitaire de santé McGill

Docteur Luc Boileau, M.D.
Président-directeur général par intérim, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Docteur James Brophy, M. Eng., M.D., FRCPC, FACC, Ph. D.
Cardiologue, Centre universitaire de santé McGill, et professeur d'épidémiologie, Université McGill

Madame Sylvie Dupras, CPA-CGA
Directrice générale, Centre de réadaptation en déficience intellectuelle et en troubles envahissants du développement de la Mauricie et du Centre-du-Québec – Institut universitaire (CRDITED MCQ – IU)

Monsieur Carl Lacharité, Ph. D.
Professeur et chercheur – Département de psychologie, Université du Québec à Trois-Rivières

Madame Patricia Lefebvre, B. Pharm., M. Sc., FCSHP
Pharmacienne, directrice de la qualité, de la sécurité des patients et de la performance, Centre universitaire de santé McGill

Docteur Robert Maguire, M.D.
Agence de santé et de services sociaux du Bas-Saint-Laurent

Madame Louise Nadeau, Ph. D.
Professeure titulaire – Département de psychologie, Université de Montréal
Chercheure associée à l'Institut universitaire en santé mentale Douglas de l'Université McGill

Madame Angèle St-Jacques, M. Sc. Inf. et Fellow Forces
Infirmière, gestionnaire retraitée du réseau de la santé et des services sociaux

Docteur Maryse Turcotte, M.D.
Directrice régionale des affaires médicales, universitaires et hospitalières de l'Agence de la santé et des services sociaux de la Capitale-Nationale

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

COMITÉ SCIENTIFIQUE DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS AUX FINS D'INSCRIPTION

- Président :** **Docteur Stéphane P. Ahern**, M.D., M.A., FRCPC, Ph. D.
Interniste-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal
- Vice-président :** **Docteur Mathieu Bernier**, M.D., FRCPC, CSPQ
Cardiologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec
- Membres :** **Docteur Michel Cauchon**, M.D., C.C.M.F., F.C.M.F.
Omnipraticien, Unité de médecine familiale Maizerets, CSSS de Québec-Nord, professeur agrégé, Département de médecine familiale et de médecine d'urgence, Université Laval
- Monsieur Martin Darveau**, B. Pharm., M. Sc. (pratique pharm.), M. Sc. (sciences pharm.)
Pharmacien, Hôtel-Dieu de Lévis
- Monsieur Marc Desmarais**, B. Pharm., D.P.H., M. Sc.
Pharmacien, consultant en affaires pharmaceutiques
- Monsieur Pierre C. Dessureault**, Ph. D.
Professeur, École d'ingénierie, Université du Québec à Trois-Rivières
- Madame Marie-France Dubois**, B.Sc., M. Sc., Ph. D.
Professeure, Département des sciences de la santé communautaire, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke
- Madame Marie-Andrée Gosselin**, M. Éd.
Superviseure de stage, Faculté d'éducation, Université de Sherbrooke, consultante en éducation
- Monsieur Bernard Keating**, B. Th., M.A., Ph. D.
Professeur titulaire, Faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval, professeur d'éthique, Faculté de pharmacie, Université Laval
- Monsieur Jean Lachaine**, B. Pharm., Ph. D.
Pharmacien, pharmacoeconomiste, professeur agrégé, Université de Montréal
- Docteur Richard G. Lalonde**, M.D., FRCPC, CSPQ
Interniste-infectiologue, médecin pratiquant, Service des maladies infectieuses, Centre de santé McGill, professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université McGill
- Docteur Jacques Morin**, M.D., M. Sc., FRCPC
Gériatre, Hôpital de l'Enfant-Jésus

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Monsieur Marc Parent, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., BCPS
Pharmacien d'établissement, Hôpital Saint-François d'Assise (CHUQ)

Madame Suzanne Philips-Nootens, M.D., LL.B., LL.M.
Professeure, Faculté de droit, Université de Sherbrooke

Docteure Danielle Pilon, M.D., M. Sc., FRCPC
Spécialiste en médecine interne et en pharmacologie clinique, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, professeure agrégée, Faculté de médecine, Université de Sherbrooke

Monsieur Stéphane Roux, B. Pharm., M. Sc.
Pharmacien, gestionnaire de l'Unité d'évaluation et d'information des médicaments, Département de pharmacie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Docteur Jean-Pierre Tétrault, M.D., M. Sc.
Professeur associé (anesthésiologie), Université de Sherbrooke

Spécialités des autres experts consultés dans le cadre des travaux de la mise à jour des listes dont l'entrée en vigueur est prévue le 1^{er} octobre 2014 :

Anesthésiologie, cardiologie, dermatologie, endocrinologie, gastro-entérologie, hématologie, hépatologie, immunologie clinique et allergie, médecine familiale, médecine interne, neurologie, oncologie médicale, ophtalmologie, pharmacie, pneumologie, psychiatrie, radio-oncologie et urologie.

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 à 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 avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux portant sur l'inscription, le refus ou le retrait de médicaments pour la *Liste de médicaments* du régime général ainsi que pour la *Liste de médicaments — Établissements*, qui entreront en vigueur le 1^{er} octobre 2014, apparaissent à l'annexe I. Le présent rapport décrit les principaux dossiers traités pour cette mise à jour des listes de médicaments.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

1 STATISTIQUES SUR LES TRAVAUX EFFECTUÉS POUR LA MISE À JOUR DES LISTES ENTRANT EN VIGUEUR LE 1^{ER} OCTOBRE 2014

Nombre de produits – par recommandation

(Note : Dans ce tableau, un produit correspond à une dénomination commune, une forme et une teneur pour un fabricant donné.)

RÉSULTAT DES TRAVAUX		Octobre 2014			
		RÉGIME GÉNÉRAL		ÉTABLISSEMENTS	
Recommandations quant à l'inscription					
Nouveaux produits / nouvelles indications	Nombre	Répartition	Nombre	Répartition	
Recommandation d'inscription	35	55,6%	39	52,7 %	
Section régulière	8	12,7%	14	18,9 %	
Médicament d'exception	23	36,5%	19	25,7 %	
Ajout indication (RGAM) / critère reconnu (Étab)	4	6,3%	6	8,1 %	
Recommandation de refus	21	33,3%	29	39,2 %	
Valeur thérapeutique	13	20,6%	13	17,6 %	
Autre	2	3,2%	10	13,5 %	
Ajout indication (RGAM) / critère reconnu (Étab)	6	9,5%	6	8,1 %	
Autre*	0	0,0%	0	0,0 %	
Demande retirée par le fabricant	1	1,6%	0	0,0 %	
Dossiers dont l'étude demeurait en cours **	2	3,2%	2	2,7 %	
Sous-total	59	93,7 %	70	94,6 %	
Réévaluations - médicaments d'exception	Nombre	Répartition	Nombre	Répartition	
Transfert comme médicaments d'exception	0	0,0%	0	0,0%	
Transfert à la section régulière	0	0,0%	0	0,0%	
Transfert à la section régulière refusé	0	0,0%	0	0,0%	
Modifications indications (RGAM) / critère reconnu (Étab)	4	6,3%	4	5,4%	
Acceptées	2	3,2%	2	2,7%	
Refusées	2	3,2%	2	2,7%	
Recommandation de retrait	0	0,0%	0	0,0%	
Maintien du statut	0	0,0%	0	0,0%	
Sous-total	4	6,3 %	4	5,4 %	
TOTAL	63	100,0 %	74	100,0 %	

N.B. Un dossier peut faire l'objet de plus d'une décision.

* Autre : Médicaments ajoutés à la liste des médicaments remboursés par le *Programme de gratuité des médicaments pour le traitement des maladies transmissibles sexuellement*

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

(MTS) ou au Programme de gratuité des médicaments pour la chimioprophylaxie et le traitement de la tuberculose.

** Dossiers maintenus à l'étude

Les demandes d'inscription pour **Anoro Ellipta**^{MC} (vilantérol/umécldium) et **Ultibro Breezhaler**^{MC} (indacatérol/glycopyrronium) pour le traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique sont maintenues à l'étude. Il s'agit de deux produits associant un agoniste β_2 à longue action et un anticholinergique à longue durée d'action (ACLA). Ces évaluations se poursuivront à l'intérieur des travaux de réévaluation déjà prévus concernant les produits associant un agoniste β_2 à longue action et un corticostéroïde inhalé.

Nombre de dossiers - par type de dossier

(Note : Dans ce tableau, un dossier correspond à une dénomination commune pour une indication donnée et pour un fabricant donné. Chaque dossier peut donc contenir plusieurs produits, formes et teneurs.)

Dossiers	Octobre 2014
Expertise externe ¹	34
Expertise interne ²	23
Incomplets	3
Total	60

¹ Expertise par les membres du CSEMI et/ou experts externes

² Expertise interne et extension de ligne

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

2 SECTION RÉGULIÈRE DE LA LISTE

2.1 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS

CATHEJELL^{MC} – Anesthésique topique

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Cathejell

Dénomination commune : Lidocaïne (chlorhydrate de)

Fabricant : BioSyent

Forme : Gel

Teneur : 2 %

Ajout à la Liste - Établissements

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La lidocaïne 2 % en gel pour usage interne est utilisée comme anesthésique de surface et agent de lubrification pour l'urètre lors d'interventions endo-urétrales, pour les cavités nasales et pharyngienne avant les procédures endoscopiques, lors de proctoscopie et de rectoscopie, lors d'intubation trachéale ou pour le traitement symptomatique de la douleur associée à la cystite et à l'urétrite. Actuellement, la lidocaïne 2 % en gel (Xylocaïne^{MC}) ainsi que l'association lidocaïne/chlorhexidine (Instillagel^{MC}) sont inscrites à la *Liste de médicaments - Établissements*. Il s'agit de la première évaluation de Cathejell^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de la lidocaïne 2 % en gel a déjà été reconnue pour les indications demandées. L'intérêt de la disponibilité de Cathejell^{MC} réside dans les éléments suivants.

Comparaison avec Xylocaïne^{MC} 2 % en gel

La seringue en plastique flexible (de type accordéon) de Cathejell^{MC} est un dispositif d'administration plus sécuritaire que celui de Xylocaïne^{MC}. En effet, en 2006, Santé Canada (Gouvernement du Canada) a émis un avis public informant du risque qu'un fragment de plastique se brise et bloque la seringue de Xylocaïne^{MC} ou se répande avec la gelée.

Comparaison avec Instillagel^{MC} 2 %

Cathejell^{MC} n'a aucune restriction d'utilisation contrairement à Instillagel^{MC}, qui n'a pas d'indication reconnue par Santé Canada pour l'utilisation lors de bronchoscopie ou lors d'intubation trachéale. Toutefois, l'emploi d'Instillagel^{MC} lors de ces interventions ne serait pas préjudiciable puisque cette indication est officiellement reconnue dans plusieurs pays européens. De plus, contrairement à Instillagel^{MC}, Cathejell^{MC} ne contient pas de chlorhexidine, un agent antiseptique. Bien que rares, des réactions d'hypersensibilité importantes à la chlorhexidine ont été rapportées à la Food and Drug Administration (1998). Le fabricant d'Instillagel^{MC} a inséré, à cet effet, une mise en garde dans le feuillet des renseignements thérapeutiques.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

En conclusion, l'INESSS est d'avis que la valeur thérapeutique de Cathejell^{MC} est reconnue.

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

Le fabricant soumet un prix de 6,75 \$ pour la seringue préremplie de Cathejell^{MC}. Ce dernier est légèrement inférieur à celui obtenu pour le format unidosé de Xylocaïne^{MC} (7,51 \$) et d'Instillagel^{MC} (7,16 \$). Ces produits fournissent 10 ml de lidocaïne 2 % en gel.

Du point de vue pharmacoéconomique, sur la base d'une efficacité analgésique équivalente entre les diverses formulations de lidocaïne, une analyse de minimisation des coûts est retenue. Il ressort de cette dernière que le coût de traitement avec Cathejell^{MC} est légèrement inférieur à celui de ses comparateurs. Ainsi, le produit satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Pour l'évaluation de l'impact budgétaire de l'inscription de Cathejell^{MC}, le fabricant a présenté une analyse basée sur l'historique des demandes de remboursement. Il est estimé que ■ % des parts de marché seraient détenues par le produit à l'étude et que ces dernières proviendraient ■.

Impact budgétaire net de l'inscription de Cathejell^{MC} à la Liste de médicaments - Établissements

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	Établissements	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
INESSS	Établissements	-80 480 \$	-126 166 \$	-163 150 \$	-369 796 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles			-160 869 \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées			-549 221 \$

Selon l'INESSS, les parts de marché estimées par le fabricant sont jugées surestimées; elles sont donc revues à la baisse. De plus, il est anticipé que les parts de marché proviendraient seulement du format unidosé qui fournit 10 ml de lidocaïne. En utilisant le prix moyen du regroupement d'achats des établissements de santé des régions de Québec et de Montréal (mai 2014) pour Instillagel^{MC} et Xylocaïne^{MC}, il ressort que des économies totales d'environ 370 000 \$ pourraient être réalisées pour le budget des établissements au cours des 3 prochaines années avec l'inscription de Cathejell^{MC}.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- La valeur thérapeutique de la lidocaïne 2 % en gel a déjà été reconnue.
- L'intérêt de la disponibilité de Cathejell^{MC} réside en un dispositif d'administration sécuritaire et en l'absence de restriction d'utilisation contrairement à d'autres gels de lidocaïne 2 %. Cathejell^{MC} ne contient pas de chlorhexidine.
- Le coût de traitement du produit à l'étude est inférieur à celui des autres formulations de lidocaïne.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- L'ajout de Cathejell^{MC} sur la *Liste de médicaments – Établissements* se traduirait par des économies d'environ 370 000 \$ au cours des 3 premières années suivant son inscription.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Cathejell^{MC} sur la *Liste de médicaments - Établissements*.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Gouvernement du Canada**. Santé Canada déconseille l'utilisation de Xylocaine en gelée à 2 % dans une seringue de plastique uniservice préremplie du laboratoire AstraZeneca en raison du risque potentiel pour la santé. 27 septembre 2006. [En ligne. Page consultée le 19 juin 2014]: www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2006/13144a-fra.php.
- **Food and Drug Administration (FDA)**. FDA Public Health Notice: Potential Hypersensitivity Reactions To Chlorhexidine-Impregnated Medical Devices. March 11, 1998. [En ligne. Page consultée le 19 juin 2014]: www.fda.gov/medicaldevices/safety/alertsandnotices/publichealthnotifications/ucm062306.htm

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

CYTARABINE^{MC} – Leucémie aiguë

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Cytarabine
Dénomination commune : Cytarabine
Fabricant : Pfizer
Forme : Solution injectable
Teneur : 20 mg/ml (5 ml)

Ajout à la Liste - Établissements

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La cytarabine est un agent antinéoplasique essentiellement indiqué « pour produire et maintenir une rémission dans la leucémie aiguë, tant chez l'adulte que chez l'enfant ». La cytarabine est actuellement inscrite à la *Liste de médicaments - Établissements* en poudre injectable (Cytosar^{MC}) et en solution injectable. La présente demande d'inscription vise à remplacer Cytosar^{MC} en poudre injectable, qui sera retiré de la liste à la demande du fabricant. La solution injectable de 100 mg/ml inscrite en format de 1 ml, 10 ml et 20 ml constitue alors le principal comparateur du produit à l'étude. Il s'agit de la première évaluation de Cytarabine^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de la cytarabine a déjà été reconnue par l'INESSS. Cytarabine^{MC} en solution injectable de 20 mg/ml (5 ml) est pertinent selon les schémas posologiques pour le traitement de la leucémie aiguë. Par ailleurs, comparativement à la poudre injectable de cytarabine, la solution injectable à l'étude permet de réduire les manipulations liées à la reconstitution. L'INESSS juge alors que Cytarabine^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le prix de la fiole de 5 ml de Cytarabine^{MC} 20 mg/ml est de 4,90 \$. Du point de vue pharmacoéconomique, les comparateurs retenus sont les différents formats de solution injectable de cytarabine 100 mg/ml. Le coût unitaire du produit à l'étude est de 0,049 \$ par mg. Il est plus élevé que celui de son comparateur en formats de 10 ml et de 20 ml. Toutefois, il est moins cher que le coût par mg du format de 1 ml à 0,1244 \$.

Si on considère la posologie usuelle et la stabilité des fioles après usage, les formats de 10 ml et 20 ml peuvent entraîner des pertes de médicaments. Ainsi le coût quotidien de traitement avec Cytarabine^{MC} est moins élevé que celui des différents formats du comparateur. En conséquence, l'INESSS est d'avis que Cytarabine^{MC} satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

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

L'analyse d'impact budgétaire du fabricant est basée sur ses prévisions internes de ventes et des prix issus de la base de données IMS-Brogan. Le fabricant prévoit des ventes stables de ■■■ \$ par année pour la cytarabine. Il prévoit que les parts de marché du nouveau produit représenteraient ■■■ % des ventes de Cytarabine^{MC} en poudre au cours des 3 prochaines années.

Impact budgétaire net de l'inscription de Cytarabine^{MC} à la Liste de médicaments – Établissements

Scénario Établissements	An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
INESSS	-9 370 \$	-9 370 \$	-9 370 \$	-28 110 \$

L'INESSS considère que les parts de marché prévues par le fabricant sont sous-estimées puisqu'il pourrait en prendre plus à la cytarabine en fiole de 1 ml qui est plus chère. L'impact budgétaire a été modifié en tenant compte de cet élément. Ainsi, l'INESSS estime que des économies d'environ 28 000 \$ sur 3 ans seraient générées pour le budget médicaments des établissements de santé.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Cytarabine^{MC} sur la *Liste de médicaments – Établissements*.

Note : Des 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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

METADOL-D^{MC} – Dépendance aux opiacés

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Metadol-D

Dénomination commune : Méthadone (chlorhydrate de)

Fabricant : Paladin

Forme : Solution orale

Teneur : 10 mg/ml

Ajout aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La méthadone est un agoniste des récepteurs opioïdes utilisé pour le traitement de la dépendance aux opiacés et pour le traitement de la douleur chronique. Il s'agit d'un stupéfiant assujéti à la Loi réglementant certaines drogues et autres substances et au Règlement sur les stupéfiants. Metadol-D^{MC} est un concentré oral de méthadone indiqué « pour le traitement de la dépendance aux opiacés chez les adultes ». La méthadone est inscrite sur les listes de médicaments sous forme de comprimés de 1 mg, 5 mg, 10 mg et 25 mg et de solution orale (Metadol^{MC} et Méthadose^{MC}). La solution Metadol^{MC}, disponible aux teneurs de 1 mg/ml et 10 mg/ml, est indiquée « dans le soulagement de la douleur intense » alors que celle de Methadose^{MC}, disponible à la teneur de 10 mg/ml, est indiquée pour le traitement de la dépendance aux opiacés. La méthadone est également disponible en poudre pour la préparation magistrale d'une solution orale. Il s'agit de la première évaluation de Metadol-D^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de la méthadone pour le traitement de la dépendance aux opiacés a déjà été reconnue par l'INESSS au moment de l'inscription de la poudre de méthadone.

Metadol-D^{MC} est exactement le même produit que Metadol^{MC} à la teneur de 10 mg/ml. Santé Canada a émis un avis de conformité résultant d'une mesure administrative destinée à attribuer une marque de commerce, une monographie et une identification numérique de drogue (*Drug Identification Number*, DIN) différentes à Metadol^{MC} et Metadol-D^{MC} afin de distinguer les 2 indications thérapeutiques. En conséquence, l'INESSS est d'avis que Metadol-D^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le prix de Metadol-D^{MC} à la concentration de 10 mg/ml est de 13,51 \$ pour une bouteille de 100 ml (0,1351 \$/ml). En comparaison, le prix de Metadol^{MC} à 10 mg/ml est de 36,42 \$ (0,3642 \$/ml) pour un format identique, tandis que le prix de Methadose^{MC} est de 150 \$ pour un format de 1 000 ml (0,15 \$/ml).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant soumet une analyse de comparaison des coûts non publiée comparant, pour une teneur identique, le coût quotidien de traitement de Metadol-D^{MC} à celui des solutions orales Metadol^{MC} et Méthadose^{MC} ainsi qu'à celui de la mise en solution de la poudre de méthadone. Les coûts incluent celui des services professionnels du

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

pharmacien pour le traitement de substitution aux opioïdes. L'analyse est basée sur l'hypothèse que l'efficacité et l'innocuité de Metadol-D^{MC} 10 mg/ml sont semblables à celles des autres produits de méthadone inscrits aux listes.

Analyse de minimisation des coûts de traitement comparant Metadol-D^{MC} à d'autres produits de méthadone à la teneur de 10 mg/ml

	Fabricant ^{a,b}				INESSS ^{a,b}	
	Metadol-D ^{MC}	Magistrale de méthadone	Metadol ^{MC}	Methadose ^{MC}	Metadol-D ^{MC}	Methadose ^{MC}
Coût de traitement quotidien	■ \$	■ \$	■ \$ à ■ \$	■ \$	14,92 \$	15,02 \$
Coût quotidien différentiel ^c	s.o.	■ \$	■ \$ à ■ \$	■ \$	s.o.	-0,10 \$

a Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* de février 2014 ou celui fourni par le fabricant. Ce coût tient compte du coût des services professionnels du pharmacien pour le traitement de substitution aux opioïdes (13,98 \$) et de la marge bénéficiaire du grossiste (6,5 %).

b Calculs réalisés pour une dose quotidienne moyenne de 65 mg

c Metadol-D^{MC} par rapport à ses comparateurs

s.o. Sans objet

L'INESSS considère qu'une analyse de minimisation des coûts est justifiée selon l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité semblables entre les solutions orales de méthadone. Puisque la réalisation d'une préparation magistrale d'un produit disponible commercialement n'est pas recommandée et que Metadol^{MC} n'est pas indiqué pour le traitement de la dépendance aux opiacés, le comparateur retenu par l'INESSS est Methadose^{MC}. Ainsi, le coût de traitement de Metadol-D^{MC} (0,0135 \$/mg) est moins élevé de 0,10 \$ que celui de la solution orale Methadose^{MC} (0,0150 \$/mg) pour une dose quotidienne moyenne de 65 mg. Par conséquent, l'INESSS est d'avis que Metadol-D^{MC} à la teneur de 10 mg/ml satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Le fabricant soumet une analyse d'impact budgétaire basée sur l'historique de remboursement de la méthadone pour le traitement d'une dépendance aux opiacés. Aucune expansion de marché n'est prévue avec l'inscription de Metadol-D^{MC}. Le fabricant estime que Metadol-D^{MC} s'accaparerait ■ % du marché de la méthadone en solution orale la première année, ■ % la deuxième année et ■ % la troisième année. Ses parts de marché proviendraient de celles de ■. Les parts de marché provenant de celles de ■ ne seraient pas différentes de celles présentement transférées vers ■.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Impact budgétaire net de l'ajout de Metadol-D^{MC} à la Liste de médicaments

Scénario ^a		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles			■ \$
INESSS	RAMQ	-12 998 \$	-26 504 \$	-41 105 \$	-80 607 \$

a Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien pour le traitement de substitution aux opioïdes (13,98 \$) et la marge bénéficiaire du grossiste.

L'INESSS est en accord avec les hypothèses émises par le fabricant. Toutefois, ses prévisions diffèrent parce que son analyse :

- est basée sur les données de facturation de la RAMQ de l'année 2010 à l'année 2013, ce qui est différent des hypothèses du fabricant;
- tient compte que depuis octobre 2013, la méthode du prix le plus bas (PPB) s'applique aux solutions orales de méthadone à la teneur de 10 mg/ml. Ainsi, le prix remboursable pour tous ces produits est de 0,15 \$/ml.

Ainsi, l'INESSS estime que l'inscription de Metadol-D^{MC} sur la *Liste de médicaments* générerait des économies de près de 81 000 \$ sur le budget de la RAMQ pour les 3 prochaines années.

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- Metadol-D^{MC} est efficace pour le traitement de la dépendance aux opiacés.
- Le coût de traitement de Metadol-D^{MC} est inférieur à celui de l'autre solution orale de méthadone à la teneur de 10 mg/ml retenue comme comparateur (Méthadose^{MC}).
- Au cours des 3 premières années suivant l'inscription de Metadol-D^{MC} sur la *Liste de médicaments*, des économies d'environ 81 000 \$ pourraient être imputées au budget de la RAMQ.

En conséquence, en tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Metadol-D^{MC} sur les listes de médicaments.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Santé Canada.** Politique sur la fabrication et la préparation en pharmacie de produits pharmaceutiques au Canada, POL-0051, Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada, 2009.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

MÉTHOTREXATE POUR INJECTION BP^{MC} – Polyarthrite rhumatoïde

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Méthotrexate pour injection BP

Dénomination commune : Méthotrexate

Fabricant : Uman

Forme : Solution injectable seringue

Teneurs : 7,5 mg/0,3 ml, 10 mg/0,4 ml, 15 mg/0,6 ml, 20 mg/0,8 ml et 25 mg/ml

Ajout aux listes de médicaments (7,5 mg/0,3 ml, 10 mg/0,4 ml, 15 mg/0,6 ml et 20 mg/0,8 ml)

Avis de refus (25 mg/ml)

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Méthotrexate pour injection BP^{MC} est une solution pour injection de méthotrexate présentée en seringues préremplies à usage unique à une concentration de 25 mg/ml. Le méthotrexate est un antagoniste des folates indiqué notamment « pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde grave et invalidante ». Les seringues de Méthotrexate pour injection BP^{MC} sont en verre et le produit se conserve 24 mois à la température ambiante. Elles sont emballées dans une coquille de plastique les protégeant contre les bris accidentels. Actuellement, aucune présentation de méthotrexate en seringue préremplie n'est inscrite aux listes. Seule la solution pour injection de méthotrexate en fiole figure sur les listes de médicaments. Il s'agit de la première évaluation de Méthotrexate pour injection BP^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du méthotrexate par voie parentérale a déjà été reconnue par l'INESSS pour l'indication demandée.

Pertinence des seringues préremplies

Dans les présents travaux, l'ensemble des directives et des normes professionnelles a été revu afin de comparer Méthotrexate pour injection BP^{MC} à la solution de méthotrexate mise en seringue par un pharmacien. Les solutions pour injection inscrites aux listes sont utilisées pour la mise en seringue de méthotrexate dans certaines pharmacies sous hotte biologique. Lorsque la mise en seringue de méthotrexate est réalisée par un professionnel, cette manipulation doit se faire dans le respect des normes de pratique en vigueur (norme 2014.02 de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ)) et en appliquant les recommandations de l'Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales (ASSTSAS). L'identification, la livraison et les consignes d'entreposage des seringues de méthotrexate doivent respecter les recommandations en vigueur. Méthotrexate pour injection BP^{MC} présente certains avantages liés au processus manufacturier : la précision de la dose, la stabilité à long terme (24 mois à la température ambiante) et l'emballage des seringues dans une coquille rigide. De surcroît, les seringues de méthotrexate prêtes à l'emploi simplifient les techniques de manipulation pour les professionnels de la santé impliqués. Par contre, la mise en seringue à la maison, réalisée par le patient ou un proche aidant, constitue une pratique qui ne satisfait pas à la norme 2014.02 de l'OPQ concernant la préparation de produits stériles dangereux. De plus, selon l'OPQ dans son bulletin d'informations professionnelles portant sur la manipulation des

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

médicaments dangereux en pharmacie (OPQ 2010), les fioles de solution de méthotrexate ne devraient pas être distribuées directement aux patients pour administration à domicile sans aucune préparation.

Pertinence des teneurs disponibles

L'INESSS est d'avis que les 5 teneurs soumises par le fabricant (7,5 mg/0,3 ml, 10 mg/0,4 mg, 15 mg/0,6 ml, 20 mg/0,8 ml et 25 mg/ml) sont adaptées au traitement de l'adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde à raison d'une dose par semaine. L'éventail des diverses teneurs permet l'augmentation progressive des doses. L'administration de petits volumes d'injection est possible grâce à la concentration de la solution (25 mg/ml). De plus, des couleurs différentes caractérisent l'emballage de chaque teneur, ce qui réduit le risque d'erreur lors de la dispensation.

En conclusion, compte tenu de ce qui précède, l'INESSS est d'avis que les seringues préremplies Méthotrexate pour injection BP^{MC} satisfont au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le coût de traitement pour une période de 28 jours de Méthotrexate pour injection BP^{MC} varie de 32,48 \$ à ■■■ \$, selon la dose hebdomadaire, tandis qu'il varie de 41,84 \$ à 54,13 \$ pour le méthotrexate mis en seringue par le pharmacien. Ces coûts tiennent compte du coût des divers services professionnels du pharmacien.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant présente une comparaison du coût de traitement pour une période de 28 jours des seringues préremplies de Méthotrexate pour injection BP^{MC} avec le coût :

- de la solution injectable de méthotrexate disponible en fiole de 2 ml actuellement inscrite aux listes de médicaments fournies au patient avec des seringues;
- de la mise en seringue de la solution injectable préparée par un pharmacien communautaire sous hotte biologique, en tenant compte de la livraison à la pharmacie qui délivre les seringues remplies au patient, le cas échéant.

Notons que la comparaison de Méthotrexate pour injection BP^{MC} avec un usage de la fiole avec une mise en seringue à la maison est jugée non pertinente. En effet, cette façon de dispenser le produit constitue une mauvaise pratique. Malheureusement, elle est encore présente au Québec.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Analyse de minimisation comparant Méthotrexate pour injection BP^{MC} à la mise en seringue sous hotte de la solution injectable de méthotrexate (MTX)

Dose hebdomadaire de MTX	Coût de traitement mensuel (28 jours)		Différence de coût entre Méthotrexate pour injection BP ^{MC} et la mise en seringue sous hotte de la solution de MTX
	Méthotrexate pour injection BP ^{MC a}	Mise en seringue sous hotte de la solution de MTX	
Fabricant			
7,5 mg	█ \$	█ \$ ^b	█ \$ ^b
10 mg	█ \$	█ \$ ^b	█ \$ ^b
15 mg	█ \$	█ \$ ^b	█ \$ ^b
20 mg	█ \$	█ \$ ^b	█ \$ ^b
25 mg	█ \$	█ \$ ^b	█ \$ ^b
INESSS			
7,5 mg	32,48 \$	41,84 \$ ^c	-9,36 \$ ^c
10 mg	38,44 \$	41,84 \$ ^c	-3,40 \$ ^c
15 mg	44,40 \$	54,13 \$ ^c	-9,73 \$ ^c
20 mg	56,33 \$	54,13 \$ ^c	2,20 \$ ^c
25 mg	█ \$	54,13 \$ ^c	█ \$ ^c

- a Ce coût tient compte du coût du médicament et des services professionnels du pharmacien ainsi que de la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Ce coût inclut celui du médicament, des services professionnels du pharmacien pour la préparation de seringues de méthotrexate sous hotte, livrées tous les 28 jours et de la marge bénéficiaire du grossiste. Ce montant comprend les coûts des services professionnels du pharmacien de █ \$ et le tarif unitaire de █ \$ pour la préparation d'une première seringue et de █ \$ pour chaque seringue subséquente (4 seringues dans le mois). De plus, des frais de transport des thérapies parentérales de █ \$ sont ajoutés.
- c Ce coût inclut celui du médicament, des services professionnels du pharmacien pour la préparation de seringues de méthotrexate sous hotte, livrées tous les 28 jours (durée confirmée par les données de facturation de la RAMQ pour la période du 1^e avril 2013 au 31 mars 2014) et de la marge bénéficiaire du grossiste. Ce montant comprend les coûts des services professionnels du pharmacien de 8,96 \$ et le tarif unitaire de 6,53 \$ pour la préparation d'une première seringue et de 2,81 \$ pour la préparation de chacune des 3 seringues subséquentes. De plus, des frais d'emballage pour le transport des thérapies parentérales de 6,52 \$ sont ajoutés pour 68 % des services (28 jours). Les quantités restantes à la suite de la mise en seringue pour 4 semaines sont jetées.

L'INESSS est d'avis que l'analyse de minimisation des coûts est adéquate pour évaluer l'efficacité des nouvelles seringues préremplies de méthotrexate. En effet, la justification du fabricant d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre ces présentations de solution injectable de méthotrexate est acceptée. Les seringues préparées dans le respect des normes de préparation constituent le comparateur adéquat et le calcul de leur coût de traitement tient compte de ces particularités.

Ainsi, la comparaison des coûts de traitement mensuels montre que Méthotrexate pour injection BP^{MC} présente un coût de traitement inférieur à celui de la mise en seringue sous hotte de la solution injectable pour des doses hebdomadaires de 7,5 mg, 10 mg et 15 mg. Il est cependant plus cher pour celles de 20 mg et 25 mg, de 4 % et de █ % respectivement. Notons que les plus hautes doses seraient les plus fréquemment utilisées, mais que les données de facturation ne permettent pas d'évaluer les proportions exactes pour chacune.

Toutefois, d'autres paramètres peuvent être pris en considération et une analyse des coûts et des conséquences devient nécessaire pour apprécier tous les éléments pertinents. En considérant que la seringue déjà manufacturée :

- est plus sécuritaire pour le professionnel de la santé et réduit les risques d'exposition;

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- réduit les erreurs de dosage;
- est présentée dans un emballage constitué d'une coquille rigide plus sécuritaire;
- permet au patient de s'approvisionner pour de plus grandes quantités;

l'INESSS est d'avis que ces avantages contrebalancent un coût qui serait légèrement plus élevé.

Selon l'INESSS, en comparaison avec la mise en seringue sous hotte par le pharmacien de la solution en fiole, les seringues de Méthotrexate pour injection BP^{MC} :

- aux doses hebdomadaires de 7,5 mg, 10 mg et 15 mg correspondent à des coûts de traitement moindres;
- à la dose hebdomadaire de 20 mg procurent des avantages cliniques qui contrebalanceraient le coût de traitement légèrement plus élevé de 4 %;
- à la dose hebdomadaire de 25 mg présentent un coût supérieur de ■■■ % qui est jugé trop élevé à la lumière des arguments précités.

En conséquence, l'INESSS considère que Méthotrexate pour injection BP^{MC} satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour les teneurs de 7,5 mg/0,3 ml, 10 mg/0,4 ml, 15 mg/0,6 ml et 20 mg/0,8 ml. Toutefois, la teneur de 25 mg/ml de Méthotrexate pour injection BP^{MC} ne satisfait pas à ces critères.

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)

Les teneurs soumisees sont adaptées au traitement de l'adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde. En ce qui concerne le traitement de l'arthrite juvénile, des doses de 2,5 mg, 5 mg et 17,5 mg sont fréquemment requises. Méthotrexate pour injection BP^{MC} n'est pas disponible à ces teneurs. L'INESSS est d'avis que la préparation magistrale de mise en seringue sous hotte par le pharmacien demeure une option nécessaire pour le traitement de l'arthrite juvénile.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente un impact budgétaire basé sur les ordonnances dans lequel ■■■■■ n'est prévue avec l'ajout de Méthotrexate pour injection BP^{MC}. Il prévoit que les ordonnances proviendront principalement ■■■■■, mais aussi de la ■■■■■. Les parts de marché attribuées au nouveau produit seraient de ■■■ % la première année, de ■■■ % la deuxième année et de ■■■ % la troisième.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Impact budgétaire net de l'inscription de Méthotrexate pour injection BP^{MC} à la Liste de médicaments

Scénario ^a		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^b	RAMQ	███ \$	███ \$	███ \$	███ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			███ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			███ \$
INESSS ^c	RAMQ	47 287 \$	83 226 \$	105 426 \$	235 939 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			203 106 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			246 306 \$

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

b Les estimations regroupent toutes les teneurs du produit.

c Les estimations ne tiennent pas compte de la teneur de 25 mg/ml.

L'INESSS considère les prévisions du fabricant comme non réalistes. Les parts de marché prévues sont jugées faibles, particulièrement pour le pourcentage qu'il prévoit prendre à ██████████. Pour sa part, l'INESSS réalise ses estimations en tenant compte que :

- La teneur de 25 mg/ml n'est pas recommandée pour inscription.
- Les prévisions sont calculées en utilisant l'historique des données de facturation du méthotrexate en solution injectable à la RAMQ, qui sont beaucoup plus élevées que celles utilisées par le fabricant.
- Le nouveau produit prendrait jusqu'à 90 % des ordonnances de mise en seringue de la solution injectable sous hotte biologique à la troisième année suivant son inscription.
- Le nouveau produit pourrait s'approprier 99 % des ordonnances de la solution de méthotrexate en fioles tenant compte que cette façon de faire est à éviter.

Ainsi, il est prévu que des coûts supplémentaires d'environ 236 000 \$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ pour les 3 années suivant l'inscription du produit.

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS tient compte principalement des éléments suivants :

- La valeur thérapeutique du méthotrexate a déjà été reconnue pour l'indication demandée.
- Les seringues préremplies présentent certains avantages dont la sécurité et la précision de la dose.
- Les teneurs soumises sont adaptées au traitement de l'adulte atteint de la polyarthrite rhumatoïde.
- Le coût de traitement mensuel de Méthotrexate pour injection BP^{MC} est inférieur à celui de la mise en seringue sous hotte de la solution injectable pour des doses hebdomadaires de 7,5 mg, 10 mg et 15 mg. Il est cependant plus cher pour celles à 20 mg et 25 mg, de 4 % et de █████ %, respectivement. Diverses considérations cliniques permettent de justifier un coût un peu plus élevé pour la dose de 20 mg, mais ne sont pas suffisantes pour celle de 25 mg.
- Des coûts additionnels d'environ 236 000 \$ seraient à prévoir pour le budget de la RAMQ pour les 3 années suivant l'ajout des teneurs de 7,5 mg/0,3 ml, 10 mg/0,4 ml, 15 mg/0,6 ml et 20 mg/0,8 ml du nouveau produit.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire les 4 teneurs suivantes de Méthotrexate pour injection BP^{MC} sur les listes de médicaments : 7,5 mg/0,3 ml, 10 mg/0,4 ml, 15 mg/0,6 ml et 20 mg/0,8 ml.

De plus, il recommande au ministre de ne pas inscrire Méthotrexate pour injection BP^{MC} sur les listes de médicaments à la teneur de 25 mg/ml.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ)**. Préparations de produits stériles dangereux en pharmacie – Norme 2014.02. Québec, Canada; 2014. Consulté en ligne : www.opq.org/cms/Media/1847_38_fr-CA_0_Norme_2014_02.pdf
- **Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ)**, « La manipulation des médicaments dangereux », *Bulletin d'informations professionnelles*, no 169, mai 2010. Consulté en ligne : www.opq.org/cms/Media/820_38_fr-CA_0_BIP_169_medicaments_dangereux_23_06_10.pdf
- **Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales (ASSTSAS)**. Guide de prévention – Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux. Québec, Canada. Consulté en ligne : www.asstsas.qc.ca/Documents/Publications/Repertoire%20de%20nos%20publications/Autres/GP65-medicaments_dangereux.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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

OCPHYL^{MC} – Analogue de la somatostatine

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Ocphyl

Dénomination commune : Octréotide (acétate d')

Fabricant : Pendopharm

Forme : Solution injectable seringue

Teneurs : 50 mcg/ml, 100 mcg/ml et 500 mcg/ml

Ajout aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'octréotide est un analogue de la somatostatine indiqué notamment pour maîtriser les symptômes de diverses tumeurs, chez les patients atteints d'acromégalie et pour le traitement d'urgence de certaines hémorragies. Ocphyl^{MC} est une solution injectable d'octréotide à courte action, dans une seringue préremplie. Actuellement, on trouve aux listes de médicaments l'octréotide à courte action en ampoule ou en fiole (Sandostatin^{MC} et Octréotide Acétate Oméga^{MC}). Il s'agit de la première évaluation d'Ocphyl^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de l'octréotide à courte action a déjà été reconnue pour les indications demandées. L'avis de conformité émis par Santé Canada pour Ocphyl^{MC} est accompagné d'une déclaration d'équivalence à Sandostatin^{MC}. Celle-ci est basée sur le fait que le principe actif, les teneurs, les indications de traitement, la posologie et la voie d'administration ainsi que les propriétés physicochimiques et les excipients sont identiques. L'intérêt de la disponibilité d'une seringue préremplie de ce médicament réside principalement dans la sécurité d'emploi et la facilité d'administration de ce dispositif. Compte tenu de ce qui précède, l'INESSS est d'avis que les seringues préremplies Ocphyl^{MC} aux teneurs de 50 mcg/ml, 100 mcg/ml et 500 mcg/ml satisfont au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le prix d'une seringue préremplie d'Ocphyl^{MC} est de 1,75 \$, 3,30 \$ et 15,50 \$ pour les teneurs de 50 mcg/ml, 100 mcg/ml et 500 mcg/ml, respectivement. Il est équivalent à celui des ampoules d'Octréotide Acétate Oméga^{MC} et de Sandostatin^{MC} pour les mêmes teneurs. Toutefois, puisque ces deux derniers produits nécessitent une mise en seringue par les pharmaciens ou les patients, des coûts additionnels doivent être ajoutés.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-conséquences qui compare Ocphyl^{MC} à Sandostatin^{MC} et à Octréotide Acétate Oméga^{MC}. La perspective d'un ministère de la santé et un horizon temporel d'une journée sont retenus. Au regard de l'efficacité, elle est jugée équivalente pour chacun des trois conditionnements d'octréotide. Il est estimé que la sécurité d'administration ainsi que la facilité d'utilisation sont améliorées avec les seringues préremplies d'Ocphyl^{MC}. Du point de vue économique, il ressort que le coût unitaire journalier moyen des seringues préremplies d'octréotide est [REDACTED] celui des comparateurs, et ce, pour chacune des teneurs et peu importe le nombre d'administrations

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

quotidiennes. Cela s'explique par l'acquisition nécessaire des seringues et aiguilles jetables avec les ampoules de Sandostatine^{MC} et d'Octréotide Acétate Oméga^{MC}, contrairement aux seringues préremplies d'Ocphyl^{MC}.

L'INESSS juge plutôt que l'analyse de minimisation des coûts représente le devis adéquat pour évaluer l'efficacité des nouvelles seringues préremplies d'octréotide.

Analyse de minimisation des coûts réalisée par l'INESSS comparant Ocphyl^{MC} aux différentes présentations de la solution injectable d'octréotide

Coûts de traitement pour 9 jours, à raison d'une administration de 3 ampoules par jour ^a avec la teneur de :	Seringues préremplies d'octréotide (Ocphyl ^{MC})	Solution d'octréotide en fiole + seringue ^b	Mise en seringue de solution d'octréotide ^c	Coût moyen pondéré de la solution en fiole + seringue et de la mise en seringue de la solution d'octréotide ^d
50 mcg/ml	56 \$	67 \$	93 \$	73 \$
100 mcg/ml	98 \$	109 \$	135 \$	114 \$
500 mcg/ml	427 \$	439 \$	465 \$	444 \$

- a Selon les statistiques de facturation de la RAMQ, pour la période allant du 1^{er} avril 2013 au 31 mars 2014, la durée moyenne d'une ordonnance est de 9 jours et le nombre moyen d'ampoules par jour est de 3 pour l'ensemble des teneurs à l'étude.
- b Ce coût inclut celui du médicament et des seringues ainsi que les coûts en services professionnels du pharmacien pour la délivrance de l'ordonnance (moyenne de 8,62 \$) et des seringues (2,77 \$ par ordonnance).
- c Ce coût inclut celui du médicament et des seringues ainsi que les coûts en services professionnels du pharmacien pour la préparation de seringues (8,96 \$ par ordonnance). Il comprend également le tarif unitaire de 6,53 \$ pour la préparation d'une première seringue et de 2,81 \$ pour les subséquentes. De plus, des frais d'emballage pour le transport des thérapies parentérales sont ajoutés pour chaque service du médicament (6,17 \$ par ordonnance) dans 34 % des cas.
- d Selon les statistiques de facturation de la RAMQ, pour la période allant du 1^{er} avril 2013 au 31 mars 2014, 20 % des ordonnances étaient pour de l'octréotide mis en seringues par le pharmacien et 80 % étaient pour de l'octréotide remis en ampoules au patient.

Il ressort qu'Ocphyl^{MC} présente un coût de traitement quotidien moins élevé que celui de la solution injectable d'octréotide mise en seringue par le patient ou par le pharmacien. De fait, lorsqu'il est calculé pour une administration quotidienne de 3 ampoules et pour une durée de 9 jours, des économies moyennes d'environ 17 \$ sont observées avec chacune des teneurs de la seringue préremplie. Ainsi, l'INESSS considère qu'Ocphyl^{MC} satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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)

Les solutions pour injection actuellement inscrites à la *Liste – Établissements* requièrent une mise en seringue par le pharmacien. Or, les seringues préremplies d'octréotide permettraient d'éviter cette manipulation, ce qui engendrerait des économies en ressources humaines dans les hôpitaux.

Analyse d'impact budgétaire

L'impact budgétaire présenté par le fabricant est basé sur des données d'utilisation et sur le déplacement de thérapies comparatives. Le fabricant estime à ■■■ % annuellement la

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

croissance de l'utilisation de l'octréotide, et ce, pour les 3 prochaines années. Les parts de marché d'Ocphyl^{MC} proviendraient à [REDACTED] % de celles [REDACTED], et ce, dans des proportions de [REDACTED] %, [REDACTED] % et [REDACTED] % pour les 3 prochaines années.

Impact budgétaire net de l'inscription d'Ocphyl^{MC} à la Liste de médicaments

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles			[REDACTED] \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevés			[REDACTED] \$
INESSS ^b	RAMQ	-96 156 \$	-84 754 \$	-73 352 \$	-254 262 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles			-74 397 \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées			-377 468 \$

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

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

L'INESSS considère que les parts de marché prévues par le fabricant sont conservatrices. Pour sa part, il a calculé l'impact budgétaire en tenant compte des éléments suivants :

- La méthode du prix le plus bas (PPB) s'appliquerait.
- Les parts de marché d'Ocphyl^{MC} augmenteraient jusqu'à 90 %.
- Les coûts des services professionnels du pharmacien pour la délivrance et la préparation des seringues ainsi que les frais d'emballage pour le transport et le coût des seringues sont considérés.

Ainsi, lorsque des hypothèses jugées plus réalistes sont retenues, l'INESSS estime que des économies d'environ 254 000 \$ seraient imputées au budget de la RAMQ pour les 3 premières années suivant l'inscription d'Ocphyl^{MC}.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- La valeur thérapeutique de l'octréotide à courte action a déjà été reconnue.
- L'avis de conformité émis par Santé Canada pour Ocphyl^{MC} est accompagné d'une déclaration d'équivalence à Sandostatin^{MC}.
- L'intérêt de la disponibilité d'une seringue préremplie d'octréotide réside principalement dans la sécurité d'emploi et la facilité d'administration de ce dispositif.
- Le prix unitaire des différents teneurs d'Ocphyl^{MC} est équivalent à celui des formats correspondants d'Octréotide Acétate Oméga^{MC} et de Sandostatin^{MC}. Toutefois, puisque ces derniers produits sont délivrés sous forme d'ampoules, leur coût de traitement quotidien est supérieur notamment à cause de l'acquisition des seringues et des aiguilles et des coûts des services professionnels du pharmacien liés aux fournitures ou à la mise en seringue.
- Des économies d'environ 254 000 \$ seraient imputées au budget de la RAMQ pour les 3 premières années suivant l'inscription d'Ocphyl^{MC}.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Ocphyl^{MC} sur les listes de médicaments.

Note : Des 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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

3 MÉDICAMENTS D'EXCEPTION

3.1 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS D'EXCEPTION

ABILIFY MAINTENA^{MC} – Schizophrénie

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Abilify Maintena

Dénomination commune : Aripiprazole

Fabricant : Lundbeck

Forme : Poudre injectable I.M.

Teneurs : 300 mg et 400 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'aripiprazole est un antipsychotique atypique. Abilify Maintena^{MC} est une formulation d'aripiprazole à libération prolongée pour administration mensuelle par voie intramusculaire. Il est indiqué « pour le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les adultes dont l'état est stabilisé ». Actuellement, plusieurs antipsychotiques par voie orale sont inscrits sur les listes de médicaments, notamment l'aripiprazole (Abilify^{MC}). Deux autres antipsychotiques atypiques injectables à action prolongée sont inscrits sur les listes à certaines conditions, soit la rispéridone (Risperdal Consta^{MC}) et la palipéridone (Invega Sustenna^{MC}). Il s'agit de la première évaluation d'Abilify Maintena^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Le fabricant demande que son médicament soit inscrit à la section des médicaments d'exception pour les personnes qui présentent un problème d'observance avec un antipsychotique oral, ou chez qui un antipsychotique injectable conventionnel à action prolongée est inefficace ou mal toléré.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les essais ASPIRE-EU (Fleischhacker 2014) et ASPIRE-US (Kane 2012), ainsi que l'étude de Kane (2013) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une méta-analyse en réseau non publiée est également analysée pour soutenir l'évaluation du rapport entre le coût et l'efficacité.

L'essai ASPIRE-EU est une étude de non-infériorité, multicentrique, à répartition aléatoire. Elle est réalisée à double insu chez des patients atteints de schizophrénie dont la maladie est stabilisée avec un traitement antipsychotique. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'aripiprazole administré tous les 28 jours par voie intramusculaire à celles de l'aripiprazole par voie orale et à celles d'une dose sous-thérapeutique d'aripiprazole administré par voie intramusculaire (50 mg), en guise de placebo. Afin d'assurer l'insu, tous les patients recevaient un traitement injectable et un traitement par voie orale. Avant la répartition aléatoire, les patients étaient transférés à l'aripiprazole par voie orale et leur état devait être stabilisé avec ce traitement. Par la suite, les patients attirés aux traitements par voie intramusculaire recevaient l'aripiprazole par voie orale en concomitance pendant les 14 premiers jours.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

L'objectif principal d'évaluation est le pourcentage de patients ayant subi une rechute (détérioration des symptômes, hospitalisation, idées suicidaires ou comportement violent) à 26 semaines. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les traitements est inférieure à 11,5 %. Les principaux résultats de l'étude ASPIRE-EU sont les suivants.

Résultats de l'étude ASPIRE-EU (Fleischhacker 2014)

Paramètre d'évaluation	Aripiprazole IM 400 mg aux 28 jours n = 265	Aripiprazole PO 10-30 mg par jour n = 266	Placebo ^a n = 131
PARAMÈTRE D'EFFICACITÉ			
Rechutes ^b	7,12 %	7,76 %	21,8 %
Différence (IC95 %) ^c par rapport à aripiprazole PO par rapport au placebo	-0,64 (-5,26 à 3,99) -14,68 (-23,09 à -6,26)	s.o.	s.o.
Variation du score PANSS ^d	-1,66	0,58	3,08
Valeur p par rapport à aripiprazole PO par rapport au placebo	p = 0,0272 p = 0,0002	s.o.	s.o.
Variation du score CGI-S ^e	-0,13	0,05	0,23
Valeur p par rapport à aripiprazole PO par rapport au placebo	p = 0,0123 p < 0,001	s.o.	s.o.
Répondants ^f	89,8 %	89,4 %	75,2 %
Valeur p par rapport à aripiprazole PO par rapport au placebo	p = n.s. p = 0,0001	s.o.	s.o.
PARAMÈTRE D'INNOCUITÉ (pourcentage de patients)			
Effets indésirables graves liés au traitement	5,7 %	5,6 %	8,4 %
Arrêt du traitement en raison des effets indésirables	7,9 %	7,1 %	18,3 %

a La dose sous-thérapeutique d'aripiprazole 50 mg IM aux 28 jours constitue le traitement placebo.

b Proportion de patients ayant rechuté à 26 semaines

c Différence de pourcentage de patients ayant rechuté à 26 semaines et intervalle de confiance à 95 %

d Variation moyenne du score *Positive and Negative Syndrome Scale* à 38 semaines par rapport à la valeur au début de l'étude (échelle évaluant 30 éléments, chacun de 0 (absent) à 6 (extrême)). Ce paramètre fait l'objet d'une analyse statistique des données manquantes fondée sur le report prospectif de la dernière observation.

e Variation moyenne du score *Clinical Global Impression – Severity* à 38 semaines par rapport à la valeur au début de l'étude (échelle variant de 1 (normal) à 7 (extrêmement malade)). Ce paramètre fait l'objet d'une analyse statistique des données manquantes fondée sur le report prospectif de la dernière observation.

f Proportion de patients qui satisfont aux critères de stabilité de la maladie.

IM Intramusculaire

n.s. Différence non statistiquement significative

PO *Per os*; par la voie orale

s.o Sans objet

Il s'agit d'une étude avec un niveau de preuve adéquat. Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées et les sujets sont adéquatement répartis entre les groupes. L'usage d'un pseudo-placebo a permis la préservation de l'insu. La durée de l'étude est considérée comme suffisante car la phase de maintien comparative excède 6 mois. Le pourcentage élevé d'attrition (de 26 % à 53 %) est déploré, mais il correspond à celui généralement observé dans

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 à 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 études en psychiatrie. Le paramètre principal d'évaluation est pertinent, la prévention de la rechute étant un objectif de traitement d'importance.

Les résultats démontrent que l'aripiprazole par voie intramusculaire est non inférieur au traitement avec l'aripiprazole par voie orale et supérieur au placebo quant au pourcentage de patients ayant subi une rechute au cours des 26 semaines de traitement. En outre, les résultats permettent d'affirmer que le traitement à l'étude est plus efficace que le placebo sur la symptomatologie, mesurée à l'aide des échelles *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) et *Clinical Global Impression* (CGI), ainsi que sur le pourcentage de patients répondants, c'est-à-dire qui satisfont au critère de stabilité de la maladie.

Les effets indésirables les plus souvent observés chez les patients recevant l'aripiprazole, quel que soit le mode d'administration, sont l'insomnie, l'akathisie, les céphalées, le gain de poids et les infections nasopharyngées. Hormis la douleur à l'injection rapportée chez 7,5 % des patients attirés au groupe aripiprazole 400 mg par voie intramusculaire, le profil d'innocuité du traitement injectable à action prolongée est semblable à celui du traitement par voie orale.

L'étude ASPIRE-US est un essai à répartition aléatoire, contrôlé par placebo et réalisé à double-insu. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'aripiprazole à celles du placebo chez des personnes schizophrènes dont la maladie est stable. Pour des raisons éthiques, l'étude fut interrompue à la suite d'une analyse intermédiaire préséparée, à la lumière des bénéfices obtenus avec l'aripiprazole. Les résultats démontrent que l'aripiprazole prolonge le délai avant l'exacerbation des symptômes ou avant une rechute, réduit le pourcentage de patients avec rechute et améliore les symptômes de la maladie comparativement au placebo. Les effets indésirables observés sont de même nature et de fréquence comparable à ceux observés dans l'étude ASPIRE-EU. En cas d'effets indésirables, la dose de 400 mg était réduite à 300 mg; moins de 4 % des patients ont eu recours à cette réduction.

L'étude de Kane (2013) est une étude ouverte, multicentrique, où le patient atteint de schizophrénie devient son propre contrôle. Elle a pour but de comparer le taux d'hospitalisations psychiatriques répertoriées rétrospectivement au cours des 3 derniers mois de traitement avec leur antipsychotique par voie orale au taux d'hospitalisations psychiatriques observées prospectivement pendant 3 mois de traitement avec l'aripiprazole injectable. Après le passage au traitement par voie intramusculaire, le taux d'hospitalisations pour causes psychiatriques a diminué de façon importante (28,1 % avec le traitement par voie orale contre 6,6 % avec l'aripiprazole injectable, $p < 0,0001$). Il s'agit d'un devis ouvert sans groupe contrôle avec les limites méthodologiques que cela engendre. C'est pourquoi l'INESSS considère que l'aripiprazole injectable peut contribuer à réduire le risque d'hospitalisation, mais ce bénéfice ne peut être quantifié.

Comparaison avec les antipsychotiques atypiques injectables à action prolongée

Il n'existe pas d'étude comparant directement l'aripiprazole injectable à la rispéridone ou à la palipéridone injectables. Dans le but de déterminer leur efficacité et leur innocuité relatives, une méta-analyse en réseau non publiée est évaluée. La revue systématique qui l'appuie inclut respectivement 6 études pour en estimer l'efficacité (rechutes et arrêts de traitement) et 5 études pour en évaluer l'innocuité (gain de poids et réactions extrapyramidales).

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 à 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 indiquent [REDACTED]. Cette méta-analyse comporte certaines limites, mais elles sont considérées comme mineures. D'ailleurs, des analyses de sensibilité ont été réalisées et les résultats vont dans le même sens. C'est pourquoi les conclusions sont retenues. De plus, les experts consultés sont d'avis que les résultats obtenus corréleront avec ceux qu'ils observent dans leur pratique clinique. Ainsi, l'INESSS juge que l'efficacité et l'innocuité de l'aripiprazole injectable sont comparables à celles de la rispéridone et de la palipéridone injectables.

Besoin de santé

La schizophrénie est une maladie dont la réponse aux divers antipsychotiques est très variable. Actuellement les seuls antipsychotiques atypiques injectables à action prolongée inscrits aux listes sont la rispéridone et la palipéridone. Comme ce dernier est le métabolite actif de la rispéridone, l'aripiprazole représente une option de traitement chimiquement différente pour les patients qui ne tolèrent pas ces molécules. Chez les patients dont la maladie est stabilisée avec l'aripiprazole par voie orale, mais qui présentent un problème d'observance, l'aripiprazole injectable comblerait un besoin.

En conclusion, l'aripiprazole injectable à action prolongée est non inférieur à l'aripiprazole par voie orale quant au pourcentage de patients avec rechute. De plus, il est supérieur au placebo quant au délai avant la rechute, au contrôle des symptômes et au pourcentage de patients répondant aux critères de stabilité de la maladie. Par ailleurs, l'efficacité et l'innocuité de l'aripiprazole injectable sont jugées comparables à celles de la rispéridone et de la palipéridone injectables. Hormis la douleur à l'injection, le profil d'innocuité de l'aripiprazole par voie intramusculaire est semblable à celui de l'aripiprazole par voie orale. En conséquence, l'INESSS considère que l'aripiprazole injectable à action prolongée satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le coût pour 28 jours de traitement avec Abilify Maintena^{MC} est de 465 \$, quelle que soit la dose requise (300 mg ou 400 mg, toutes les 28 jours). Il se situe à l'intérieur de l'écart des coûts de traitement d'une injection tous les 28 jours d'Invega Sustenna^{MC} (313 \$ à 617 \$) et de Risperdal Consta^{MC} à une injection toutes les 2 semaines (329 \$ à 642 \$). Ces coûts incluent celui des services professionnels du pharmacien.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée qui compare l'aripiprazole par voie intramusculaire à la rispéridone et à la palipéridone injectables, chez des patients souffrant de schizophrénie, a été soumise par le fabricant. L'analyse présente les caractéristiques suivantes :

- l'hypothèse que l'efficacité et l'innocuité de l'aripiprazole injectable à action prolongée sont semblables à celles de la rispéridone et de la palipéridone injectables, basée sur les données d'une méta-analyse en réseau non-publiée;
- un horizon temporel de 2 ans;
- une perspective d'un ministère de la santé qui inclut les coûts des médicaments, des services professionnels du pharmacien et des ressources médicales pour l'injection. Une perspective sociétale considère aussi les coûts de perte de productivité pour les patients;
- le coût de la palipéridone est basé à 100 % sur la dose recommandée de 75 mg toutes les 4 semaines;

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 à 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 de la rispéridone est basé à 100 % sur la dose recommandée moyenne de 37,5 mg toutes les 2 semaines;
- les coûts d'initiation de traitement sont ceux de la thérapie orale qui s'administre pendant les 14 et 21 premiers jours du traitement injectable pour l'aripiprazole et la rispéridone, respectivement, et les coûts d'injection à teneurs élevées dans les premières semaines du traitement pour la palipéridone.

Analyse de minimisation des coûts comparant l'aripiprazole injectable à action prolongée aux antipsychotiques atypiques injectables à action prolongée pour le traitement de la schizophrénie selon un horizon temporel de 2 ans

Perspective d'un ministère de la santé	Fabricant ^a			INESSS ^a		
	Doses retenues	Coût	Différence ^b	Doses retenues	Coût	Différence ^b
Aripiprazole IM (Abilify Maintena ^{MC}) ^c	300 mg et 400 mg	■ \$	s.o.	300 mg et 400 mg	12 104 \$	s.o.
Palipéridone IM (Invega Sustena ^{MC}) ^c	75 mg	■ \$	■ \$	107 mg ^e	13 572 \$	-1 468 \$
Rispéridone IM (Risperdal Consta ^{MC}) ^d	37,5 mg	■ \$	■ \$	39 mg ^e	13 211 \$	-1 107 \$

a Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* de février 2014 ou selon le prix soumis par le fabricant, incluant un coût des services professionnels du pharmacien et les coûts d'initiation de traitement

b Différence de coûts de l'aripiprazole IM par rapport au comparateur

c Fréquence d'injection toutes les 4 semaines

d Fréquence d'injection toutes les 2 semaines

e Dose moyenne selon les statistiques de facturation de la RAMQ du 1^{er} avril 2013 au 31 mars 2014

IM Intramusculaire

s.o. Sans objet

L'INESSS considère que l'analyse de minimisation des coûts est pertinente car il est en accord avec l'hypothèse que l'efficacité et l'innocuité de l'aripiprazole par voie intramusculaire sont semblables à celles des autres antipsychotiques atypiques injectables à action prolongée inscrits aux listes. Les comparateurs retenus, soit la rispéridone et la palipéridone injectables, sont adéquats puisqu'ils représentent les produits utilisés par les patients visés. Toutefois, l'INESSS juge qu'il est préférable de considérer les doses réellement utilisées pour déterminer le coût de traitement des comparateurs. Ainsi, selon les statistiques de facturation de la RAMQ du 1^{er} avril 2013 au 31 mars 2014, la dose moyenne de palipéridone injectable est d'environ 107 mg tous les 28 jours et son coût moyen pondéré est de 491 \$, tandis que la dose moyenne de rispéridone injectable est d'environ 39 mg toutes les 2 semaines et son coût moyen pondéré est de 482 \$ pour 28 jours. Notons que les coûts de perte de productivité retenus dans l'analyse selon la perspective sociétale du fabricant ne sont pas jugés représentatifs pour la population visée. Dans ce cas, la perspective d'un ministère de la santé est privilégiée. Ainsi, sur une période de 2 ans qui considère les coûts d'amorce du traitement et de maintien, les résultats montrent que les coûts liés au traitement avec l'aripiprazole injectable sont moins élevés de 1 468 \$ par rapport à ceux de la palipéridone injectable et de 1 107 \$ par rapport à ceux de la rispéridone injectable.

Dans une autre analyse considérant le coût des médicaments seulement, l'INESSS a comparé le coût de l'aripiprazole injectable pour 28 jours (456 \$) au coût moyen pondéré des antipsychotiques atypiques injectables pour 28 jours (488 \$) basé sur les statistiques de facturation de la RAMQ du 1^{er} avril 2013 au 31 mars 2014. Ainsi, le coût mensuel de

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

l'aripiprazole injectable serait moins élevé d'environ 32 \$ par rapport à celui de l'ensemble de ses comparateurs.

Par conséquent, l'INESSS juge que l'aripiprazole injectable satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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)

Les principaux objectifs du traitement de la schizophrénie visent l'amélioration des symptômes et de la qualité de vie, ainsi que la prévention et le report des rechutes et des hospitalisations. Parmi les causes d'échec figure la non-observance au traitement antipsychotique. La prise régulière et appropriée des médicaments prescrits est essentielle pour la prévention des rechutes. La non-persistence au traitement est associée à un risque accru de rechutes et d'hospitalisations. Selon la documentation scientifique, environ 50 % des personnes atteintes de schizophrénie n'adhèrent pas ou n'adhèrent que partiellement à leur thérapie orale (Offord 2013, Valenstein 2006). Les préparations injectables à longue durée d'action représentent une option de traitement par rapport aux antipsychotiques par voie orale, pour pallier les problèmes de non-observance. Outre l'avantage sur l'observance, ces formulations entraînent des concentrations sériques de médicaments actifs plus stables et favorisent la consolidation des relations entre les professionnels de la santé et les patients en raison des visites régulières à la clinique.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant soumet une analyse d'impact budgétaire pour l'inscription d'Abilify Maintena^{MC} comme médicament d'exception basée sur l'historique des demandes de paiement des antipsychotiques atypiques injectables pour le traitement de la schizophrénie. Il est prévu que l'arrivée de l'aripiprazole injectable [redacted] et que ses parts de marché proviendraient de celles de [redacted] et de celles de [redacted] de manière [redacted]. Il s'accaparerait [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % du marché des antipsychotiques atypiques injectables au cours des 3 premières années suivant son inscription. Il est estimé que [redacted] % des patients commencent un traitement antipsychotique injectable chaque année et nécessitent donc un traitement d'initiation.

Impact budgétaire net de l'ajout d'Abilify Maintena^{MC} à la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	[redacted] \$	[redacted] \$	[redacted] \$	[redacted] \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées			[redacted] \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			[redacted] \$
INESSS ^b	RAMQ	-192 992 \$	-419 430 \$	-548 630 \$	-1 161 052 \$

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

b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,62 \$ et la marge bénéficiaire du grossiste.

L'INESSS est en accord avec certaines des hypothèses de l'analyse, mais il juge que les parts de marché de l'aripiprazole injectable anticipées par le fabricant pourraient être surestimées. L'INESSS a réalisé une nouvelle analyse qui tient compte des éléments suivants :

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- des parts de marché inférieures pour l'aripiprazole injectable;
- des parts de marché différentes pour les comparateurs, basées sur les statistiques de facturation de la RAMQ du 1^{er} avril 2013 au 31 mars 2014;
- une croissance moins rapide du marché des antipsychotiques atypiques injectables, basée sur les statistiques de facturation de la RAMQ de l'année 2011 à l'année 2013, résultant en un nombre moins élevé d'ordonnances.

Par conséquent, l'INESSS estime que l'inscription d'Abilify Maintena^{MC} à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* pourrait générer des économies d'environ 1,2 M\$ sur le budget de la RAMQ pour les 3 prochaines années.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- L'aripiprazole injectable à action prolongée est non inférieur à l'aripiprazole par voie orale quant au pourcentage de patients avec rechute.
- Il est supérieur au placebo quant au délai avant la rechute, au contrôle des symptômes et au pourcentage de patients répondant aux critères de stabilité de la maladie.
- Hormis la douleur à l'injection, le profil d'innocuité du médicament administré par voie intramusculaire est semblable à celui du traitement administré par voie orale.
- L'efficacité et l'innocuité de l'aripiprazole injectable sont jugées comparables à celles de la rispéridone et de la palipéridone injectables.
- Les antipsychotiques injectables à longue durée d'action répondent à un besoin de santé non comblé par les antipsychotiques par voie orale chez les personnes ayant un problème d'observance.
- Le coût de traitement avec l'aripiprazole injectable se situe à l'intérieur de l'écart des coûts de traitement de la rispéridone et de la palipéridone injectables.
- Sur une période de 2 ans, les coûts liés au traitement avec l'aripiprazole injectable seraient moins élevés de 1 468 \$ par rapport à ceux de la palipéridone injectable et de 1 107 \$ par rapport à ceux de la rispéridone injectable.
- L'inscription d'Abilify Maintena^{MC} à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* pourrait générer des économies d'environ 1,2 M\$ sur le budget de la RAMQ pour les 3 prochaines années.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Abilify Maintena^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. L'indication reconnue serait la suivante :

- ◆ pour les personnes qui présentent un problème d'observance avec un antipsychotique oral, ou chez qui un antipsychotique injectable conventionnel à action prolongée est inefficace ou mal toléré;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Fleischhacker WW, Sanchez R, Perry PP, et coll.** Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study. *BJP* 2014; 205:135-44.
- **Kane JM, Sanchez R, Perry P, et coll.** Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2012; 73(5):617-24.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Kane JM, Sanchez R, Zhao J, et coll.** Hospitalisation rates in patients switched from oral antipsychotics to aripiprazole once-monthly for the management of schizophrenia. *J Med Econ* 2013; 16(7):917-25.
- **Offord S, Lin J, Mirski D, et coll.** Impact of early nonadherence to oral antipsychotics on clinical and economic outcomes among patients with schizophrenia. *Adv Ther* 2013;30:286-97.
- **Potkin SG, Raoufinia A, Mallikaarjun, et coll.** Safety and tolerability of once monthly aripiprazole treatment initiation in adults with schizophrenia stabilized on selected atypical oral antipsychotics other than aripiprazole. *Curr Med Res Opin* 2013; 29(10):1241-51.
- **Valenstein M, Ganoczy D, McCarthy JF, et coll.** Antipsychotic adherence over time among patients receiving treatment for schizophrenia: a retrospective review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(10):1542-50.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

GRASTEK^{MC} – Rhinite allergique associée au pollen de graminées

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Grastek

Dénomination commune : Extrait allergénique de pollen de graminées

Fabricant : Merck

Forme : Comprimé sublingual

Teneur : 2 800 UAB

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Grastek^{MC} est une immunothérapie allergénique sublinguale dont l'ingrédient actif est un extrait naturel de pollen d'une graminée, la fléole des prés (*Phleum pratense*), purifié et standardisé. Ce produit est indiqué pour « atténuer les signes et les symptômes de la rhinite allergique (RA) saisonnière modérée ou grave causée par le pollen de la fléole des prés et des graminées apparentées (avec ou sans conjonctivite) chez les adultes et les enfants âgés de 5 ans et plus dont le diagnostic de RA a été confirmé par des symptômes cliniquement pertinents depuis au moins deux saisons polliniques, qui ont présenté des résultats positifs à un test cutané par piqûre ou au dosage des IgE spécifiques au *Phleum pratense*, ou les deux, et qui n'ont pas toléré la pharmacothérapie classique ou qui n'y ont pas répondu adéquatement ». À la monographie, il est recommandé d'entreprendre le traitement au moins 8 semaines avant le début de la saison pollinique aux graminées. Une autre immunothérapie allergénique sublinguale (Oralair^{MC}) utilisée pour la même indication est inscrite aux listes de médicaments à la section des médicaments d'exception, selon certaines conditions. Des allergènes spécifiques aux graminées, s'administrant par voie sous-cutanée, sont également inscrits sur les listes de médicaments. Il s'agit de la première évaluation de Grastek^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études de Maloney (2014), de Durham (2012) ainsi qu'une méta-analyse en réseau non publiée, sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Efficacité et innocuité chez les enfants et les adultes

L'étude de Maloney est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu dont le but est de comparer l'efficacité et l'innocuité de Grastek^{MC} à celles d'un placebo. Cette étude évalue l'effet d'un traitement de désensibilisation débuté 3 mois avant le début de la saison pollinique et poursuivi jusqu'à la fin de cette saison (durée moyenne de 54 jours). Au total, 1 501 personnes âgées de 5 ans à 65 ans atteintes de rhinoconjonctivite consécutive à une allergie au pollen de graminées sont réparties entre les 2 groupes de traitement. Une médication de secours comprenant des antihistaminiques ophtalmiques ou oraux ainsi que des corticostéroïdes nasaux ou oraux est permise. Les symptômes d'allergie sont évalués par l'indice total combiné (*Total combined score*, TCS) quotidien qui correspond à la somme de l'indice des symptômes quotidiens (*Daily symptom score*, DSS) et de l'indice des médicaments quotidiens (*Daily medication score*, DMS). Par conséquent, le TCS fournit une estimation des bienfaits du traitement destiné à atténuer les symptômes, ajustée en fonction du soulagement des symptômes que procure le médicament de secours. La qualité de vie est mesurée, pendant

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

la haute saison pollinique, par le questionnaire sur la qualité de vie liée à la rhinoconjonctivite chez les sujets âgés de 12 ans ou plus (*Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*, RQLQ[s]12+). Les principaux résultats obtenus après une saison de traitement sont les suivants.

Sujets âgés de 5 ans à 65 ans :

- Les symptômes d'allergie selon le TCS pendant la saison pollinique complète sont réduits de 23 %, par rapport au placebo, dans le groupe recevant Grastek^{MC}.
- Les symptômes d'allergie selon le TCS pendant la haute saison pollinique sont réduits de 29 %, par rapport au placebo, dans le groupe recevant Grastek^{MC}.
- Le score au questionnaire RQLQ[s]12+ est diminué d'au moins 12 %, par rapport au placebo, dans le groupe recevant Grastek^{MC}.

Sujets âgés de 5 ans à 18 ans :

- Les symptômes d'allergie selon le TCS pendant la saison pollinique complète sont réduits de 32 %, par rapport au placebo, dans le groupe recevant Grastek^{MC}.

La méthodologie de cette étude est adéquate malgré l'absence d'optimisation du traitement antiallergique symptomatique avant le début de l'étude. Le TCS ainsi que le RQLQ[s]12+ sont des échelles reconnues et validées. Les résultats démontrent une réduction plus importante des symptômes de rhinoconjonctivite, de la prise de médicaments ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie chez les personnes traitées avec Grastek^{MC}, comparativement à celles qui reçoivent un placebo. Ces résultats sont jugés cliniquement significatifs, car la diminution des scores obtenus, par rapport au placebo, sur l'échelle TCS est supérieure à 20 % (Canonica 2007). Toutefois, cet effet est jugé modeste.

Les principaux effets indésirables dans le groupe recevant Grastek^{MC} sont l'irritation de la gorge (23 %), le prurit buccal (19 %) et l'œdème buccal (13 %). Ces effets, dont l'intensité est légère à modérée, sont principalement limités à la sphère de l'oto-rhino-laryngologie. Ils tendent à diminuer rapidement après les premières doses.

Efficacité et innocuité à long terme

L'étude de Durham est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu dont le but est de comparer l'efficacité et l'innocuité de Grastek^{MC} à celles d'un placebo, pendant 5 années consécutives. Au départ, 634 personnes âgées de 18 ans à 65 ans atteintes de rhinoconjonctivite consécutive à une allergie au pollen de graminées ont été réparties entre les 2 groupes de traitement. Cette étude a évalué l'effet de Grastek^{MC} débuté de 4 mois à 8 mois avant le début de la saison pollinique et poursuivi jusqu'à la fin de cette saison, et ce, pendant 3 saisons consécutives. Par la suite, les sujets ayant complété cette première phase ont été suivis pendant 2 autres saisons polliniques afin d'évaluer le maintien de la réponse. Une médication de secours comprenant des antihistaminiques ophtalmiques ou oraux ainsi que des corticostéroïdes nasaux ou oraux était permise. L'objectif principal consiste en l'évaluation du maintien de l'efficacité de Grastek^{MC} pendant les 2 années de suivi sans immunothérapie. Les principaux résultats sont les suivants.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principaux résultats de l'étude de Durham (2012) après 3 saisons de traitement avec Grastek^{MC} suivi de 2 saisons sans traitement

	SAISON 1 Grastek ^{MC} n = 634	SAISON 2 Grastek ^{MC} n = 351	SAISON 3 Grastek ^{MC} n = 308	SAISON 4 sans traitement n = 283	SAISON 5 sans traitement n = 238
Indice des symptômes quotidiens (<i>Daily symptom score</i> , DSS) ^a	31 % ^b 1,3 (0,9 à 1,7) ^c	36 % ^b 1,4 (0,9 à 1,9) ^c	29 % ^b 1,0 (0,5 à 1,6) ^c	26 % ^b 0,9 (0,4 à 1,5) ^c	25 % ^b 0,8 (0,3 à 1,4) ^c
Indice des médicaments quotidiens (<i>Daily medication score</i> , DMS) ^a	38 % ^b 1,0 (0,6 à 1,4) ^c	45 % ^b 1,5 (0,8 à 2,2) ^c	40 % ^b 1,2 (0,5 à 1,9) ^c	29 % ^b 0,9 (0,1 à 1,7) ^c	20 % ^b 0,6 (-0,1 à 1,4) ^c
Indice combiné de la rhinoconjonctivite (<i>Rhinoconjunctivitis combined score</i> , RCS) ^{a,d}	33 % (26 % à 44 %)	41 % (27 % à 54 %)	36 % (19 % à 54 %)	34 % (15 % à 56 %)	27 % (8 % à 42 %)
Indice du <i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i> (RQLQ) ^a	25 % p < 0,0001	29 % p = 0,0003	32 % p < 0,0001	28 % p = 0,0011	26 % p = 0,0047

a Différence des moyennes

b Différence relative par rapport au placebo

c Différence absolue par rapport au placebo et intervalle de confiance à 95 %

d Différence relative par rapport au placebo et intervalle de confiance à 95 %

La méthodologie de cette étude est considérée comme adéquate malgré le fait que près de la moitié des sujets ont abandonné après la première année. De plus, 238 sujets sur les 634 sujets au départ ont terminé l'étude. La majorité des résultats démontrent, pendant les 5 années, une réduction plus importante des symptômes de rhinoconjonctivite et de la consommation de médicaments ainsi qu'une amélioration plus marquée de la qualité de vie chez les personnes traitées avec Grastek^{MC}, comparativement à celles qui reçoivent le placebo. Ces résultats sont jugés cliniquement significatifs, car la diminution des scores obtenus, par rapport au placebo, sur l'indice combiné de la rhinoconjonctivite (*Rhinoconjunctivitis combined score*, RCS) est supérieure à 20 %. Toutefois, cet effet est jugé modeste. Un seul résultat est non significatif, il s'agit de la différence au DMS lors de la deuxième saison sans traitement (saison 5). Or, il existe une forte corrélation entre l'exposition des sujets à de grandes quantités de pollen au début de la saison et le résultat obtenu aux paramètres d'évaluation de la réponse au traitement. La plus faible concentration de pollen a été enregistrée lors de la saison 5. Il est donc possible que cette variation saisonnière ait influencé à la baisse les résultats pour cette année. En somme, malgré l'arrêt du traitement après 3 années, les sujets ont conservé un bénéfice significatif au RCS pendant les 2 années subséquentes. Un suivi plus long permettrait

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

de vérifier si l'effet tend à diminuer ou à perdurer. Le profil d'innocuité est semblable à ce qui est constaté dans les études à court terme.

Efficacité comparative

Une méta-analyse en réseau non publiée compare, entre autres, l'efficacité de l'immunothérapie sublinguale en comprimés (ITSL-C) à celle de l'immunothérapie sous-cutanée (ITSC) ainsi que l'efficacité des ITSL-C (Grastek^{MC} et Oralair^{MC}) entre elles, dans le traitement de la rhinite allergique associée au pollen de graminées. Seuls les résultats d'études à répartition aléatoire sont retenus et le placebo est utilisé à titre de comparateur commun lors des comparaisons indirectes. L'ampleur de l'effet a été exprimée dans chaque étude à l'aide d'une différence moyenne normalisée (*standardized mean difference* ou SMD) étant donné la variabilité dans les échelles utilisées. Les principaux résultats sont les suivants.

Comparaison entre l'ITSL-C et l'ITSC :

- La différence des moyennes normalisées associées aux symptômes est de ■■■ (IC95 % : ■■■).
- La différence des moyennes normalisées associées aux médicaments de secours est de ■■■ (IC95 % : ■■■).

Comparaison entre Grastek^{MC} et Oralair^{MC} :

- La différence des moyennes normalisées associées aux symptômes est de ■■■ (IC95 % : ■■■).
- La différence des moyennes normalisées associées aux médicaments de secours est de ■■■ (IC95 % : ■■■).

Plusieurs limites méthodologiques sont présentes. Ces dernières concernent principalement une variabilité importante dans l'exposition des sujets au pollen de graminées, dans l'utilisation de différents indices de mesure ainsi que dans le nombre d'études recensées pour documenter l'efficacité des différents traitements. Néanmoins, les experts considèrent que les résultats de cette méta-analyse viennent appuyer leur avis, qui est que l'efficacité de l'ITSL-C est semblable à celle de l'ITSC. Leur constat d'efficacité similaire s'applique également à la comparaison entre Grastek^{MC} et Oralair^{MC}.

Besoin de santé

Le principal avantage de Grastek^{MC} consiste en une administration simple et pratique à la maison, contrairement à l'ITSC, qui nécessite des visites répétées chez le médecin susceptibles d'occasionner des absences à l'école ou au travail. Grastek^{MC} est le deuxième traitement immunologique en comprimé sublingual indiqué pour traiter l'allergie aux graminées, après Oralair^{MC}. Comparativement à ce dernier, Grastek^{MC} ne présente pas d'avantage quant à la durée de traitement puisque la période d'administration présaisonnière pourrait être plus longue que 8 semaines. Tout au plus, représente-t-il une option supplémentaire pour le traitement des allergies aux graminées.

En conclusion, les données démontrent que Grastek^{MC} est plus efficace qu'un placebo pour le traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière modérée ou grave associée au pollen de graminées chez les personnes âgées de 5 ans à 65 ans. Lorsqu'administré pendant 3 saisons consécutives, Grastek^{MC} confère une protection contre les symptômes d'allergie et réduit le recours aux médicaments quotidiens pendant 2 années subséquentes, sans

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

immunothérapie. L'ampleur des résultats est cependant jugée modeste. De plus, selon l'avis des experts, l'efficacité de l'ITSL-C est semblable à celle de l'ITSC. Les deux ITSL-C, Grastek^{MC} et Oralair^{MC}, présentent également une activité immunologique ainsi qu'un profil d'innocuité comparables. Par conséquent, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de Grastek^{MC} pour le traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière modérée ou grave associée au pollen de graminées chez les personnes qui n'ont pas toléré la pharmacothérapie classique ou qui n'y ont pas répondu adéquatement.

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

Le coût de traitement annuel de Grastek^{MC}, incluant les services professionnels du pharmacien, varie de 490 \$ à 736 \$ en fonction de la durée du traitement présaisonnier (2 à 4 mois). Ce coût est inférieur ou équivalent à celui d'Oralair^{MC}, qui est de 748 \$ pour une durée de traitement présaisonnier de 4 mois, mais supérieur à celui de l'ITSC à usage présaisonnier, dont le coût varie de 115 \$ à 123 \$. L'ITSC à usage présaisonnier consiste en une injection hebdomadaire pendant environ 3 mois précédant la saison pollinique, dont la durée a été fixée à 2 mois pour l'ensemble de ces traitements.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée est présentée. Elle repose sur l'hypothèse que Grastek^{MC} a une efficacité semblable à celle d'Oralair^{MC} et des ITSC (protocoles annuel et présaisonnier) chez des sujets atteints de rhinite allergique saisonnière associée au pollen de graminées. La comparaison avec le protocole annuel n'a pas été évaluée, puisque les personnes qui l'utilisent ont plusieurs allergies, alors que l'utilisation de Grastek^{MC} vise des sujets spécifiquement allergiques au pollen des graminées. Cette analyse :

- s'appuie sur les données d'efficacité provenant de la méta-analyse en réseau non publiée;
- porte sur un horizon temporel de 3 ans;
- est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle les coûts directs en médicaments, en services professionnels du pharmacien, en visites médicales ainsi que les coûts indirects en frais de déplacement et en absentéisme de court terme sont considérés.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Analyse de minimisation des coûts comparant Grastek^{MC} à Oralair^{MC} et à l'immunothérapie sous-cutanée utilisés pour le traitement de la rhinite allergique saisonnière associée au pollen de graminées, selon une perspective sociétale

Grastek ^{MC} comparativement à	Fabricant	INESSS ^a
Médicament	Coûts différentiels triennaux	Coûts différentiels triennaux
Oralair^{MC}		
Scénario de référence	■ \$	De -737 \$ ^b à -35 \$ ^c
Analyses de sensibilité déterministes ^d	De ■ \$ à ■ \$	De -737 \$ ^b à -35 \$ ^c
Immunothérapie sous-cutanée (protocole présaisonnier^d)		
Scénario de référence	■ \$	De -248 \$ ^b à 454 \$ ^c
Analyses de sensibilité déterministes ^e	De ■ \$ à ■ \$	De -552 \$ ^b à 149 \$ ^c

a Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* de février 2014 ou selon le prix soumis par le fabricant, incluant le coût des services professionnels du pharmacien et excluant la marge bénéficiaire du grossiste.

b Calcul effectué avec un traitement présaisonnier de 2 mois avec Grastek^{MC}

c Calcul effectué avec un traitement présaisonnier de 4 mois avec Grastek^{MC}

d Le protocole présaisonnier correspond à une injection hebdomadaire pendant environ 3 mois (totalisant 9 ou 11 injections) précédant la saison pollinique.

e Les analyses de sensibilité de l'INESSS sont effectuées avec un absentéisme de 3 heures par visite.

L'INESSS juge que l'analyse pharmacoéconomique est adéquate et adhère aux hypothèses du fabricant quant au salaire horaire employé et aux frais de déplacement. Il juge que la durée de l'absentéisme fixée à environ 1 h 30 est conservatrice, mais qu'elle pourrait atteindre 3 heures chez certaines personnes; cela a été évalué en analyses de sensibilité. De plus, compte tenu que la durée du traitement présaisonnier avec Grastek^{MC} est d'au moins 2 mois selon la monographie, l'INESSS a fait varier cette durée jusqu'à 4 mois dans son scénario de référence alors que le fabricant l'a fixée à 2 mois.

Il en résulte que l'usage de Grastek^{MC} pourrait générer des économies par rapport à celui d'Oralair^{MC}. Sur un horizon temporel de 3 ans, elles pourraient varier entre 35 \$ et 737 \$ selon la durée du traitement présaisonnier avec Grastek^{MC}. Toutefois, selon les données de facturation de la RAMQ du 1^{er} janvier 2014 au 31 mai 2014, environ 20 % des personnes assurées prenaient leur première dose d'Oralair^{MC} 4 mois avant le début de la saison pollinique, soit au début du mois de février. Ainsi, les économies présentées pourraient être moindres. De plus, l'utilisation de Grastek^{MC} peut entraîner des économies ou des coûts supplémentaires, variant de -552 \$ à 454 \$, par rapport au protocole présaisonnier d'ITSC selon la durée du traitement présaisonnier avec Grastek^{MC} et le temps d'absentéisme associé aux visites médicales. Compte tenu que Grastek^{MC} est généralement efficient comparativement à ses comparateurs, il satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

L'analyse d'impact budgétaire présentée par le fabricant repose sur une approche épidémiologique utilisée pour circonscrire la population québécoise souffrant de rhinite allergique saisonnière associée au pollen de graminées. Il en découle qu'environ ■ personnes assurées par le régime public seraient admissibles à l'immunothérapie pour traiter cette allergie.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Parmi ces personnes, de [] à [] seraient traitées avec une immunothérapie au cours des 3 années à venir. Avec l'inscription de Grastek^{MC}, ce nombre de patients [] % annuellement. Il est également présumé que [] % des personnes traitées avec [] prendraient désormais Grastek^{MC}. Enfin, Grastek^{MC} prendrait [] %, [] % et [] % des parts de marché [] au cours des 3 prochaines années. La durée de traitement présaisonnier avec Grastek^{MC} a été fixée à [] semaines.

Impact budgétaire net de l'inscription de Grastek^{MC} à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	[] \$	[] \$	[] \$	[] \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées			[] \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			[] \$
INESSS ^b	RAMQ	7 045 \$	10 422 \$	15 390 \$	32 857 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			9 517 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			56 198 \$

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

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

Selon l'INESSS, les estimations du fabricant sont surestimées. En effet, en se basant sur les statistiques de facturation de la RAMQ de 2012, 43 personnes assurées étaient traitées avec une ITSC spécifique au pollen des graminées, ce qui est [] aux estimations du fabricant. Selon ces données de facturation pour l'année 2014, première année où le traitement présaisonnier avec Oralair^{MC} a pu être administré en entier, [] personnes assurées étaient traitées par une immunothérapie, ce qui est également [] aux valeurs présumées. Ainsi, l'INESSS a retenu les hypothèses suivantes :

- Le nombre de personnes assurées traitées avec l'immunothérapie sans l'inscription de Grastek^{MC} varierait de 85 à 192 au cours des 3 prochaines années.
- La durée moyenne de traitement présaisonnier avec Grastek^{MC} a été fixée à 3 mois, tout comme celle d'Oralair^{MC}. En effet, selon les données de facturation de la RAMQ du 1^{er} janvier 2014 au 31 mai 2014, la durée moyenne du traitement présaisonnier avec Oralair^{MC} était d'environ 3 mois.

À la suite de ces modifications, des coûts supplémentaires pour le budget de la RAMQ de l'ordre d'environ 33 000 \$ au cours des 3 premières années seraient à prévoir après l'inscription en médicament d'exception de Grastek^{MC}.

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- Grastek^{MC} est plus efficace qu'un placebo pour le traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière modérée ou grave associée au pollen de graminées chez les personnes âgées de 5 ans à 65 ans.
- Lorsque administré pendant 3 saisons consécutives, Grastek^{MC} confère une protection contre les symptômes d'allergie et réduit le recours aux médicaments quotidiens pendant 2 années subséquentes, sans immunothérapie.
- L'efficacité de l'ITSL-C est comparable à celle de l'ITSC dans le traitement de la rhinite allergique associée au pollen de graminées. Les comprimés de Grastek^{MC} et d'Oralair^{MC}

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- semblent comparables quant à leur efficacité et à leur profil d'innocuité dans le traitement de l'allergie aux graminées. Toutefois, l'ampleur des résultats est jugée modeste.
- Grastek^{MC} pourrait entraîner des économies par rapport à Oralair^{MC}. Selon le scénario considéré, son usage peut entraîner des économies ou des coûts additionnels comparativement à l'ITSC en protocole présaisonnier. Selon le scénario considéré, Grastek^{MC} est jugé généralement efficace comparativement à ses comparateurs.
 - Au cours des 3 premières années, des coûts supplémentaires pour le budget de la RAMQ d'environ 33 000 \$ seraient à prévoir après l'inscription de Grastek^{MC} sur la *Liste de médicaments*.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Grastek^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. L'indication reconnue serait la suivante :

- ◆ pour le traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière modérée ou grave associée au pollen de graminées.

La durée maximale de l'autorisation avec les extraits allergéniques de pollen de graminées oraux est de 3 saisons polliniques consécutives, peu importe le produit utilisé.

Il est à noter que les extraits allergéniques de pollen de graminées ne sont pas autorisés en association avec l'immunothérapie sous-cutanée.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, et coll.** Recommendations for standardization of clinical trials with allergen specific immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007; 62 :317-24.
- **Durham SR, Emminger W, Kapp A, et coll.** SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3) : 717-25.
- **Maloney J, Bernstein DI, Nelson H, et coll.** Efficacy and safety of grass sublingual immunotherapy tablet, MK-7243: a large randomized controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(2) :146-53.
- **Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS).** La rhinite allergique au Québec, Québec, Direction des communications. 2011 :14 p. [En ligne. Page consultée le 2 juin 2014] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2011/11-202-04W.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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

IBAVYR^{MC} – Hépatite C chronique de génotype 2 ou 3

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Ibavyr

Dénomination commune : Ribavirine

Fabricant : Pendopharm

Forme : Comprimé

Teneurs : 400 mg et 600 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La ribavirine (RBV) est un agent antiviral. Elle est indiquée « en association avec d'autres agents pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes ». Actuellement, on trouve la RBV, à une teneur de 200 mg, dans les trousseaux combinant RBV/interféron alfa-2b péguylé (Pegetron^{MC}, Pegetron Clearclick^{MC}) ou RBV/peginterféron alfa-2a (Pegasys RBV^{MC}, Pegasys RBV ProClick^{MC}) inscrites sur les listes de médicaments à certaines conditions. Dans les présents travaux, le sofosbuvir (Sovaldi^{MC}) fait l'objet de recommandations pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 2 ou 3. Ce médicament doit être administré en association avec la RBV, selon certaines modalités. Il s'agit de la première évaluation d'Ibavyr^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Le fabricant a demandé une évaluation prioritaire pour motif thérapeutique. Comme la demande satisfait aux critères d'évaluation prioritaire, l'INESSS a procédé à celle-ci dans les meilleurs délais.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Les études cliniques portant sur le sofosbuvir ainsi que des données de bioéquivalence sont considérées pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Dans les présents travaux, l'INESSS recommande d'ajouter des indications reconnues au sofosbuvir, en association avec la RBV, sur les listes de médicaments pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 2 n'ayant jamais été traitées et chez celles atteintes du virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 2 ou 3 qui présentent une contre-indication ou une intolérance sérieuse à l'IFNpeg ou qui ont déjà eu un échec thérapeutique avec l'association RBV/IFNpeg. Par ailleurs, il recommande de ne pas ajouter une indication reconnue à ce produit pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 3 chez les personnes n'ayant jamais été traitées, à moins que ce produit fasse l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à le rendre acceptable. La durée de traitement est de 12 semaines pour le génotype 2 et d'un maximum de 24 semaines pour le génotype 3. Les données cliniques appuyant ces recommandations proviennent des études FISSION (Lawitz 2013), POSITRON et FUSION (Jacobson 2013) ainsi que VALENCE (Zeuzem 2014).

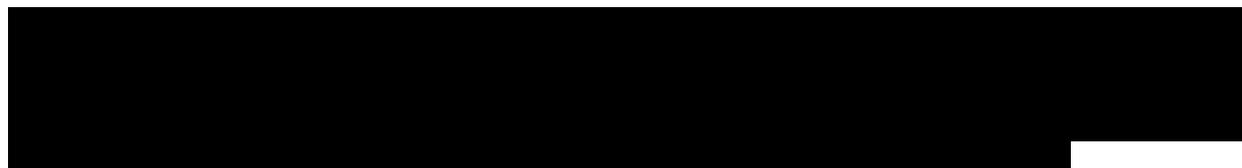
Des données non publiées montrent que la formulation d'Ibavyr^{MC}, à une teneur de 600 mg, est bioéquivalente à celle de la RBV, à raison de 3 comprimés de 200 mg, qui a été utilisée dans les études cliniques précitées. De plus, Santé Canada a autorisé la commercialisation de la teneur de 400 mg d'Ibavyr^{MC} sur la base d'une analyse du processus de fabrication et des propriétés chimiques de cette teneur, en comparaison avec la teneur de 600 mg. Les résultats de cette analyse démontrent la proportionnalité de leurs ingrédients ainsi qu'un profil de

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

dissolution équivalent. Par conséquent, l'INESSS est en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique d'Ibavyr^{MC} chez les mêmes populations que celles ciblées avec le sofosbuvir.

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

Le prix d'un comprimé sécable de 400 mg d'Ibavyr^{MC} est de ■■■ \$, tandis qu'il est de ■■■ \$ pour un comprimé non sécable de 600 mg. Le coût d'un traitement de 12 semaines avec Ibavyr^{MC} varie de ■■■ \$ à ■■■ \$ selon la posologie recommandée (1 000 mg à 1 200 mg par jour) et double pour un traitement de 24 semaines. À ces coûts s'ajoutent ceux du sofosbuvir.



Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-conséquences non publiée est soumise. Elle présente les conséquences et les coûts associés à l'usage d'Ibavyr^{MC} spécifiquement pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 2 ou 3 lorsqu'elle est associée avec d'autres antiviraux.

L'INESSS estime que cette analyse ne lui permet pas de statuer sur l'efficacité d'Ibavyr^{MC}. L'analyse pharmacoéconomique employée pour l'évaluation du sofosbuvir pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 2 ou 3 a plutôt été retenue. Elle permet alors d'estimer les ratios coût-utilité différentiels de l'association sofosbuvir et Ibavyr^{MC} comparativement à la combinaison RBV/INFpeg ou à l'absence de traitement. Il en ressort que :

- Chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 2 ou 3 ayant une contre-indication ou une intolérance à l'IFNpeg ou ayant subi un échec thérapeutique ou une récurrence de la maladie à la suite d'un traitement avec la combinaison RBV/IFNpeg, l'association sofosbuvir/Ibavyr^{MC} est considérée comme efficace par rapport à l'absence de traitement quand elle est administrée durant 12 semaines chez les personnes atteintes du VHC de génotype 2. Chez celles de génotype 3, l'association sofosbuvir/Ibavyr^{MC} est jugée acceptable lorsque utilisée pour un maximum de 24 semaines chez ceux ayant une contre-indication ou une intolérance à l'IFNpeg.
- Chez les patients atteints du VHC de génotype 3 ayant subi un échec thérapeutique ou une récurrence de la maladie à la suite d'un traitement avec l'association RBV/INFpeg, le ratio coût-utilité différentiel du sofosbuvir/RBV par rapport à l'absence de traitement est considéré légèrement trop élevé. Le besoin de santé est jugé suffisant pour contrebalancer ce ratio.
- L'association Ibavyr^{MC} et sofosbuvir ne satisfait pas au critère pharmacoéconomique pour le traitement de l'hépatite C chronique chez les patients atteints du VHC de génotype 2 n'ayant jamais reçu de traitement. Toutefois, le besoin de santé et les considérations cliniques sont jugés d'un poids suffisant pour contrebalancer le ratio pharmacoéconomique élevé.
- L'association Ibavyr^{MC} et sofosbuvir ne satisfait pas au critère pharmacoéconomique pour le traitement de l'hépatite C chronique chez les patients atteints du VHC de génotype 3 n'ayant jamais reçu de traitement. Les considérations cliniques sont insuffisantes pour contrebalancer le rapport entre le coût et l'efficacité, ainsi que l'impact budgétaire jugés trop élevés.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

[REDACTED]

L'INESSS est toutefois d'avis que la justesse du prix d'Ibavyr^{MC} ne peut être considérée seule, et doit être examinée concomitamment avec le rapport entre le coût et l'efficacité de l'association sofosbuvir/RBV. Cette association fait l'objet de recommandations dans les présents travaux et elle a été jugée efficiente ou contrebalancée par le besoin de santé pour certaines populations. Par ailleurs, l'INESSS estime :

- que le préjudice à l'égard des patients atteints d'hépatite C chronique qui ne pourraient recevoir l'association sofosbuvir/RBV si Ibavyr^{MC} n'était pas inscrit serait important;
- qu'il n'apparaît pas acceptable, du point de vue de l'éthique professionnelle, d'avoir recours à la RBV des trousse et de ne pas utiliser l'IFNpeg contenu dans celles-ci, uniquement pour des fins de réduction du fardeau économique. Cela résulte en une perte importante en médicament dont il serait nécessaire de disposer de façon sécuritaire, à défaut de quoi cela pourrait accroître le risque environnemental;
- que les trousse n'ont pas l'indication reconnue par Santé Canada pour être administrées en association avec le sofosbuvir.

L'INESSS juge donc qu'Ibavyr^{MC} est la meilleure option disponible. Cependant, il satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique seulement lorsque son usage est limité aux patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 2 ou 3, en association avec le sofosbuvir, et ce, en conformité avec les indications reconnues pour le paiement de ce dernier. Par contre, Ibavyr^{MC} ne satisfait pas au critère économique lorsqu'il est associé à d'autres antiviraux utilisés pour traiter l'infection par le VHC.

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)

La RBV s'administre en association avec le sofosbuvir, une nouvelle option thérapeutique pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 2 ou 3 qui vient combler un besoin de santé jugé important.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant soumet une analyse d'impact budgétaire basée sur des données épidémiologiques de l'hépatite C appliquées à la population québécoise. Il estime que la prévalence du VHC est de 0,9 % de la population de plus de 18 ans et que de ces cas, [REDACTED] % seraient atteints d'hépatite C chronique. À l'aide des données de facturation obtenues à partir [REDACTED] couvrant la période d'avril 2013 à mars 2014, le fabricant prévoit que [REDACTED] %, [REDACTED] % et [REDACTED] % des patients recevraient un traitement au cours des 3 prochaines années. De ces patients, [REDACTED] % et [REDACTED] % seraient, respectivement, atteints du VHC de génotype 2 ou 3. Ibavyr^{MC} irait chercher [REDACTED] des parts de marché de la RBV administrée en association avec un traitement à base de sofosbuvir pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 2 ou 3. Les estimations sont effectuées avec un poids moyen par patient de 70 kg.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Impact budgétaire net de l'ajout d'Ibavyr^{MC} sur la *Liste de médicaments* à la section des médicaments d'exception selon certaines populations

Scénario RAMQ		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	Génotypes 2 et 3 ^a	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
INESSS ^{b,c}	Génotypes 2 et 3	2 576 579 \$	2 283 629 \$	2 300 853 \$	7 161 061 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			5 370 796 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			8 951 326 \$

- a Les estimations concernent les personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 2 ou 3 n'ayant jamais été traitées. Ces estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien, mais excluent la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Les estimations ne concernent que les personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 2 n'ayant jamais été traitées et celles atteintes du VHC de génotype 2 ou 3 qui présentent une contre-indication ou une intolérance sérieuse à l'IFNpeg ou ayant déjà été traitées avec l'association RBV/IFNpeg.

L'INESSS juge l'analyse du fabricant incomplète. Il est en accord avec certaines des hypothèses du fabricant. Toutefois, il a effectué les modifications suivantes :

- l'inclusion des patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 3 ayant déjà été traités avec l'association RBV/IFNpeg;
- un nombre plus important de patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 2 aux années 1 et 2;
- une posologie plus élevée (1 200 mg par jour) pour les patients ayant un poids supérieur ou égal à 75 kg.

Par conséquent, l'INESSS estime que l'ajout d'Ibavyr^{MC} générerait des coûts supplémentaires d'environ 7,2 M\$ sur le budget de la RAMQ pour les 3 années suivant son inscription à la *Liste de médicaments* pour les indications recommandées à Solvaldi^{MC} dans les présents travaux.

L'INESSS estime que 329, 297 et 299 personnes atteintes du VHC de génotype 2 n'ayant jamais reçu de traitement ou celles atteintes du VHC de génotype 2 ou 3 ayant une contre-indication ou une intolérance à l'IFNpeg ou ayant subi un échec thérapeutique ou une récurrence de la maladie à la suite d'un traitement avec la combinaison RBV/IFNpeg seront traitées avec l'association sofosbuvir/RBV lors des 3 premières années suivant l'inscription d'Ibavyr^{MC}.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- La valeur thérapeutique d'Ibavyr^{MC} est reconnue chez les mêmes populations que celles ciblées avec le sofosbuvir, soit chez les personnes souffrant d'hépatite C chronique de génotype 2 ou 3 n'ayant jamais été traitées, qui présentent une contre-indication ou une intolérance sérieuse à l'IFNpeg ou ayant déjà été traitées avec l'association RBV/IFNpeg.
- La formulation d'Ibavyr^{MC}, à une teneur de 600 mg, est bioéquivalente à celle de la RBV, à raison de 3 comprimés de 200 mg, qui a été utilisée dans les études cliniques portant sur le sofosbuvir.
- La commercialisation de la teneur de 400 mg d'Ibavyr^{MC} a été autorisée sur la base d'une analyse du processus de fabrication et des propriétés chimiques de cette teneur, en comparaison avec la teneur de 600 mg.
- Le coût d'un traitement de 12 semaines avec Ibavyr^{MC} varie de ■ \$ à ■ \$ selon la posologie recommandée (1 000 mg à 1 200 mg par jour) et double pour un traitement de

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

24 semaines. À ces coûts s'ajoutent ceux du sofosbuvir. [REDACTED]

- L'usage d'Ibavyr^{MC} doit être limité aux patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 2 ou 3, en association avec le sofosbuvir, et ce, en conformité avec les indications reconnues pour le paiement de ce dernier.
- Ibavyr^{MC} ne satisfait pas au critère économique lorsqu'il est associé à d'autres antiviraux utilisés pour traiter l'infection par le VHC.
- L'inscription d'Ibavyr^{MC} à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* générerait des coûts supplémentaires d'environ 7,2 M\$ sur le budget de la RAMQ pour les 3 prochaines années.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Ibavyr^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. L'indication reconnue serait la suivante :

- ♦ pour le traitement des personnes souffrant d'hépatite C chronique de génotype 2 ou 3 qui reçoivent un traitement à base de sofosbuvir, selon l'indication reconnue pour le paiement. L'autorisation sera accordée pour une période maximale de 12 semaines pour le génotype 2 et de 24 semaines pour le génotype 3;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et coll.** Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368(20):1867-77.
- **Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et coll.** Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368(20):1878-87.
- **Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et coll.** Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370(21):1993-2001.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

KAZANO^{MC} – Diabète de type 2

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Kazano

Dénomination commune : Alogliptine (benzoate d')/metformine (chlorhydrate de)

Fabricant : Takeda

Forme : Comprimé

Teneurs : 12,5 mg – 500 mg, 12,5 mg – 850 mg et 12,5 mg – 1 000 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Kazano^{MC} est une association à doses fixes regroupant en un seul comprimé l'alogliptine et la metformine. L'alogliptine (Nesina^{MC}) est un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). La metformine (Glucophage^{MC} et versions génériques) représente le traitement pharmacologique oral de première intention du diabète de type 2. Cette association est indiquée « pour améliorer la maîtrise de la glycémie chez les patients adultes (≥ 18 ans) atteints d'un diabète sucré de type 2 :

- comme traitement d'appoint au régime alimentaire et à l'activité physique chez les patients dont la glycémie n'est pas adéquatement maîtrisée par la metformine ou chez les patients qui sont déjà traités par l'association d'alogliptine et de metformine;
- en association avec la pioglitazone lorsque le régime alimentaire et l'activité physique plus une bithérapie par la metformine et la pioglitazone ne permettent pas de maîtriser adéquatement la glycémie;
- en association avec l'insuline, lorsque l'insuline et la metformine ne permettent pas de maîtriser adéquatement la glycémie.»

Trois hypoglycémisants oraux, linagliptine/metformine (Jentaduo^{MC}), saxagliptine/metformine (Komboglyze^{MC}) et sitagliptine/metformine (Janumet^{MC}), sont présentement inscrits à la section des médicaments d'exception. L'alogliptine fait l'objet d'une recommandation dans les présents travaux. Il s'agit de la première évaluation de Kazano^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'INESSS reconnaît dans les présents travaux la valeur thérapeutique de l'alogliptine en association avec divers hypoglycémisants oraux ainsi qu'avec l'insuline sur la base des études de Bosi (2011), de Nauck (2009), de Pratley (février et octobre 2009) et de Rosenstock (2009). Les teneurs de chaque principe actif de Kazano^{MC} font partie des doses thérapeutiques déjà reconnues pour chacune de ses composantes.

De plus, l'essai de Pratley (2014) a été retenu afin d'évaluer directement l'efficacité et l'innocuité des comprimés de Kazano^{MC}. Il s'agit d'un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu dont le but est de comparer l'efficacité et l'innocuité de Kazano^{MC} à celles de chacune de ses composantes. Cette étude inclut 784 personnes atteintes de diabète de type 2. L'HbA_{1c} moyenne au départ est de 8,5 % chez 60 % des sujets. Les sujets sont répartis dans l'un des 7 groupes suivants : alogliptine 12,5 mg ou alogliptine 25 mg, metformine 500 mg ou metformine 1 000 mg, Kazano^{MC} 12,5 mg - 500 mg, Kazano^{MC} 12,5 mg - 1 000 mg ou placebo.

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 à 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 sujets peuvent recevoir une sulfonylurée à titre de traitement de secours. Le paramètre d'évaluation principal est la différence de la moyenne des moindres carrés de l'HbA1_c par rapport aux valeurs de base. Les résultats principaux à 26 semaines sont les suivants.

Principaux résultats de l'étude de Pratley (2014) à la semaine 26

	Kazano ^{MC} 12,5 mg - 500 mg BID ^a (n = 111)	Kazano ^{MC} 12,5 mg - 1 000 mg BID ^a (n = 114)	Alogliptine 12,5 mg BID ^a (n = 113)	Alogliptine 25 mg DIE ^b (n = 112)	Metformine 500 mg BID ^a (n = 114)	Metformine 1 000 mg BID ^a (n = 111)	Placebo (n = 109)
HbA1 _c ^c (valeur p) ^d	-1,22 % (p < 0,001)	-1,55 % (p < 0,001)	-0,56 %	-0,52 %	-0,65 %	-1,11 %	0,15 %
HbA1 _c < 7 % (valeur p) ^d	47,1 % (p < 0,01)	59,5 % (p < 0,01)	20,2 %	20,2 %	27,2 %	34,3 %	3,9 %
Hypoglycémie ^e	2	6	6	2	2	7	1

a Deux fois par jour

b Une fois par jour

c Différence de la moyenne des moindres carrés de l'hémoglobine glyquée par rapport aux valeurs de base exprimée en pourcentage de patients

d Traitements combinés comparativement aux monothérapies

e Nombre de patients ayant eu ≥ 1 épisode d'hypoglycémie, peu importe le degré de gravité

La méthodologie de cette étude est jugée adéquate malgré l'absence de groupes recevant les comprimés d'alogliptine 12,5 mg associés aux comprimés de metformine 500 mg ou 1 000 mg, administrés deux fois par jour. Malgré cette limite, les experts concluent que Kazano^{MC} 12,5 mg - 500 mg et Kazano^{MC} 12,5 mg - 1 000 mg administrés deux fois par jour entraînent un bénéfice clinique supérieur à celui de l'alogliptine ainsi qu'à celui de la metformine, aux doses quotidiennes correspondantes. Aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été constaté.

Besoin de santé

Trois associations médicamenteuses combinant un inhibiteur de la DPP-4 à la metformine sont déjà inscrites en médicament d'exception. Par conséquent, Kazano^{MC} ne comble pas un besoin de santé, mais représente tout au plus un choix supplémentaire parmi ces associations. Il est à noter que ces 3 associations ne possèdent pas d'indications reconnues pour leur paiement aux listes de médicaments, en combinaison avec la pioglitazone ou avec l'insuline.

En conclusion, l'INESSS reconnaît dans les présents travaux la valeur thérapeutique de l'alogliptine en association avec la metformine, auxquelles s'ajoutent ou non la pioglitazone ou l'insuline, pour le traitement du diabète de type 2. Les teneurs de chaque principe actif de Kazano^{MC} font partie des doses thérapeutiques déjà reconnues pour chacun des constituants. Kazano^{MC} entraîne un bénéfice clinique supérieur à celui de ses composantes administrées en monothérapie. Ainsi, sa valeur thérapeutique est reconnue.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

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

Le prix d'un comprimé de Kazano^{MC}, quelle que soit la teneur, est de 1,15 \$; son coût mensuel de traitement est de 78 \$. Il est moins élevé que celui des 3 autres associations d'un inhibiteur de la DPP-4 avec de la metformine, soit linagliptine/metformine (79 \$), saxagliptine/metformine (85 \$) et sitagliptine/metformine (91 \$). De plus, il est moins élevé que le coût de traitement de la prise concomitante de ses composantes (84 \$ à 88 \$). Ces coûts incluent celui des services professionnels du pharmacien.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Cette dernière est basée sur un profil d'efficacité et d'innocuité jugé similaire pour toutes les indications demandées entre Kazano^{MC} et les autres associations regroupant un inhibiteur de la DPP-4 et la metformine. Seul le coût mensuel de traitement, qui inclut le coût en services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, est pris en considération. Il ressort de cette analyse que le coût de traitement mensuel avec le produit est [REDACTÉ] à celui des comparateurs retenus.

Analyse de minimisation des coûts comparant Kazano^{MC} aux autres associations constituées d'un inhibiteur de la DPP-4 et de la metformine pour le traitement du diabète de type 2

	Coût de traitement mensuel ^a	
	Fabricant ^b	INESSS ^c
Kazano ^{MC} (alogliptine/metformine)	\$	78 \$
Jentaduo ^{MC} (linagliptine/metformine)	\$	79 \$
Komboglyze ^{MC} (saxagliptine/metformine)	\$	85 \$
Janumet ^{MC} (sitagliptine/metformine)	\$	91 \$
Pondéré des comparateurs	\$ ^d	91 \$ ^e

a Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* de février 2014 ou selon le prix soumis par le fabricant

b Inclut le coût des services professionnels du pharmacien (8,35 \$) et la marge bénéficiaire du grossiste (6,5 %)

c Inclut le coût moyen des services professionnels du pharmacien (8,62 \$)

d Coût moyen pondéré calculé à partir des réclamations de la base de données IMS-Brogan (3^e trimestre 2012 au 2^e trimestre 2013)

e Coût moyen pondéré calculé à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1^{er} avril 2013 au 31 mars 2014

Une analyse de minimisation des coûts est jugée adéquate puisque l'INESSS reconnaît que Kazano^{MC} possède une efficacité et une innocuité semblables à celles des autres associations composées d'un inhibiteur de la DPP-4 et de la metformine. Il ressort de cette comparaison que le coût de traitement mensuel avec le produit à l'étude est inférieur à celui de ses comparateurs. De plus, en tenant compte du coût des services professionnels du pharmacien, le coût mensuel du traitement avec Kazano^{MC} (78 \$) est moins élevé que celui correspondant à la prise concomitante des composantes séparées de l'association (84 \$ à 88 \$). Au regard de l'indication en combinaison avec la pioglitazone ou avec l'insuline, la comparaison de Kazano^{MC} avec les autres associations ne peut être réalisée puisque l'efficacité de ces dernières n'a pas été évaluée par l'INESSS. Ainsi, Kazano^{MC} satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique, selon certaines conditions.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- L'ajout du produit à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* se traduirait par des économies sur le budget de la RAMQ d'environ 125 000 \$ au cours des 3 premières années suivant son inscription, selon certaines conditions.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Kazano^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. L'indication reconnue serait la suivante :

- ◆ pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 :
 - lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace;
 - et
 - lorsque les doses quotidiennes de metformine sont stables depuis au moins trois mois;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bosi E, Ellis GC, Wilson CA, et coll.** Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(12):1088-96.
- **Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, et coll.** Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract* 2009;63(1):46-55.
- **Pratley RE, Fleck PR, Wilson CA.** Efficacy and safety of initial combination therapy with alogliptin plus metformin versus either as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, 6-month study. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(7) :613-21.
- **Pratley, RE, Kipnes MS, Fleck PR, et coll.** Alogliptin Study. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009 feb;11(2):167-76.
- **Pratley RE, Reusch JEB, Fleck PR, et coll.** Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cur. Med. Research and opinion* 2009 oct;25(10): 2361–71.
- **Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL, et coll.** Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA1c without causing weight gain or increased hypoglycaemia *Diabetes. Obesity and Metabolism* 2009;11(12):1145–1152.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

LATUDA^{MC} – Schizophrénie

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Latuda

Dénomination commune : Lurasidone (chlorhydrate de)

Fabricant : Sunovion

Forme : Comprimé

Teneurs : 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg et 120 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La lurasidone est un antipsychotique atypique de seconde génération qui exerce un effet antagoniste sur les récepteurs centraux dopaminergiques et sérotoninergiques. Elle est indiquée « pour le traitement des manifestations de la schizophrénie ». Elle est également indiquée « pour le traitement de la dépression associée à la maladie bipolaire de type 1 » mais cette indication ne fait pas l'objet d'une évaluation dans les présents travaux. D'autres antipsychotiques atypiques utilisés pour le traitement de la schizophrénie tels que l'aripiprazole (Abilify^{MC}), la clozapine (Clozaril^{MC} et versions génériques), l'olanzapine (Zyprexa^{MC}, Zyprexa Zydis^{MC}, versions génériques), la quétiapine (Seroquel^{MC}, Seroquel XR^{MC}, versions génériques), la rispéridone (Risperdal^{MC} et versions génériques, Risperdal M-Tab^{MC}) et la ziprasidone (Zeldox^{MC}) sont inscrits sur les listes de médicaments. Il s'agit de la troisième évaluation de Latuda^{MC}. Elle est réalisée à l'initiative de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

La schizophrénie est une maladie chronique fréquente, grave et invalidante. Environ 1 % de la population en est atteinte. Elle touche principalement des personnes jeunes et vulnérables. L'espérance de vie de ces patients est réduite d'environ 15 ans à 25 ans. La symptomatologie associée à la schizophrénie est importante; elle est caractérisée par la présence de symptômes positifs (délires, hallucinations, changement de l'humeur, pensées désorganisées, modification de la sensibilité), négatifs (apathie, anhédonie, baisse de motivation, perte d'intérêt, diminution de l'activité physique, négligence de l'apparence) ainsi que par des atteintes cognitives. Les personnes souffrant de cette maladie ont souvent des comorbidités et sont à risque de décompensations psychotiques. Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif et aucun médicament ne permet de traiter efficacement l'ensemble des symptômes associés à cette condition. De plus, la réponse aux antipsychotiques est variable d'une personne à l'autre. Les objectifs visés avec l'usage de ces derniers consistent, entre autres, à contrôler les symptômes, à réduire les hospitalisations et à prévenir les rechutes. Notons que le succès d'une thérapie chez les personnes atteintes de schizophrénie repose notamment sur une bonne adhésion au traitement. Par ailleurs, en plus du traitement pharmacologique, la réadaptation psychosociale s'intègre à la prise en charge des patients atteints de schizophrénie. Le retour aux activités quotidiennes, aux intérêts et aux initiatives est un objectif visé. Ainsi, les services auxquels adhère le patient peuvent changer de façon importante le cours de sa maladie, son intégration sociale et sa qualité de vie.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

BREF HISTORIQUE

Février et [Avis de refus – Valeur thérapeutique](#)
octobre 2013

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin de réévaluer la valeur thérapeutique de la lurasidone, un groupe d'experts a été formé. Il est constitué de plusieurs experts impliqués, entres autres, dans le traitement des patients atteints de schizophrénie.

Lors des évaluations précédentes, la valeur thérapeutique de la lurasidone n'a pas été reconnue pour le traitement des patients atteints de schizophrénie. Les évaluations portaient sur les résultats d'études cliniques contrôlées avec placebo ou avec un comparateur actif menées chez des patients hospitalisés en raison d'une exacerbation aiguë des symptômes psychotiques ou dont l'état est considéré comme stable (Citrome 2012, Loebel avril 2013, Loebel juin 2013, Meltzer 2011, Nakamura 2009). Les résultats démontrent que la lurasidone procure un meilleur contrôle des symptômes psychotiques qu'un placebo. Cependant, les données provenant de ces études ne permettaient pas de conclure que l'efficacité de la lurasidone, aux doses efficaces recommandées, est semblable à celle de l'olanzapine, de la quétiapine à longue action ou de la rispéridone. En ce qui concerne l'innocuité, bien que les résultats laissent croire que la lurasidone entraîne moins de gain de poids que l'olanzapine et la rispéridone, certains de ses effets indésirables (akathisie, symptômes extrapyramidaux) sont préoccupants.

Dans les présents travaux, une révision de la documentation scientifique est effectuée et la méta-analyse en réseau de Leucht (2013) s'ajoute à l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Les limites soulevées lors des évaluations antérieures, notamment dans les études de Citrome et de Loebel, sont réexaminées :

- En ce qui concerne l'essai de Citrome qui compare la lurasidone à la rispéridone pour le traitement d'entretien, la faible proportion de patients atteints d'un trouble schizo-affectif affecte peu la validité externe des résultats. De plus, de récentes données concernant l'équivalence de doses entre divers antipsychotiques atypiques (Leucht 2014) indiquent qu'une dose de 80 mg de lurasidone serait équivalente à une dose 4 mg de rispéridone. Ainsi, ces données permettent de confirmer l'équivalence des dosages entre les groupes étudiés. En conséquence, les résultats provenant de cette étude sont retenus. Il ressort que la lurasidone a une efficacité semblable à celle de la rispéridone, mais qu'elle est moins bien tolérée à long terme.
- En ce qui a trait à l'essai de Loebel (avril 2013), qui compare notamment la lurasidone à la quétiapine à longue action pour le traitement de la schizophrénie en phase aiguë, la dose choisie dans le groupe comparateur (600 mg) est jugée adéquate. En effet, la dose maximale recommandée à la monographie de produit est de 800 mg et des doses variant de 600 mg à 800 mg sont couramment utilisées en pratique. À noter, par ailleurs, que l'étude de Zhornitsky (2011) n'a démontré aucun avantage à administrer une dose élevée de quétiapine à longue action dans ce contexte. De plus, un suivi de 6 semaines est jugé suffisant pour le traitement de la schizophrénie en phase aiguë. Quant à l'essai de prolongation de Loebel (juin 2013), les doses de quétiapine à longue action administrées en traitement d'entretien sont également jugées optimales. Ainsi, l'INESSS retient que la lurasidone a une efficacité semblable à celle de la quétiapine à longue action quant au

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

contrôle des symptômes psychotiques et à la réduction du risque de rechute, mais qu'elle présente un profil d'innocuité défavorable par rapport à cette dernière.

Afin de quantifier et d'apprécier l'ampleur des bénéfices observés avec la lurasidone par rapport aux thérapies actuellement disponibles, la méta-analyse en réseau de Leucht (2013) est évaluée. Cette analyse vise à comparer l'efficacité et l'innocuité de la lurasidone à celles de 14 antipsychotiques ou du placebo, administrés par voie orale pour le traitement de la schizophrénie en phase aiguë. Les antipsychotiques de première génération (typiques) considérés sont la chlorpromazine et l'halopéridol tandis que ceux de deuxième génération (atypiques) sont, entre autres, l'aripiprazole, l'asénapine, la clozapine, l'olanzapine, la palipéridone, la quétiapine, la rispéridone et la ziprasidone. Les données d'efficacité proviennent de 212 études incluant plus de 43 000 personnes. Le paramètre principal d'évaluation faisant l'objet de la comparaison est la variation moyenne globale de la symptomatologie évaluée à l'aide des scores totaux obtenus aux échelles *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) ou *Brief Psychiatric Rating Scale*. Il en ressort notamment que :

- Tous les antipsychotiques évalués procurent un meilleur contrôle des symptômes psychotiques que le placebo.
- La lurasidone a une efficacité semblable à celle de l'aripiprazole, de la quétiapine et de la ziprasidone quant au contrôle des symptômes psychotiques. Cependant, elle est moins efficace que l'olanzapine et la rispéridone.
- Les abandons du traitement, toutes causes confondues, sont plus fréquents avec la lurasidone qu'avec l'olanzapine et la rispéridone, mais ils sont semblables à ceux avec l'aripiprazole, la quétiapine et la ziprasidone.
- La prise de poids est moindre avec la lurasidone comparativement à l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone, mais elle est semblable à celle avec l'aripiprazole et la ziprasidone.
- Les symptômes extrapyramidaux sont plus fréquents avec la lurasidone qu'avec l'olanzapine et la quétiapine, mais ils ne sont pas statistiquement différents de ceux avec l'aripiprazole, la rispéridone et la ziprasidone.
- L'augmentation de la prolactine est moindre avec la lurasidone qu'avec la rispéridone, semblable à celle avec l'olanzapine, la quétiapine et la ziprasidone, mais supérieure à celle de l'aripiprazole.
- La lurasidone, tout comme l'aripiprazole, présente un effet neutre sur la prolongation de l'intervalle QT contrairement à la majorité des autres antipsychotiques.

La qualité méthodologique de cette méta-analyse en réseau est jugée adéquate. En effet, elle s'appuie sur une revue systématique pertinente quant à la recherche et à la sélection des essais cliniques, à l'extraction des données et à l'évaluation des biais. Les analyses statistiques sont suffisamment exhaustives. La cohérence entre les résultats des comparaisons directes et ceux des comparaisons indirectes a été vérifiée. Toutefois, peu de détails sont fournis concernant les protocoles et les caractéristiques des patients de chaque étude retenue. Par contre, plusieurs analyses de sensibilité ont été effectuées. Ainsi, considérant l'ensemble de ces éléments, les données provenant de cette méta-analyse en réseau sont retenues. Elles démontrent que la lurasidone a une efficacité semblable à celle de l'aripiprazole et de la ziprasidone quant au contrôle des symptômes psychotiques et qu'elle se compare à ces derniers quant aux abandons du traitement, aux symptômes extrapyramidaux et à la prise de poids. À noter qu'aucune comparaison relative aux effets des antipsychotiques sur la glycémie ou la lipidémie n'a été effectuée dans cette méta-analyse en réseau.

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 à 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 avantages de la lurasidone sur la prise de poids par rapport à d'autres antipsychotiques atypiques sont bien documentés dans les publications citées précédemment et reconnus par les experts. Cependant, il est difficile d'apprécier la valeur réelle de ce médicament sur la glycémie et la lipidémie et conséquemment, sur le risque de syndrome métabolique, en l'absence de données cliniques comparatives ou épidémiologiques pertinentes.

Besoin de santé

Il existe un besoin pour diverses thérapies médicamenteuses, adaptées à chaque personne atteinte de schizophrénie. La lurasidone constitue une option thérapeutique additionnelle aux antipsychotiques atypiques oraux causant des troubles métaboliques. Elle devient donc une option qui s'ajoute à l'aripiprazole et à la ziprasidone. Le besoin de santé est considéré comme important.

En conclusion, les résultats provenant des études de Citrome et de Loebel ainsi que d'une méta-analyse en réseau, de bonne qualité méthodologique, démontrent, entre autres, que la lurasidone a une efficacité semblable à celle de l'aripiprazole et de la ziprasidone quant au contrôle des symptômes psychotiques. De plus, la lurasidone a un profil d'innocuité qui se compare à celui de l'aripiprazole et de la ziprasidone en ce qui concerne le risque d'abandon du traitement, de symptômes extrapyramidaux et de prise de poids. Cependant, en l'absence de données cliniques, il est difficile d'apprécier la valeur réelle de ce médicament sur les effets métaboliques (glycémie, lipidémie) et conséquemment sur les complications y étant associées à long terme.

Par conséquent, pour l'ensemble de ces considérations, l'INESSS est d'avis que la lurasidone satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la schizophrénie.

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

Le prix d'un comprimé de lurasidone, quelle que soit la teneur, est de ■■■ \$. Le coût pour 28 jours de traitement d'entretien est de ■■■ \$. Ce coût est inférieur à celui de l'aripiprazole (114 \$) et se trouve dans l'intervalle de celui de la ziprasidone (103 \$ à 117 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée a été soumise par le fabricant. Elle compare la lurasidone à l'ensemble des antipsychotiques atypiques oraux (aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone et ziprasidone) et plus particulièrement, à ceux à effets métaboliques neutres (aripiprazole et ziprasidone). L'analyse repose sur l'hypothèse que l'efficacité et l'innocuité de la lurasidone pour le traitement de la schizophrénie sont semblables à celles des autres antipsychotiques atypiques. L'analyse est réalisée selon une perspective d'un ministère de la santé où seuls les coûts en médicaments sont considérés.

Cette analyse n'est pas retenue car, sur la base des résultats de la méta-analyse en réseau de Leutch (2013), l'INESSS ne reconnaît pas une efficacité et un profil d'innocuité équivalents entre la lurasidone et l'ensemble des antipsychotiques atypiques. Il a donc privilégié une analyse coût-conséquences afin de comparer de manière qualitative et quantitative l'efficacité et l'innocuité de la lurasidone, son coût de traitement et son effet sur le système de santé. De plus, l'INESSS a jugé approprié de comparer la lurasidone aux 2 autres antipsychotiques atypiques à effets métaboliques neutres.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Analyse coût-conséquences réalisée par l'INESSS comparant la lurasidone à l'aripiprazole et à la ziprasidone pour le traitement de la schizophrénie

	Lurasidone	Aripiprazole	Ziprasidone
EFFICACITÉ			
Amélioration des symptômes psychotiques par rapport au placebo (Leucht 2013) ^a	-0,33 (-0,45 à -0,21)	-0,43 (-0,52 à -0,34)	-0,39 (-0,49 à -0,30)
	Aucune différence statistiquement significative		
Qualité de vie	Aucune donnée probante		
EFFETS INDÉSIRABLES PAR RAPPORT AU PLACEBO (Leucht 2013)			
Effets extrapyramidaux ^b	2,46 (1,55 à 3,72)	1,20 (0,73 à 1,85)	1,61 (1,05 à 2,37)
Gain de poids ^a	0,10 (-0,02 à 0,21)	0,17 (0,05 à 0,28)	0,10 (-0,02 à 0,22)
Sédation ^b	2,45 (1,31 à 4,24)	1,84 (1,05 à 3,05)	3,80 (2,58 à 5,42)
Abandon de toutes causes ^b	0,77 (0,61 à 0,96)	0,61 (0,51 à 0,72)	0,72 (0,59 à 0,86)
	Aucune différence statistiquement significative		
Augmentation de la prolactine ^a	0,34 (0,11 à 0,57)	-0,22 (-0,46 à 0,03)	0,25 (0,01 à 0,49)
	Avantage aripiprazole		
ADMINISTRATION ORALE			
Nombre quotidien d'administrations	1 fois par jour	1 fois par jour	2 fois par jour
	Désavantage ziprasidone		
Repas ou non	Avec un repas de 350 calories	Sans égard aux repas	Avec un repas de 500 calories
	Avantage aripiprazole		
Titration	Aucune	Requise	Aucune
	Désavantage aripiprazole		
COÛTS			
Coût pour le système de santé ^c	Aucune donnée probante		
Coût de traitement théorique quotidien ^d	■ \$	3,78 \$	3,38 \$ à 3,88 \$
Coût moyen pondéré quotidien selon la situation de vie réelle ^e	■ \$	3,85 \$	3,31 \$
		3,77 \$ ^f	
	Le coût moyen pondéré quotidien de la lurasidone est plus élevé que celui de l'aripiprazole et de la ziprasidone.		

- a Différence des moyennes normalisée comparativement au placebo et intervalle de confiance à 95 %
- b Rapport de cotes comparativement au placebo et intervalle de confiance à 95 %
- c Coût des conséquences pour le système de santé, notamment en ce qui a trait à l'administration des antipsychotiques et à la prise en charge de leurs effets métaboliques à long terme
- d Selon la posologie d'entretien des monographies de produits. Il inclut le coût des médicaments selon le prix de la *Liste de médicaments* de février 2014 ou selon le prix soumis par le fabricant.
- e Coûts moyens pondérés quotidiens calculés à partir du prix soumis par le fabricant et des données de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} avril 2013 au 31 mars 2014. Il exclut le coût des services professionnels du pharmacien. Nonobstant cette exclusion, notons que chez une faible proportion de patients, le coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,62 \$ par ordonnance pourrait être doublé si 2 comprimés de teneurs différentes devaient être requis pour obtenir le dosage quotidien souhaité.
- f Coût moyen pondéré quotidien calculé en tenant compte des parts de marché de chaque médicament, selon les données de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} avril 2013 au 31 mars 2014.

L'INESSS est d'avis que les données disponibles démontrent une efficacité et un profil d'innocuité de la lurasidone comparables à ceux de l'aripiprazole et de la ziprasidone, à l'exception de l'effet sur la prolactine. Au regard de son administration et considérant la difficulté de cette clientèle à adhérer au traitement, il estime que sa dose unique quotidienne lui procure un avantage sur la ziprasidone. Par ailleurs, la lurasidone se trouve en position avantageuse par rapport à l'aripiprazole, car elle ne requiert aucune titration. Toutefois, le coût moyen pondéré

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

quotidien, en situation de vie réelle, de la lurasidone (■ \$) est supérieur à celui de ces 2 comparateurs (3,77 \$). Ces derniers coûts ont été obtenus à partir du prix soumis par le fabricant et des données de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} avril 2013 au 31 mars 2014.

Il convient de noter que certains patients bénéficient actuellement d'un traitement avec la lurasidone dans le cadre de la mesure du patient d'exception. Selon les statistiques de facturation chez ces derniers, pour la période allant du 1^{er} avril 2013 au 31 mars 2014, il ressort qu'une certaine proportion de patients reçoit un dosage quotidien de 100 mg ou de plus de 120 mg. Or, considérant le prix identique des comprimés pour toutes les teneurs de lurasidone, le coût de traitement est alors doublé ainsi que celui des services professionnels du pharmacien. Quoique les données tirées de l'étude de Loebel (juin 2013) montrent qu'une dose quotidienne de 160 mg (nécessitant 2 comprimés) a été utilisée chez 27,8 % des patients au cours des 12 mois de l'étude, des valeurs plus conservatrices, de l'ordre de 6 %, tirées des données de facturation de la RAMQ, ont été retenues par l'INESSS. Les estimations du coût moyen quotidien pondéré de la lurasidone et de ses comparateurs en tiennent compte. Ainsi, le coût annuel de traitement avec la lurasidone est d'au moins ■ \$ de plus par rapport à ses comparateurs, l'aripiprazole et la ziprasidone. Pour le traitement de la schizophrénie, l'INESSS juge que les 2 avantages identifiés pour la lurasidone dans l'analyse coût-conséquences sont insuffisants pour contrebalancer son coût plus élevé en situation de vie réelle.

En somme, en tenant compte que la lurasidone est moins efficace que ces comparateurs ainsi que du risque potentiel d'augmentation du coût de traitement associé à la prise concomitante de 2 comprimés de teneurs différentes, l'INESSS juge que la lurasidone ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement de la schizophrénie.

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

Il existe un besoin pour diverses thérapies médicamenteuses, adaptées à chaque personne atteinte de schizophrénie. Les récentes lignes directrices du National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2014) recommandent, entre autres, que le médecin traitant considère les points de vue du patient quant à sa thérapie après avoir discuté avec lui des bénéfices et des risques associés aux divers antipsychotiques disponibles. Cela pourrait favoriser le succès de la thérapie qui repose notamment sur une bonne adhésion au traitement.

Les troubles métaboliques associés à l'usage de certains antipsychotiques sont une des préoccupations importantes lors de la prise en charge des patients atteints de schizophrénie. En effet, ils peuvent entraîner des conséquences (diabète, dyslipidémie) qui ont des répercussions sur les ressources de santé déployées et sur les hospitalisations. La lurasidone constitue une option thérapeutique additionnelle aux antipsychotiques atypiques causant des troubles métaboliques. Elle devient donc une option qui s'ajoute à l'aripiprazole et à la ziprasidone.

L'INESSS juge que l'ensemble de ces considérations cliniques a un poids suffisant pour justifier une inscription en médicament d'exception pour le traitement de la schizophrénie même si le rapport entre le coût et l'efficacité de la lurasidone est défavorable. Le fait que l'INESSS n'a pas

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

évalué la lurasidone pour le traitement de la dépression associée à la maladie bipolaire, a également été pris en compte.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant soumet une analyse d'impact budgétaire basée sur l'historique des demandes de remboursement des autres antipsychotiques atypiques oraux. Il est prévu que l'arrivée de la lurasidone n'affecterait pas la croissance observée du marché, qui est établie à █ % annuellement. Il s'accaparerait █ %, █ % et █ % du marché des antipsychotiques atypiques au cours des 3 premières années suivant son inscription. Ses parts de marché proviendraient de celles de █ à la hauteur de █ %, █ %, █ %, █ % et █ %, respectivement.

Impact budgétaire net de l'ajout de Latuda^{MC} sur la Liste de médicaments à la section des médicaments d'exception pour le traitement de la schizophrénie

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			█ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			█ \$
INESSS ^b	RAMQ	585 259 \$	951 023 \$	1 207 324 \$	2 743 607 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			709 231 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			5 487 213 \$

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

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

L'INESSS considère les prévisions du fabricant pessimistes même s'il est en accord avec certaines de ses hypothèses. Toutefois, des modifications qui ont un effet considérable sur les estimations ont été apportées pour 2 de ces dernières, soit :

- un marché des antipsychotiques atypiques restreint au traitement de la schizophrénie, estimé à partir des données de prévalence de la schizophrénie au Québec et calculé à partir des données de facturation de la RAMQ depuis janvier 2008;
- des parts de marché supérieures pour la lurasidone.

Par conséquent, l'INESSS estime que l'inscription de Latuda^{MC} à la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments pourrait engendrer des coûts additionnels d'environ 2,7 M\$ sur le budget de la RAMQ pour les 3 prochaines années.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- Les résultats provenant des études de Citrome et de Loebel ainsi que d'une méta-analyse en réseau, de bonne qualité méthodologique démontrent, entres autres, que la lurasidone a une efficacité semblable à celle de l'aripiprazole et de la ziprasidone quant au contrôle des symptômes psychotiques et qu'elle se compare à ces derniers quant aux abandons du traitement, aux symptômes extrapyramidaux et à la prise de poids.
- En l'absence de données cliniques, il est difficile d'apprécier la valeur réelle de ce médicament sur les effets métaboliques (glycémie, lipidémie) et conséquemment sur les complications y étant associées à long terme.

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 à 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 de traitement théorique pour 28 jours de traitement d'entretien avec la lurasidone (■ \$) est inférieur à celui de l'aripiprazole (114 \$) et se trouve dans l'intervalle de celui de la ziprasidone (103 \$ à 117 \$).
- La lurasidone s'avère une option thérapeutique plus coûteuse en situation de vie réelle pour le traitement de la schizophrénie et les avantages qu'elle présente sont jugés insuffisants pour contrebalancer son coût plus élevé.
- Il existe un besoin pour diverses thérapies médicamenteuses, adaptées à chaque personne atteinte de schizophrénie. La lurasidone constitue une option thérapeutique additionnelle aux antipsychotiques atypiques causant des troubles métaboliques. Elle devient donc une option qui s'ajoute à l'aripiprazole et à la ziprasidone.
- Le besoin de santé et l'ensemble des considérations cliniques ont un poids suffisant pour justifier l'inscription de la lurasidone en médicament d'exception pour le traitement de la schizophrénie.
- Des coûts additionnels de l'ordre de 2,7 M\$ sont estimés pour le budget de la RAMQ pour les 3 premières années suivant l'inscription de Latuda^{MC} sur la *Liste de médicaments* à la section des médicaments d'exception.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Latuda^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. L'indication reconnue serait la suivante :

- ◆ pour le traitement de la schizophrénie;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Citrome L, Cucchiaro J, Sarma K, et coll.** Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27:165-76.
- **Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et coll.** Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951-62.
- **Leucht S, Samara M, Heres S, et coll.** Dose equivalents for second-generation antipsychotics: the minimum effective dose method. *Schizophr Bull* 2014;40(2):314-26.
- **Loebel A, Cucchiaro J, Sarma K, et coll.** Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *Schizophr Res*. 2013 Apr; 145(1-3):101-9.
- **Loebel A, Cucchiaro J, Xu J, et coll.** Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: A 12-month, double-blind, noninferiority study. *Schizophr Res*. 2013 Jun; 147(1):95-102.
- **Meltzer HY, Cucchiaro J, Silva R, et coll.** Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo and olanzapine-controlled study. *Am J Psychiatry* 2011;168:957-67.
- **Nakamura M, Ogasa M, Guarino J, et coll.** Lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:829-36.
- **National Institute for Health and Care Excellence.** Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. NICE clinical guideline CG178. Février 2014. [En ligne. Page consultée le 29 juillet 2014]: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG178>.
- **Zhornitsky S, Potvin S, Moteshafi H, et coll.** Dose-response and comparative efficacy and tolerability of quetiapine across psychiatric disorders: a systematic review of the placebo-controlled monotherapy and add-on trials. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011;26(4):183-92.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

LEMTRADA^{MC} – Sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Lemtrada

Dénomination commune : Alemtuzumab

Fabricant : Genzyme

Forme : Solution pour perfusion I.V.

Teneur : 10 mg/ml (1,2 ml)

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé qui se lie à l'antigène de surface cellulaire CD52 présent notamment sur les lymphocytes T et B à des niveaux élevés. Il s'agit d'un immunomodulateur sélectif indiqué « pour la prise en charge des patients atteints de la sclérose en plaques (SP) rémittente, définie par des facteurs cliniques et des résultats d'imagerie lorsque la réponse a été insuffisante aux traitements interféron bêta ou à d'autres traitements modificateurs de la maladie ». La fréquence de traitement approuvée dans la monographie se limite à un cycle de traitement par année pour un maximum de 2 ans. Actuellement, d'autres agents modificateurs de cette maladie figurent à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments, à certaines conditions : le fumarate de diméthyle (Tecfidera^{MC}), l'interféron bêta-1a (Rebif^{MC}, Avonex^{MC} et Avonex Pen^{MC}), l'interféron bêta-1b (Betaseron^{MC} et Extavia^{MC}), le glatiramère (Copaxone^{MC}), le tériflunomide (Aubagio^{MC}) et, pour la forme à évolution rapide, le fingolimod (Gilenya^{MC}) et le natalizumab (Tysabri^{MC}). Il s'agit de la première évaluation de Lemtrada^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, l'étude de phase III CARE-MS II (Coles 2012) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique de l'alemtuzumab utilisé conformément à l'indication de Santé Canada. Les études CARE-MS I (Cohen 2012) et CAMMS223 (CAMMS223 Trial Investigators 2008), portant sur l'utilisation de ce dernier en première intention de traitement, ont été considérées pour documenter l'innocuité. De plus, une méta-analyse en réseau non publiée ainsi que celle réalisée par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS 2013) ont été considérées.

L'étude ouverte CARE-MS II a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'alemtuzumab, administré par perfusion intraveineuse, à celles de l'interféron bêta-1a administré par voie sous-cutanée (Rebif^{MC}), chez des adultes atteints de sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente diagnostiquée selon les critères de McDonald. Les sujets devaient avoir éprouvé au moins 2 poussées au cours des 2 dernières années et l'une des poussées devait avoir eu lieu durant un traitement d'au moins 6 mois avec un interféron bêta ou le glatiramère. Leur score à l'EDSS devait être inférieur ou égal à 5 et le temps écoulé depuis leur diagnostic devait être de 10 ans ou moins. Il s'agit d'une étude de supériorité, multicentrique qui ne s'est pas déroulée à l'insu des investigateurs et des participants. Des mesures ont cependant été mises en place pour pallier le devis sans insu et améliorer l'objectivité des évaluations en recourant à des évaluateurs à l'insu notamment pour déterminer le score à l'échelle *Expanded Disability Status*

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Scale (EDSS), pour interpréter les examens à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et pour confirmer objectivement les poussées. Les patients ont été répartis aléatoirement en 3 groupes. L'un d'eux a reçu de l'interféron bêta-1a à raison de 44 mcg 3 fois par semaine. Les 2 autres ont reçu de l'alemtuzumab, aux doses de 12 mg ou de 24 mg, pendant 5 jours consécutifs puis pendant 3 jours consécutifs 12 mois après le traitement précédent. Les coparamètres principaux d'efficacité sont le taux annualisé de poussées et la progression de l'incapacité maintenue pendant 6 mois.

Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau qui suit. Seuls ceux relatifs à la dose 12 mg d'alemtuzumab sont retenus.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude CARE-MS II (Coles 2012) concernant l'usage de l'alemtuzumab comme traitement de deuxième intention de la sclérose en plaques de forme rémittente

Paramètre d'évaluation Résultat à 2 ans ^a	ALEM (n = 426)	IFN β-1a (n = 202)
Taux annualisé de poussées (IC95 %)	0,26 (0,21 à 0,33)	0,52 (0,41 à 0,66)
Proportion de sujets ayant une progression de l'incapacité ^b maintenue pendant 6 mois	13 % p = 0,0084	20 %
Proportion de sujets ayant des lésions nouvelles ou nouvellement croissantes en T2 à l'IRM	46 % p < 0,0001	68 %
Proportion de sujets ayant des lésions rehaussées par le gadolinium à l'IRM	9 % p < 0,0001	23 %
Proportion de sujets en rémission clinique et radiologique ^c	32 % p < 0,0001	14 %

a Les paramètres cliniques sont évalués selon une analyse en intention de traiter modifiée, c'est-à-dire chez les sujets qui ont reçu au moins une dose de médicament. Les paramètres radiologiques sont évalués seulement chez les sous-groupes qui ont subi des tests à l'IRM.

b La progression de l'incapacité est évaluée à l'aide de l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) dont le score doit se maintenir pendant au moins 6 mois. Il varie de 0 à 10, 10 reflétant un degré d'incapacité plus important.

c La rémission clinique est définie par l'absence de poussées et de progression de l'incapacité et la rémission radiologique est définie par l'absence de lésions nouvelles ou nouvellement croissantes en T2 et de lésions rehaussées par le gadolinium.

ALEM : alemtuzumab

IC95 % : intervalle de confiance à 95 %

IFN : interféron

IRM : imagerie par résonance magnétique

Environ le tiers des patients avaient déjà pris de l'interféron bêta-1a à la dose de 22 mcg ou 44 mcg. Idéalement, il aurait fallu sélectionner comme comparateur un agent immunomodulateur jamais essayé. L'arsenal thérapeutique disponible au début de l'étude étant limité, le choix de ce comparateur apparaît donc acceptable. D'ailleurs, les analyses de sous-groupes en fonction des traitements antérieurs ont révélé qu'ils ne semblent pas avoir influencé le taux annualisé de poussées. Par ailleurs, le nombre d'abandons plus élevé chez les sujets assignés à l'interféron bêta-1a et la mesure du score de référence à l'EDSS après la répartition aléatoire chez plus de la moitié des participants (informations citées dans le rapport de la FDA) ont pu entraîner un déséquilibre entre les groupes. Néanmoins, il est rapporté que les analyses de sensibilité réalisées pour tenir compte de biais potentiels résultant des abandons et des évaluations faites sans insu ont semblé peu sensibles aux changements d'hypothèses.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

De cette étude, l'INESSS retient que l'alemtuzumab réduit le risque de poussées d'environ 50 %, comparativement à l'interféron bêta-1a, chez les personnes dont la maladie est active malgré la prise d'un agent de première intention. De plus, les personnes traitées avec l'alemtuzumab présentent une progression de l'incapacité moins importante que celles recevant de l'interféron bêta-1a. Quant aux conséquences de l'usage de l'alemtuzumab sur les paramètres à l'IRM, les proportions de patients ayant des lésions rehaussées par le gadolinium et des lésions nouvelles ou nouvellement croissantes en T2 étaient plus faibles avec l'alemtuzumab qu'avec l'interféron bêta-1a. Par ailleurs, l'INESSS est sensible à la supériorité de l'alemtuzumab pour atteindre une rémission clinique et radiologique, car il s'agit d'un objectif de plus en plus recherché par les cliniciens.

Innocuité

Les données d'innocuité évaluées proviennent de l'étude CARE-MS II, mais également des études CARE-MS I et CAMMS223. Les deux dernières études ont été réalisées chez des patients atteints de SEP de forme rémittente qui n'ont jamais été traités avec un agent modificateur de la maladie. Elles ont été considérées afin de mieux apprécier l'innocuité du traitement avec l'alemtuzumab. Les résultats de ces études, ainsi que ceux de l'étude CARE-MS II, révèlent que plus d'abandons de traitement liés aux effets indésirables sont survenus avec l'interféron bêta-1a (7 % à 12 %) au cours d'une période de suivi de 2 ans qu'avec l'alemtuzumab (1 % à 3 %). Quant à l'incidence des effets indésirables graves, elle est la même pour les deux traitements, soit environ 20 %. Toutefois, leurs profils d'innocuité diffèrent. Avec l'alemtuzumab, on signale une fréquence élevée de réactions à la perfusion (environ 90 %), telles les céphalées et les éruptions cutanées; une prémédication avec un corticostéroïde pendant les 3 premiers jours de traitement avec l'alemtuzumab s'avère requise. Par ailleurs, il cause plus d'infections légères ou modérées (67 %) que l'interféron bêta-1a (45 %). Les types d'infections rapportés avec l'alemtuzumab sont majoritairement les rhinopharyngites et l'infection virale à *Herpes simplex* (13 %), si bien qu'un traitement prophylactique anti-herpétique oral est nécessaire, pendant au moins un mois après le premier jour de chaque cycle de traitement.

En plus des infections, les effets indésirables de l'alemtuzumab les plus préoccupants sont les maladies auto-immunes, en particulier les troubles thyroïdiens survenus chez environ 16 % des patients contre 5 % de ceux prenant l'interféron bêta-1a, le purpura thrombocytopénique dont certains cas ont été mortels et, plus rarement, les néphropathies graves.

Comparaison avec d'autres agents modificateurs de la maladie

Les 2 méta-analyses en réseau examinées visent, entre autres, les agents modificateurs de la maladie suivants : l'alemtuzumab, le fingolimod, le fumarate de diméthyle, le glatiramère, les interférons bêta, le natalizumab et le tériflunomide. Elles comparent l'alemtuzumab aux autres médicaments principalement au regard de l'effet sur le taux annualisé de poussées et sur la progression de l'incapacité maintenue pendant 3 mois.

Comparativement à la méta-analyse en réseau non publiée, l'INESSS estime que celle de l'ACMTS est de meilleure qualité méthodologique, en plus de provenir d'une source indépendante. Bien qu'elle présente certaines limites, cette dernière contient une analyse plus complète de la non-transitivité résultant des différences entre les études pouvant potentiellement affecter la réponse au traitement. Les 2 méta-analyses ont plusieurs lacunes

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

communes, la principale étant l'absence d'analyse portant strictement sur la population réfractaire aux agents modificateurs de la maladie qui est ciblée dans la monographie de l'alemtuzumab. C'est pourquoi l'INESSS estime que les résultats d'efficacité qui en découlent sont trop empreints d'incertitude pour statuer sur l'efficacité de l'alemtuzumab par rapport aux autres agents modificateurs de la maladie, après l'usage de l'un ou plusieurs de ceux-ci. Il préfère plutôt s'en tenir aux essais comparant directement l'alemtuzumab à l'interféron bêta-1a.

Besoins de santé

Plusieurs médicaments sont inscrits sur les listes de médicaments pour le traitement de la SEP de forme rémittente comme traitement de deuxième intention, avec des mécanismes d'action et des régimes posologiques différents. L'alemtuzumab doté d'un nouveau mécanisme d'action s'ajouterait à cet arsenal thérapeutique bien garni. Son administration cyclique sur une base annuelle pourrait constituer un avantage pour des patients dont la faible adhésion à leur traitement pourrait compromettre le contrôle de la maladie.

En conclusion, les bénéfices cliniques de l'alemtuzumab par rapport à l'interféron bêta-1a sont démontrés chez les personnes dont la maladie est active, malgré la prise d'un agent de première intention, pour réduire la fréquence des poussées et ralentir la progression de l'incapacité. Malgré ses effets indésirables graves, l'alemtuzumab procure suffisamment de bénéfices cliniques et radiologiques comme traitement de deuxième intention pour lui accorder une valeur thérapeutique dans cette indication. Cependant, le traitement avec l'alemtuzumab se limitera à un cycle par année pour un maximum de 2 ans en raison de son innocuité préoccupante et des recommandations de Santé Canada.

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

Le coût annuel de traitement avec l'alemtuzumab est de ■■■ \$ pour la première année et de ■■■ \$ pour la deuxième année, advenant la nécessité d'une administration additionnelle. Sur la base d'un traitement d'une durée de 2 ans, il ressort que son coût est supérieur à celui des interférons bêta (36 168 \$ à 45 412 \$), du glatiramère (31 536 \$), du tériflunomide (37 200 \$) et du fumarate de diméthyle (42 000 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a présenté une analyse coût-utilité non publiée. Elle a pour objectif d'estimer les ratios différentiels de l'alemtuzumab comparativement à plusieurs options pour la prise en charge de la SEP de forme rémittente, soit les interférons bêta-1a, le glatiramère, le tériflunomide, le fumarate de diméthyle, le natalizumab et le fingolimod. La population considérée est celle qui n'a pas suffisamment répondu à un agent modificateur de la maladie. Toutefois, l'analyse pharmacoéconomique n'est pas retenue puisqu'elle s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité qui proviennent de la méta-analyse en réseau non publiée et que ses conclusions ont été rejetées.

À la demande de l'INESSS, une analyse additionnelle a été fournie par le fabricant; elle intègre plutôt les données d'efficacité provenant de l'étude CARE-MS II. Ainsi, les ratios différentiels de l'alemtuzumab et de l'interféron bêta-1a (44 mcg) sont estimés chez la même population d'intérêt. Les caractéristiques du modèle pharmacoéconomique sont les suivantes :

- un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie selon plusieurs états de santé, définis à partir des scores à l'EDSS, et ce, tant pour la forme rémittente que progressive secondaire. À tout moment, des poussées d'intensité modérée ou grave peuvent survenir;

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 à 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 abandons de toutes causes pour l'interféron bêta-1a : puisque le taux retenu qui provient de la méta-analyse en réseau non publiée est supérieur à celui observé avec diverses sources, il a été revu à la baisse.
- Les variables relatives aux poussées : puisque l'avantage pour l'alemtuzumab quant aux poussées graves menant à une hospitalisation n'atteint pas la signification statistique, la proportion a été ajustée pour la rendre équivalente pour les 2 traitements. Également, la proportion de poussées d'intensité grave menant à une hospitalisation ainsi que la durée pour la prise en charge d'une rechute d'intensité modérée ont été réduites pour les 2 traitements.
- Les coûts indirects : puisqu'une perte de productivité est encourue pour recevoir les infusions d'alemtuzumab, elle a été considérée dans la perspective sociétale.

Lorsque les modifications sont apportées aux principaux paramètres énoncés ci-dessus, les résultats indiquent que l'alemtuzumab représente une option moins coûteuse et plus efficace que l'interféron bêta. Multiples analyses de sensibilité ont été réalisées en intégrant des valeurs d'utilité provenant de diverses sources; peu importe la provenance des valeurs spécifiques aux scores à l'EDSS, aux effets indésirables et aux poussées, l'alemtuzumab demeure une stratégie dominante. Diverses analyses additionnelles ont été conduites, notamment au regard de l'efficacité différentielle des traitements, de la correction de demi-cycle ainsi que de l'inclusion des traitements en prophylaxie avec l'alemtuzumab, et il ressort toujours que le résultat correspond à une stratégie dominante, attestant de la robustesse des résultats. Finalement, la perte de productivité liée à la prise en charge des effets indésirables n'a pas été considérée, si bien que les coûts indirects de l'alemtuzumab sont sous-estimés. Par contre, alors que les effets qui sont très invalidants ont une faible incidence, il est anticipé que l'inclusion de ces coûts indirects aurait un impact modeste sur le résultat.

Actuellement, le fumarate de diméthyle est indiqué à la suite d'un échec à un traitement avec un interféron bêta, le glatiramère ou le tériflunomide. Ainsi, étant positionné en deuxième intention de traitement, il représente un comparateur adéquat pour l'alemtuzumab. Toutefois, il n'existe aucune donnée comparative chez la population d'intérêt permettant de déterminer leur efficacité relative. Malgré cette dernière limite, en fonction des divers éléments soulevés précédemment, l'INESSS juge que l'alemtuzumab satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour les patients qui ont vécu un échec à un agent modificateur de la maladie.

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)

Plusieurs agents modificateurs de la maladie avec des mécanismes d'action différents sont inscrits sur les listes de médicaments pour le traitement de la SEP de forme rémittente. Le choix d'un traitement est ainsi facilité et peut tenir compte des facteurs cliniques propres aux patients. L'alemtuzumab, avec son nouveau mécanisme d'action, s'ajouterait à un arsenal thérapeutique déjà bien garni. Son régime posologique caractéristique pourrait améliorer l'adhésion au traitement chez des patients qui éprouvent de la difficulté à s'astreindre à l'administration fréquente d'une thérapie. Toutefois, son profil d'effets indésirables est préoccupant et il exige un suivi assidu. L'INESSS est d'avis que son usage requiert une évaluation particulière des risques et des bénéfices qui lui sont associés.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Analyse d'impact budgétaire

Pour l'évaluation de l'impact budgétaire de l'inscription de l'alemtuzumab, le fabricant a présenté une analyse basée sur l'historique des demandes de paiement. Il est estimé qu'environ ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % des parts de marché seraient détenues par le produit à l'étude au cours des 3 premières années suivant son inscription. Ces parts proviendraient en majorité du ■■■■■■■■■■ et en minorité du ■■■■■■■■■■. Finalement, les prévisions sont que ■■■ % et ■■■ % des patients traités la première année recevraient un cycle de traitement subséquent avec l'alemtuzumab la deuxième et la troisième année, respectivement.

Impact budgétaire net de l'inscription de Lemtrada^{MC} dans la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			■■■ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			■■■ \$
INESSS ^b	RAMQ	745 980 \$	1 319 864 \$	229 823 \$	2 295 667 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			1 161 753 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			2 530 240 \$

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

b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien (8,62 \$) et la marge bénéficiaire du grossiste.

Du point de vue de l'INESSS, la majorité des hypothèses retenues par le fabricant sont jugées réalistes. Toutefois, des modifications ont été apportées pour 3 de ces dernières et elles ont un effet considérable sur les coûts totaux.

- La capture estimée des parts de marché du fumarate de diméthyle est modifiée en fonction des hypothèses émises antérieurement par l'INESSS.
- Pour tenir compte du changement récent de l'indication de paiement reconnue pour le fumarate de diméthyle, la provenance des parts de marché de l'alemtuzumab a été réajustée.
- Un maximum de 2 cycles de traitements est retenu pour l'alemtuzumab.

Sur cette base, des coûts totaux d'environ 2,3 M\$ pourraient être imputés sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant son inscription.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- En deuxième intention de traitement, l'alemtuzumab est plus efficace que l'interféron bêta-1a pour réduire la fréquence des poussées et pour ralentir la progression de l'incapacité.
- Son profil d'innocuité comporte notamment des effets indésirables auto-immuns sérieux. De plus, la fréquence des infections est importante.
- La monographie du produit limite son usage à un cycle par année pour un maximum de 2 ans.
- L'alemtuzumab avec son nouveau mécanisme d'action s'ajouterait à l'éventail étendu des options thérapeutiques pour le traitement de la SEP de forme rémittente. Son régime posologique pourrait améliorer l'adhésion au traitement chez certains patients. Toutefois,

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

son innocuité est préoccupante et pourrait être un frein à un usage répandu. Ce médicament exige un suivi rigoureux et, en conséquence, il requiert une évaluation particulière de ses risques et de ses bénéfices.

- Sur la base d'un traitement d'une durée de 2 ans, le coût de traitement avec l'alemtuzumab est supérieur à celui obtenu avec les autres options.
- L'alemtuzumab représente une stratégie qui est plus efficace et moins chère que l'interféron bêta-1a (44 mcg) pour les patients dont la SEP est active durant un traitement avec un agent modificateur de la maladie. Les diverses analyses de sensibilité réalisées confirment la robustesse de ce résultat pharmacoéconomique.
- L'ajout du produit sur la *Liste de médicaments* se traduirait par des coûts additionnels sur le budget de la RAMQ d'environ 2,3 M\$ au cours des 3 premières années suivant son inscription.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Lemtrada^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. L'indication reconnue serait la suivante :

- ◆ pour le traitement en monothérapie des personnes souffrant de sclérose en plaques de forme rémittente, diagnostiquée selon les critères de McDonald (2010), ayant présenté au moins 2 poussées au cours des 2 dernières années dont l'une doit avoir eu lieu durant la dernière année. De plus, l'une d'entre elles doit être survenue alors que la personne prenait depuis au moins 6 mois un agent modificateur de la maladie inscrit sur la liste des médicaments pour le traitement de cette maladie à certaines conditions. Le résultat sur l'échelle EDSS doit être égal ou inférieur à 5.

L'autorisation de la demande initiale est pour un cycle de 5 jours consécutifs de traitement à la dose quotidienne de 12 mg pour couvrir la première année de traitement.

Pour la poursuite du traitement après la première année, le médecin doit fournir la preuve d'un effet bénéfique sur la fréquence annuelle des poussées en plus d'une stabilisation du résultat sur l'échelle EDSS ou d'une augmentation de moins de 2 points sans qu'il excède 5.

L'autorisation de la seconde demande est pour un cycle de 3 jours consécutifs de traitement à la dose quotidienne de 12 mg administré 12 mois après le premier cycle. Ainsi, la durée totale de traitement permise est de 24 mois.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).** CADTH Therapeutic Review. Comparative Clinical and Cost-Effectiveness of Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Octobre 2013. Volume 1, Issue 2B. [En ligne. Page consultée le 17 mars 2014]: http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_ScienceReport_e.pdf
- **CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, et coll.** Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2008;359(17):1786-801.
- **Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et coll.** Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;380(9856):1819-28.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et coll.** Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1829-39.
- **Food and drug administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Peripheral and central nervous system drugs advisory committee.** Alemtuzumab (BLA 103948\5139). Émis le 13 novembre 2013. 369 p. [En ligne. Page consultée le 30 juillet 2014] <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/peripheralandcentralnervoussystemdrugsadvisorycommittee/ucm374186.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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

NESINA^{MC} – Diabète de type 2

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Nesina

Dénomination commune : Alogliptine (benzoate d')

Fabricant : Takeda

Forme : Comprimé

Teneurs : 6,25 mg, 12,5 mg et 25 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'alogliptine est un antidiabétique oral appartenant à la classe des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Son effet sur la glycémie résulte du prolongement de l'action des hormones incrétines qui stimulent la sécrétion d'insuline et inhibent la production de glucagon. Elle est indiquée pour améliorer la maîtrise de la glycémie chez les patients adultes atteints d'un diabète de type 2 :

- En monothérapie, comme traitement d'appoint au régime alimentaire et à l'activité physique chez les patients auxquels la metformine ne convient pas en raison de contre-indications ou d'une intolérance.
- En association avec la metformine, une sulfonilurée, la pioglitazone, l'association metformine et pioglitazone ou l'insuline (avec ou sans metformine) lorsque le régime alimentaire et l'activité physique et ces derniers ne permettent pas de maîtriser adéquatement la glycémie.

Plusieurs médicaments sont inscrits sur les listes de médicaments pour le traitement du diabète de type 2, dont 3 inhibiteurs de la DPP-4 : la linagliptine (Trajenta^{MC}), la saxagliptine (Onglyza^{MC}) et la sitagliptine (Januvia^{MC}). De plus, une association alogliptine/metformine (Kazano^{MC}) fait l'objet d'une recommandation dans les présents travaux. Il s'agit de la première évaluation de Nesina^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique, les essais de DeFronzo (2008), de Nauck (2009), de Pratley (février 2009, octobre 2009), de Rosenstock (2009) et de White (2013) ont été retenus. De plus, une méta-analyse en réseau (Craddy 2014) a été considérée.

Monothérapie

L'étude de DeFronzo est un essai à répartition aléatoire et à double insu qui compare l'efficacité et l'innocuité de l'alogliptine à la teneur de 12,5 mg à celles de la teneur de 25 mg ainsi qu'au placebo chez 329 personnes diabétiques de type 2. L'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) moyenne au départ est de 7,9 %. À 26 semaines, les résultats sont les suivants :

- L'HbA_{1c} est diminuée, respectivement, de 0,56 %, 0,59 % et 0,02 % chez les sujets recevant l'alogliptine 12,5 mg, l'alogliptine 25 mg et le placebo. La valeur p est inférieure à 0,001 lorsque l'alogliptine est comparée au placebo.
- La proportion de sujets présentant au moins une hypoglycémie varie de 2 % à 3 % dans les 3 groupes. Aucune hypoglycémie grave n'a été constatée.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

La méthodologie de l'étude est jugée acceptable. Les résultats démontrent que, jusqu'à 26 semaines, l'usage de l'alogliptine en monothérapie permet d'améliorer le contrôle glycémique de façon cliniquement significative comparativement au placebo, sans provoquer d'hypoglycémie grave. Toutefois, l'ampleur de ces résultats est jugée modeste.

Association avec la metformine

L'étude de Nauck est un essai à répartition aléatoire et à double insu qui compare l'efficacité et l'innocuité de l'alogliptine aux teneurs de 12,5 mg et de 25 mg, à celles du placebo chez 527 personnes diabétiques de type 2. Les sujets reçoivent au moins 1 500 mg de metformine par jour. L'HbA_{1c} moyenne au départ varie de 7,9 % à 8 %. Les résultats principaux à 26 semaines sont les suivants :

- La moyenne des moindres carrés de l'HbA_{1c} est diminuée de 0,6 % chez les sujets recevant l'alogliptine 12,5 mg et 25 mg comparativement à une diminution de 0,1 % chez ceux recevant le placebo, $p < 0,001$.
- La proportion de sujets présentant des hypoglycémies légères à modérées est faible et comparable dans les 3 groupes. Aucune hypoglycémie grave n'a été constatée.

La méthodologie de l'étude est jugée adéquate. Les résultats démontrent que, jusqu'à 26 semaines, l'ajout de l'alogliptine à la metformine permet de réduire de façon cliniquement significative l'HbA_{1c}, sans provoquer d'hypoglycémie grave.

Association avec une sulfonurée

L'étude de Pratley (février 2009) est un essai à répartition aléatoire et à double insu qui compare l'efficacité et l'innocuité de l'alogliptine à celles du placebo chez 500 sujets diabétiques de type 2. Ces sujets n'ont pas atteint un contrôle glycémique adéquat (HbA_{1c} < 7 %) avec une sulfonurée, soit le glyburide à une dose quotidienne médiane de 10 mg. Par la suite, les sujets ont été répartis pour recevoir l'alogliptine 12,5 mg, l'alogliptine 25 mg ou un placebo, en association avec le glyburide. L'HbA_{1c} moyenne au départ est de 8,1 %. Les résultats principaux à 26 semaines sont les suivants :

- La moyenne des moindres carrés de l'HbA_{1c} est diminuée, respectivement, de 0,39 % et de 0,53 % chez les sujets recevant l'alogliptine 12,5 mg et l'alogliptine 25 mg tandis qu'elle est augmentée de 0,1 % chez les sujets recevant le placebo. La valeur p est inférieure à 0,001 lorsque l'alogliptine aux 2 teneurs est comparée au placebo.
- La proportion de sujets présentant au moins un épisode d'hypoglycémie est, respectivement, de 16 %, 10 % et 11 % chez les sujets qui reçoivent l'alogliptine 12,5 mg, l'alogliptine 25 mg et le placebo. Seuls les sujets qui reçoivent le placebo ou l'alogliptine 12,5 mg présentent un épisode d'hypoglycémie grave, soit une proportion de 1 % des sujets dans ces 2 groupes.

La méthodologie de l'étude est jugée adéquate. Les résultats démontrent que, jusqu'à 26 semaines, l'utilisation de l'alogliptine 12,5 mg et 25 mg en association avec une sulfonurée permet d'améliorer le contrôle glycémique de façon cliniquement significative sans augmenter le risque d'hypoglycémie grave.

Association avec l'insuline

L'étude de Rosenstock est un essai à répartition aléatoire et à double insu qui compare l'efficacité et l'innocuité de l'alogliptine aux teneurs de 12,5 mg et de 25 mg à celles du placebo chez 390 sujets diabétiques de type 2. Ces sujets n'ont pas atteint un contrôle glycémique avec

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

l'insuline (environ 55 unités par jour) associée ou non avec la metformine. Les doses d'insuline et de metformine sont stables tout au long de l'étude. L'HbA_{1c} moyenne au départ est de 9,3 %. Les résultats principaux à 26 semaines sont les suivants :

- L'HbA_{1c} est diminuée respectivement de 0,63 %, 0,71 % et 0,13 % chez les sujets recevant l'alogliptine 12,5 mg, l'alogliptine 25 mg et le placebo. La valeur p est inférieure à 0,001 lorsque l'alogliptine aux 2 teneurs est comparée au placebo.
- La proportion de sujets présentant au moins un épisode d'hypoglycémie est de 27 % dans les groupes recevant l'alogliptine 12,5 mg et l'alogliptine 25 mg, alors qu'elle est de 24 % dans le groupe recevant le placebo.

La méthodologie de l'étude est jugée adéquate. Cependant, l'INESSS déplore le manque de détail concernant le type d'insuline utilisé. À noter que le devis de l'étude ne permettait pas la titration de l'insuline, ce qui ne correspond pas à la pratique clinique, mais facilite la comparaison entre les groupes. Les résultats démontrent que, jusqu'à 26 semaines, l'utilisation de l'alogliptine en association avec l'insuline, avec ou sans metformine, permet d'améliorer le contrôle glycémique de façon cliniquement significative.

Association avec la pioglitazone

L'étude de Pratley (octobre 2009) est un essai dont le devis est semblable à celui des études présentées précédemment. L'association alogliptine et pioglitazone, avec ou sans metformine, est évaluée. Les principaux résultats à 26 semaines démontrent que l'ajout de l'alogliptine à la pioglitazone permet d'améliorer le contrôle glycémique de façon cliniquement significative sans provoquer davantage d'épisodes d'hypoglycémie. Quelques événements cardiaques sont signalés avec l'association. Les bénéfices sur la glycémie s'appliquent également à l'association alogliptine/metformine/pioglitazone évaluée pendant 52 semaines (Bosi 2011). Toutefois, dans cette étude aucun événement cardiovasculaire n'est signalé.

Comparaison avec l'ensemble des inhibiteurs de la DPP-4

Une méta-analyse en réseau (Craddy) compare l'efficacité et l'innocuité de l'alogliptine à celles notamment de la linagliptine, de la saxagliptine et de la sitagliptine, en monothérapie ou administrées en association avec d'autres hypoglycémisants oraux ou avec l'insuline. Les données proviennent de 83 études contrôlées, à répartition aléatoire. Les résultats ne démontrent pas de différences significatives entre les inhibiteurs de la DPP-4 pour ce qui est de la différence moyenne d'HbA_{1c} ou de poids, par rapport aux valeurs de base. Plusieurs limites méthodologiques sont identifiées, telle une hétérogénéité importante quant à la durée des études, aux valeurs de base de l'HbA_{1c} et aux agents comparateurs utilisés. Néanmoins, les experts considèrent que les résultats de cette méta-analyse viennent appuyer leur avis, soit que l'efficacité et l'innocuité de l'alogliptine semblent comparables à celles des autres inhibiteurs de la DPP-4.

Pertinence des teneurs de 6,25 mg et de 12,5 mg

Les personnes atteintes de type 2 présentent fréquemment au cours de leur vie une néphropathie (CDA 2013). Or, à mesure que la fonction rénale décroît, les options thérapeutiques destinées à améliorer le contrôle glycémique se font plus rares. Deux études pharmacocinétiques non publiées ont montré que pour maintenir une exposition systémique à l'alogliptine semblable à celle observée chez les personnes dont la fonction rénale est normale, la dose recommandée est de 6,25 mg une fois par jour chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère ou terminale. La teneur de 12,5 mg est destinée aux personnes

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

atteintes d'insuffisance rénale modérée et celle-ci fait l'objet d'une évaluation dans les études cliniques.

Mortalité et morbidité cardiovasculaires

Plusieurs organismes de réglementation exigent une évaluation globale du risque cardiovasculaire pour tous les nouveaux hypoglycémifiants. L'étude de non infériorité de White évalue le risque de l'alogliptine chez 5 380 personnes diabétiques de type 2 ayant présenté un infarctus du myocarde aigu ou de l'angine instable ayant nécessité une récente hospitalisation. Les principaux résultats à 18 mois (durée médiane) démontrent que le risque combiné (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, accident vasculaire-cérébral non mortel) est semblable entre les diabétiques qui reçoivent l'alogliptine et ceux qui reçoivent un placebo. Toutefois la courte durée de l'étude ne permet pas d'évaluer le risque cardiovasculaire de l'alogliptine à long terme.

Besoin de santé

L'alogliptine serait le quatrième inhibiteur de la DPP-4 à être inscrit aux listes de médicaments. Les données portent à croire que son efficacité et son innocuité sont comparables à celles des autres produits de cette classe pharmacologique. Par conséquent, l'alogliptine ne comble pas un besoin de santé, mais représente tout au plus un choix supplémentaire dans cette classe pharmacologique. Il est à noter que les 3 autres inhibiteurs de la DPP-4 ne possèdent pas d'indication reconnue pour leur paiement aux listes de médicaments, en combinaison avec la pioglitazone ou avec l'insuline.

En conclusion, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de l'alogliptine en monothérapie ou en association avec des hypoglycémifiants oraux ou avec l'insuline. Les résultats des études démontrent que l'alogliptine permet d'améliorer de façon modeste le contrôle glycémique, sans causer d'épisodes d'hypoglycémie majeure. Afin de correspondre aux pratiques cliniques, l'étude de l'association metformine/sulfonylurée/alogliptine aurait été d'intérêt. Les experts considèrent que les résultats de la méta-analyse viennent appuyer leur avis, soit que l'efficacité et l'innocuité de l'alogliptine semblent comparables à celles des autres inhibiteurs de la DPP-4.

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

Le prix d'un comprimé d'alogliptine, quelle que soit la teneur, est de 2,10 \$; son coût mensuel de traitement est de 63 \$. Il est moins élevé que celui de la linagliptine (68 \$), de la saxagliptine (69 \$) et de la sitagliptine (79 \$). Cependant, il est supérieur à celui de la metformine et des sulfonylurées (5 \$ à 23 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle est basée sur un profil d'efficacité et d'innocuité jugé similaire pour toutes les indications demandées entre l'alogliptine et les autres inhibiteurs de la DPP-4. Seul le coût mensuel de traitement, qui inclut le coût en services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, est pris en considération. Il ressort de cette analyse que le coût de traitement mensuel avec l'alogliptine est [REDACTED] à celui des comparateurs retenus.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Analyse de minimisation des coûts comparant l'alogliptine aux autres inhibiteurs de la DPP-4 pour le traitement du diabète de type 2

	Coût de traitement mensuel ^a	
	Fabricant ^b	INESSS ^c
Alogliptine	\$	63 \$
Linagliptine	\$	68 \$
Saxagliptine	\$	69 \$
Sitagliptine	\$	79 \$
Pondéré des comparateurs	\$ ^d	73 \$ ^e

- a Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* de février 2014 ou selon le prix soumis par le fabricant
b Inclut le coût des services professionnels du pharmacien (8,35 \$) et la marge bénéficiaire du grossiste (6,5 %)
c Exclut le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste
d Coût moyen pondéré calculé à partir des réclamations de la base de données IMS-Brogan pour la période allant du 1^{er} décembre 2012 au 30 novembre 2013
e Coût moyen pondéré calculé à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1^{er} avril 2013 au 31 mars 2014

Une analyse de minimisation des coûts est jugée adéquate puisque l'INESSS reconnaît que l'alogliptine possède une efficacité et une innocuité semblables à celles des autres inhibiteurs de la DPP-4. Il ressort de cette comparaison que le coût de traitement mensuel avec le produit à l'étude est inférieur à celui de ses comparateurs, lorsque tous sont administrés en monothérapie ou en association avec une sulfonylurée ou la metformine. Au regard des autres indications, soit en association avec l'insuline ou avec la pioglitazone, la comparaison entre l'alogliptine et les autres inhibiteurs de la DPP-4 ne peut être réalisée puisque l'efficacité de ces derniers n'a pas été évaluée par l'INESSS. Ainsi, Nesina^{MC} satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique lorsqu'il est utilisé en monothérapie, en association avec la metformine ou en association avec une sulfonylurée.

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

Pour l'évaluation de l'impact budgétaire de l'inscription de l'alogliptine, le fabricant a présenté une analyse basée sur des données historiques d'ordonnances des inhibiteurs de la DPP-4. Il est estimé qu'environ ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % des parts de marché seraient détenues par ce médicament au cours des 3 premières années suivant son inscription. Ces parts proviendraient des ■■■■.

Impact budgétaire net de l'inscription de Nesina^{MC} à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*

Scénario ^a		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles			■■■ \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées			■■■ \$
INESSS	RAMQ	-60 812 \$	-137 371 \$	-211 974 \$	-410 157 \$

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

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Selon l'INESSS, la majorité des hypothèses émises par le fabricant sont jugées réalistes. Toutefois, une modification a été apportée au regard de l'évolution du marché des inhibiteurs de la DPP-4 actuellement inscrits. Dans son scénario, l'INESSS a extrapolé les parts de marché à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1^{er} janvier 2010 au 31 mars 2014; ceci a un effet considérable sur les coûts totaux comparativement au scénario du fabricant. Sur cette base, il ressort que des économies de près de 410 000 \$ au budget de la RAMQ seraient anticipées au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'alogliptine.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- L'alogliptine en monothérapie ou en association avec des hypoglycémifiants oraux ou avec l'insuline améliore le contrôle glycémique sans causer d'épisode d'hypoglycémie grave.
- L'alogliptine a une activité hypoglycémifiante semblable à celle des autres inhibiteurs de la DPP-4.
- Le coût de traitement mensuel avec l'alogliptine (63 \$) est inférieur à celui des autres inhibiteurs de la DPP-4 (68 \$ à 79 \$). Cela permet de reconnaître son efficacité en monothérapie ou en association avec la metformine ou une sulfonurée.
- Au regard de l'indication en association avec l'insuline ou avec la pioglitazone, la comparaison entre l'alogliptine et les autres inhibiteurs de la DPP-4 ne peut être réalisée puisque l'efficacité de ces derniers n'a pas été évaluée par l'INESSS.
- L'ajout du produit à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* se traduirait par des économies sur le budget de la RAMQ d'environ 410 000 \$ au cours des 3 premières années suivant son inscription.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Nesina^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. L'indication reconnue serait la suivante :

- ◆ pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 :
 - en monothérapie lorsque la metformine et une sulfonurée sont contre-indiquées ou non tolérées;
ou
 - en association avec la metformine, lorsqu'une sulfonurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace;
ou
 - en association avec une sulfonurée, lorsque la metformine est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bosi E, Ellis GC, Wilson CA, et coll.** Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(12):1088-96.
- **Canadian Diabetes Association (CDA).** Chronic Kidney Disease Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes* 2013;37(suppl1): 227p. [En ligne. Page consultée le 10 juin 2014] <http://guidelines.diabetes.ca/fullguidelines>.
- **Cradley P, Palin HJ, Johnson KI et coll.** Comparative effectiveness of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison. *Diabetes Ther* 2014 Jun;5(1):1-41.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, et coll.** Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2008;31(12):2315-7.
- **Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, et coll.** Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract* 2009;63(1):46-55.
- **Pratley RE, Kipnes MS, Fleck PR, et coll.** Alogliptin Study. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009 feb;11(2):167-76.
- **Pratley RE, Reusch JEB, Fleck PR, et coll.** Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cur. Med. Research and opinion* 2009 oct;25(10): 2361–71.
- **Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL, et coll.** Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA1c without causing weight gain or increased hypoglycaemia *Diabetes. Obesity and Metabolism* 2009;11(12):1145–1152.
- **White WB, Cannon CP, Heller SR, et coll.** Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369(14):1327-35.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

OPSUMIT^{MC} – Hypertension artérielle pulmonaire

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Opsumit

Dénomination commune : Macitentan

Fabricant : Actelion

Forme : Comprimé

Teneur : 10 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le macitentan est un antagoniste non sélectif des récepteurs de l'endothéline. Il réduit les effets vasoconstricteurs, hypertrophiques, profibrotiques et inflammatoires associés à cette dernière. Il est indiqué « pour le traitement à long terme de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP, groupe I de la classification de l'OMS) afin de réduire la morbidité chez les patients des classes fonctionnelles II ou III de l'OMS qui présentent une HTAP idiopathique ou héréditaire, ou associée à une connectivite ou à une cardiopathie congénitale ». Quatre agents oraux sont inscrits à la section des médicaments d'exception, à certaines conditions, pour le traitement de l'HTAP idiopathique ou associée à une connectivite. Il s'agit de l'ambrisentan (Volibris^{MC}), du bosentan (Tracleer^{MC} et versions génériques), du sildénafil (Revatio^{MC} et versions génériques) et du tadalafil (Adcirca^{MC}). Aucun agent n'est inscrit sur les listes de médicaments pour le traitement de l'HTAP associée aux cardiopathies congénitales. La présente évaluation découle de l'opportunité que l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a offerte au fabricant de soumettre une demande de réévaluation à la suite du refus d'inscrire Opsumit^{MC} sur les listes. Ce dernier a soumis une baisse de prix

BREF HISTORIQUE

Juin 2014 [Avis de refus](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de la première évaluation, qui reposait principalement sur l'étude SERAPHIN (Pulido 2013), l'INESSS avait conclu que l'usage du macitentan entraîne une diminution cliniquement significative de la morbidité liée à l'HTAP comparativement à l'emploi d'un placebo. Cependant, malgré une tendance en faveur du macitentan, celui-ci n'est pas associé à une réduction significative de la mortalité, ce qui aurait été souhaitable. L'absence de données dans lesquelles le macitentan est directement comparé à un autre agent actif utilisé pour le traitement de l'HTAP est déplorée. Cependant, en tenant compte de l'ensemble du dossier, les experts consultés sont d'avis que l'efficacité du macitentan semble au moins semblable à celle des autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline. Le produit semble bien toléré. Hormis l'anémie, les effets indésirables usuellement associés aux antagonistes de l'endothéline ne surviennent pas plus fréquemment avec le macitentan qu'avec le placebo. En conséquence, l'INESSS avait reconnu sa valeur thérapeutique pour le traitement de l'HTAP idiopathique ou associée à une connectivite. Cependant, compte tenu de la faible puissance et de l'absence de résultat statistiquement significatif dans le sous-groupe de patients atteints d'HTAP liée à une

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

cardiopathie congénitale, l'appréciation de la valeur thérapeutique aurait été hasardeuse pour cette population.

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été présentée à l'occasion de cette réévaluation. Ainsi, l'opinion de l'INESSS à l'égard de la valeur thérapeutique du macitentan est toujours favorable.

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

Le coût de traitement mensuel avec le macitentan est maintenant de ■■■ \$. Ce coût est inférieur à celui de la version novatrice du bosentan, soit Tracleer^{MC} (3 851 \$), le produit le plus utilisé en clinique. Il est également moins coûteux que l'ambrisentan (3 600 \$). Par contre, son coût est plus élevé que celui des versions génériques de bosentan (1 348 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a modifié le coût de traitement du macitentan de l'analyse de minimisation des coûts non publiée évaluée lors des précédents travaux. Sur un horizon temporel d'un an et selon une perspective sociétale ou du ministère de la santé, cette étude compare le macitentan à la version novatrice du bosentan chez des personnes atteintes d'HTAP dans le scénario de référence. De plus, le macitentan est comparé aux versions génériques du bosentan ainsi qu'à l'ambrisentan dans des analyses de sensibilité.

Selon l'INESSS, l'étude présentée correspond davantage à une analyse coût-conséquences, puisque des différences d'innocuité entre le macitentan et ses comparateurs sont considérées. En ce qui a trait à l'efficacité des différents traitements, le fabricant a supposé qu'elle était semblable. L'INESSS juge cette hypothèse réaliste.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Analyse coût-conséquences comparant le macitentan aux autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE) pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire

Macitentan par rapport à	Fabricant		INESSS	
EFFICACITÉ				
Bosentan	██████████		Semblable	
Ambrisentan				
INNOCUITÉ				
Bosentan	██████████		Un peu moins d'hépatotoxicité Plus d'anémie	
Ambrisentan	██████████		Moins d'œdème périphérique Plus d'anémie	
COÛT TOTAL ANNUEL DIFFÉRENTIEL^a				
Perspective	Ministère de la santé	Sociétale	Ministère de la santé	Sociétale
Version novatrice de bosentan (Tracleer ^{MC}) ^b	████ \$	████ \$	-4 329 \$	-4 329 \$
Versions génériques du bosentan ^b	████ \$	████ \$	26 124 \$	26 124 \$
Ambrisentan	████ \$	████ \$	-1 026 \$	-120 \$
	DIFFÉRENTIEL DU COÛT D'USAGE ^c DU MACITENTAN ET DU COÛT D'USAGE MOYEN PONDÉRÉ DES ARE ^d			
ARE	s.o.	s.o.	-1 627 \$	-1 290 \$

- a Les coûts excluent celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b La méthode du prix le plus bas s'applique à tous les médicaments d'une même dénomination commune, forme et teneur. Lorsque la mention « Ne pas substituer » est présente sur l'ordonnance, la méthode du prix le plus bas ne s'applique pas. Selon les données de facturation de la RAMQ du 1^{er} décembre 2012 au 30 novembre 2013, cette situation est présente pour Tracleer^{MC}.
c Ce coût, calculé sur une base annuelle, inclut celui du médicament en plus des dépenses en soins de santé et sociétales qui lui sont associées.
d Pondération des coûts totaux annuels par les parts de marché de chacun des produits considérés d'après les données de facturation de la RAMQ du 1^{er} décembre 2012 au 30 novembre 2013
s.o. Sans objet

Selon l'INESSS, les données présentées sont adéquates. Comme dans les travaux précédents, des éléments de l'analyse ont été modifiés afin de refléter davantage la pratique et les données cliniques. Ainsi, pour une efficacité semblable à ses comparateurs, le macitentan offre un profil d'innocuité différent.

À la suite de ces modifications, l'INESSS a calculé la différence entre le coût d'usage du macitentan, qui inclut celui du médicament en plus des dépenses en soins de santé et sociétales qui lui sont associées, et le coût moyen pondéré d'usage des antagonistes des récepteurs de l'endothéline. Leurs parts de marché ont été obtenues à l'aide des statistiques de facturation de la RAMQ du 1^{er} décembre 2012 au 30 novembre 2013. Il en résulte que l'usage du macitentan, sur un horizon d'un an et selon une perspective sociétale, entraînerait des économies de 1 290 \$ par rapport au coût moyen pondéré d'usage des antagonistes des récepteurs de l'endothéline inscrits sur les listes. Ainsi, il satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

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)

L'INESSS est préoccupé par la faible part de marché associée aux versions génériques du bosentan et l'utilisation fréquente de la mention « Ne pas substituer » sur les ordonnances de Tracleer^{MC}. Cette conduite prive le régime public de l'impact économique favorable associé à l'usage des versions génériques.

Analyse d'impact budgétaire

Dans l'analyse d'impact budgétaire du fabricant, il est supposé que les parts de marché du macitentan seraient de █ % , █ % et █ % au cours des 3 prochaines années suivant l'inscription. Celles-ci proviendraient à █ % du █ et à █ % de █.

Impact budgétaire net de l'inscription d'Opsumit^{MC} à la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées			█ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			█ \$
INESSS ^b	RAMQ	-6 158 \$	-17 801 \$	-32 387 \$	-56 346 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées			-70 431 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			14 051 \$

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

De l'avis de l'INESSS, les économies obtenues par le fabricant sont surestimées. En effet, peu de patients bien contrôlés avec le bosentan ou l'ambrisentan changeraient pour le macitentan. Ainsi, les parts de marché du macitentan pourraient être moindres et atteindre 10 %, 25 % et 40 % au cours des 3 prochaines années. Pour ce qui est de la provenance de ses parts de marché, l'INESSS a supposé qu'elles proviendraient à 53 % de Tracleer^{MC}, à 39 % de l'ambrisentan et à 8 % des versions génériques du bosentan. Cette répartition est basée sur des prévisions faites à partir des statistiques de facturation de la RAMQ du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2013. Des analyses de sensibilité, où les parts de marché des versions génériques du bosentan croissent dans le temps, ont également été effectuées.

Compte tenu des éléments précédents, l'inscription du macitentan pourrait engendrer des économies de l'ordre de 56 000 \$ sur le budget de la RAMQ pour les 3 premières années. Advenant que les versions génériques du bosentan prennent davantage de parts de marché au fil du temps, l'ajout du macitentan sur la *Liste de médicaments* pourrait entraîner des coûts supplémentaires triennaux pouvant atteindre 14 000 \$. Cela correspondrait à une plus grande proportion d'ordonnances des versions génériques de bosentan qui seraient substituées par des ordonnances de macitentan.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- Chez une population principalement constituée de patients atteints d'HTAP idiopathique ou liée à une connectivite, l'usage du macitentan entraîne une diminution significative de

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

la morbidité liée à l'HTAP comparativement au placebo. L'ampleur de l'effet est jugée cliniquement importante.

- Il semble bien toléré.
- Malgré l'absence de données comparatives entre le macitentan et les autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline, les experts consultés concluent que l'efficacité du macitentan est au moins semblable à celle des autres produits de cette classe.
- Le coût d'usage annuel du macitentan, qui inclut celui du médicament en plus des dépenses en soins de santé et sociétales qui lui sont associées, est inférieur au coût moyen pondéré d'usage de ses comparateurs.
- L'inscription du macitentan pourrait engendrer des économies de l'ordre de 56 000 \$ sur le budget de la RAMQ pour les 3 premières années. Advenant que les versions génériques du bosentan prennent davantage de parts de marché au fil du temps, l'ajout du macitentan sur la *Liste de médicaments* pourrait entraîner des coûts supplémentaires triennaux pouvant atteindre 14 000 \$.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Opsumit^{MC} sur les listes de médicaments. L'indication reconnue pour le paiement serait la suivante :

- ◆ pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle III de l'OMS, qu'elle soit idiopathique ou associée à une connectivite, et qui est symptomatique malgré le traitement conventionnel optimal.

Les personnes doivent être évaluées et suivies par des médecins œuvrant dans des centres désignés, spécialisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et coll.** Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369(9):809-18.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

TECFIDERA^{MC} – Sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Tecfidera

Dénomination commune : Diméthyle (fumarate de)

Fabricant : Biogen

Forme : Capsule longue action

Teneur : 240 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le fumarate de diméthyle est indiqué « comme monothérapie pour le traitement des formes rémittentes ou cycliques de la sclérose en plaques (SEP) afin de diminuer la fréquence des exacerbations cliniques et de retarder la progression de l'incapacité ». La teneur de 120 mg de ce produit est actuellement inscrite à la section des médicaments d'exception des listes pour cette indication, selon certaines conditions. Le fabricant demande l'ajout sur les listes de la nouvelle teneur de 240 mg de fumarate de diméthyle. Il s'agit de la première demande d'évaluation pour cette teneur par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Février 2014 [Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception](#)

Juin 2014 [Modification d'une indication reconnue - Médicament d'exception](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du fumarate de diméthyle a été reconnue par l'INESSS pour le traitement de la SEP de forme rémittente. La posologie recommandée est de 120 mg 2 fois par jour pendant 7 jours, suivis de 240 mg 2 fois par jour. La dose de maintien peut être réduite temporairement pendant une période maximale d'un mois pour réduire les effets indésirables (bouffées vasomotrices ou effets gastro-intestinaux).

À l'appui de sa demande, le fabricant a soumis une étude de bioéquivalence, non publiée, réalisée chez 81 sujets sains. Les résultats indiquent que les paramètres pharmacocinétiques résultant de la prise d'une capsule de 240 mg ou de la prise de 2 capsules de 120 mg sont similaires. Il en a été de même pour le profil d'effets indésirables de ces 2 options. Sur le plan clinique, les capsules de 240 mg peuvent être plus pratiques en raison de la réduction du nombre de capsules à prendre quotidiennement.

Compte tenu de ce qui précède, la valeur thérapeutique des capsules de 240 mg de fumarate de diméthyle est reconnue pour le traitement de maintien de la SEP de forme rémittente.

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

Le prix d'une capsule de 240 mg de fumarate de diméthyle est de 28,77 \$; il correspond au prix de 2 capsules de 120 mg.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts est réalisée. Elle se base sur une efficacité équivalente des teneurs de 240 mg et de 120 mg, pour un apport quotidien de 480 mg de fumarate de diméthyle. L'analyse montre que le coût de traitement mensuel avec la capsule dosée à 240 mg est identique à celui obtenu avec la teneur de 120 mg. Ainsi, la nouvelle teneur satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Pour évaluer l'impact budgétaire de l'inscription de la teneur de 240 mg de fumarate de diméthyle, une analyse basée sur les ordonnances est fournie par le fabricant. Il est anticipé que, avec le temps, la nouvelle teneur [REDACTED]. Sur cette base, [REDACTED] sur le budget de la RAMQ est estimée.

Selon l'INESSS, les hypothèses émises par le fabricant sont adéquates. Ainsi, il [REDACTED], pour une période de 3 ans, l'impact budgétaire net de l'ajout de la teneur de 240 mg aux listes serait nul. Il convient toutefois de noter que le remplacement de la dose de 120 mg aura lieu pour le traitement d'entretien et que cette dernière demeure nécessaire pour la titration de la dose. De plus, au cours de cette phase de titration, certains patients pourraient avoir recours aux 2 teneurs, ce qui engendrerait un coût additionnel d'environ 9 \$ dû au coût des services professionnels du pharmacien.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- La valeur thérapeutique du fumarate de diméthyle a été reconnue par l'INESSS.
- Les paramètres pharmacocinétiques résultant de la prise d'une capsule de 240 mg ou de la prise de 2 capsules de 120 mg sont similaires.
- Le coût mensuel de traitement avec la teneur de 240 mg de fumarate de diméthyle, à raison d'une capsule 2 fois par jour, est équivalent à celui obtenu avec la teneur de 120 mg, administrée à raison de 2 capsules 2 fois par jour.
- L'impact budgétaire net au budget de la RAMQ de l'ajout de la teneur de 240 mg à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* serait nul.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire la capsule à longue action de Tecfidera^{MC} dosée à 240 mg à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. L'indication reconnue serait la même que celle de la capsule de 120 mg de fumarate de diméthyle.

Note : Des 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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

3.2 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVELLES INDICATIONS RECONNUES POUR DES MÉDICAMENTS D'EXCEPTION DÉJÀ INSCRITS

LUCENTIS^{MC} – Néovascularisation choroïdienne consécutive à une myopie pathologique OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Lucentis
Dénomination commune : Ranibizumab
Fabricant : Novartis
Forme : Solution injectable
Teneur : 10 mg/ml (0,23 ml)

Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le ranibizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe le facteur de croissance vasculaire endothélial de type A (VEGF-A), une cytokine qui joue un rôle primordial dans l'angiogenèse et la perméabilité vasculaire. Il s'administre par injection intravitréenne et est indiqué, entre autres, « pour le traitement de la déficience visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie pathologique (MP) ». Actuellement, le ranibizumab est inscrit à la section des médicaments d'exception pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge en présence de néovascularisation choroïdienne et de la déficience visuelle due à un œdème maculaire diabétique ou consécutif à une occlusion de la veine centrale de la rétine, selon certaines conditions.

La vertéporfine (Visudyne^{MC}), un agent photosensibilisant, est le seul produit inscrit sur les listes de médicaments pour le traitement de la MP avec néovascularisation. Ce médicament doit être administré préalablement à une thérapie photodynamique. Le bévacicumab (Avastin^{MC}), administré en injection intravitréenne, est le traitement le plus utilisé, mais il n'est pas approuvé par Santé Canada pour cette indication. Il s'agit de la première évaluation de Lucentis^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour cette condition.

La MP est la forme la plus grave de myopie et touche environ 1 % à 4 % de la population. La NVC est une complication de la MP qui se développe chez environ 5 % à 10 % des patients. Elle apparaît et progresse rapidement. Les principaux symptômes cliniques sont la distorsion de la vision, la diminution de l'acuité visuelle, la perte de la vision centrale et la présence d'éclairs de lumière et de corps flottants. En l'absence de traitement, la NVC peut mener à la cécité. Elle survient généralement chez des personnes de 40 ans à 50 ans.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, l'étude de Wolf (2014) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude RADIANCE (Wolf) est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et réalisé à double insu. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité d'injections intravitréennes de 0,5 mg de ranibizumab, administrées en monothérapie selon 2 schémas

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

posologiques, à celles de la vertéporfine associée à une thérapie photodynamique pendant 12 mois. Elle a été réalisée chez 277 adultes qui présentent une déficience visuelle due à une NVC consécutive à une MP active et qui n'avaient jamais été traités. Ceux-ci présentaient une myopie forte (erreur de réfraction de plus de -6 dioptries) et un allongement du globe oculaire défini par une longueur axiale d'au moins 26 mm. Leur meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) se situait entre 24 et 78 lettres sur l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) ou entre 20/32 et 20/320 sur l'échelle de Snellen. Les patients ont été répartis en 3 groupes :

- Groupe I : 2 injections mensuelles consécutives de ranibizumab, à répéter tous les mois selon la stabilisation de l'acuité visuelle évaluée par la variation de la MAVC par rapport aux 2 visites mensuelles précédentes.
- Groupe II : 1 injection de ranibizumab au jour 1, puis des injections mensuelles additionnelles si des signes d'activité de la maladie sont observés par une tomographie de cohérence optique (TCO) ou par une angiographie rétinienne.
- Groupe III : 1 perfusion de vertéporfine associée à une thérapie photodynamique au jour 1. À partir du troisième mois, les patients pouvaient recevoir soit le même traitement, le ranibizumab selon l'activité de la maladie (*crossover*) ou les 2 thérapies combinées.

Un seul œil a été traité chez tous les patients, soit celui avec l'atteinte la plus importante dans le cas d'une atteinte bilatérale. L'objectif principal est d'évaluer la variation moyenne de la MAVC à 3 mois, par rapport à la valeur initiale. Les principaux résultats obtenus sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude RADIANCE (Wolf 2014)

Paramètre d'évaluation (par rapport à la valeur initiale)	Groupe I Ranibizumab 0,5 mg selon la stabilisation de l'acuité visuelle (n = 105)	Groupe II Ranibizumab 0,5 mg selon l'activité de la maladie (n = 116)	Groupe III Vertéporfine associée à une thérapie photodynamique (n = 55)
Variation moyenne de la MAVC ^a du mois 1 au mois 3	10,5 lettres (p < 0,00001 par rapport au groupe III)	10,6 lettres (p < 0,00001 par rapport au groupe III)	2,2 lettres
Variation moyenne de la MAVC ^a du mois 1 au mois 6	11,9 lettres	11,7 lettres (p < 0,00001 par rapport au groupe I)	n.d.
Variation moyenne de la MAVC ^a à 12 mois	13,8 lettres	14,4 lettres	9,3 lettres
Proportion de patients présentant un gain de la MAVC ^a d'au moins 10 lettres à 12 mois	70 %	69 %	49 %
Proportion de patients présentant un gain de la MAVC ^a d'au moins 15 lettres (ou atteignant 84 lettres) à 12 mois	53 %	52 %	33 %

^a Meilleure acuité visuelle corrigée sur l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)

n.d. Non disponible

Les éléments clés identifiés sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.

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 à 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 double insu est respecté. Un placebo a été utilisé dans chacun des groupes et un investigateur indépendant de celui qui est responsable d'administrer le traitement a procédé aux évaluations de l'acuité visuelle et des signes d'activité de la maladie.
- La population représente bien celle qui serait traitée pour cette maladie au Québec.
- Le traitement comparateur choisi est adéquat, car il n'existe pas d'autre traitement indiqué pour cette condition.
- Les patients du groupe I ont reçu un nombre moyen de 4,6 injections (médiane = 4 injections) de ranibizumab, ceux du groupe II ont reçu un nombre moyen de 3,5 injections (médiane = 2 injections) tandis que ceux du groupe III ont reçu en moyenne 2,4 injections (médiane = 2 injections) sur une période de 12 mois.

Les résultats obtenus à 3 mois démontrent que l'administration du ranibizumab permet d'obtenir une amélioration rapide et significative de l'acuité visuelle comparativement à l'usage de la vertéporfine associée à une thérapie photodynamique. Une amélioration de près de 10 lettres (2 lignes) sur l'échelle ETDRS par rapport à la MAVC initiale est jugée cliniquement significative. À 6 mois, les résultats démontrent que les bénéfices du ranibizumab sur la vision se maintiennent. De plus, ils indiquent que l'efficacité de son administration selon l'activité de la maladie est non inférieure à celle selon la stabilisation de l'acuité visuelle. De l'avis des experts, le suivi de l'activité de la maladie à l'aide, entre autres, de la TCO est considéré comme étant plus objectif. Quant aux résultats obtenus à 12 mois, ils démontrent que l'efficacité des injections de ranibizumab, administrées en fonction de l'activité de la maladie, est durable. La proportion de patients présentant un gain de la MAVC d'au moins 10 lettres ou d'au moins 15 lettres est en faveur du ranibizumab. Notons que les patients du groupe III ayant reçu le ranibizumab après le troisième mois (69 %) ont eu une amélioration moindre de leur acuité visuelle que ceux du groupe II.

En ce qui concerne l'innocuité, ce médicament est bien toléré. Les principaux effets indésirables oculaires rapportés sont les hémorragies conjonctivales et l'augmentation de la pression intraoculaire. Il n'y a eu aucun abandon du traitement en raison d'effets indésirables. De plus, aucun cas d'endophtalmie n'est rapporté dans cette étude.

Besoin de santé

L'usage du ranibizumab pour le traitement de la déficience visuelle due à une NVC consécutive à une MP représente une option thérapeutique additionnelle au traitement largement utilisé en pratique, soit le bévacizumab. Le ranibizumab entraîne des bénéfices cliniques significatifs sur la vision documentés par une étude d'un bon niveau de preuve.

En conclusion, chez les personnes atteintes d'une déficience visuelle due à une NVC consécutive à une MP, le ranibizumab utilisé en monothérapie selon l'activité de la maladie offre un bénéfice clinique significatif, notamment en améliorant la vision des patients, comparativement à l'usage de la vertéporfine associée à une thérapie photodynamique. Les données à 12 mois montrent que l'efficacité clinique du ranibizumab se maintient et qu'il est bien toléré. Ces bénéfices sont observés avec un nombre limité d'injections. Par conséquent, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique du ranibizumab pour le traitement de la déficience visuelle due à une NVC consécutive à une MP.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

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

Le prix d'une fiole de 2,3 mg de ranibizumab est de 1 575 \$. Elle permet l'administration d'une seule dose de 0,5 mg en raison de l'importante perte de médicament lors de la mise en seringue à l'aide d'une aiguille filtrante fournie par le fabricant. Le coût pour une injection de ranibizumab est de 1 750 \$. Ce coût est inférieur à celui de la vertéporfine associée à une thérapie photodynamique, qui est de 2 103 \$. Ces coûts incluent celui des services professionnels du médecin pour l'injection ou le traitement.

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude coût-utilité non publiée est évaluée. Elle compare le ranibizumab, administré en monothérapie, à la vertéporfine associée à une thérapie photodynamique pour le traitement des personnes présentant une déficience visuelle due à une NVC consécutive à une MP active et qui n'avaient jamais été traitées. Cette étude, dont les données cliniques proviennent de l'étude RADIANCE, conclut que le ranibizumab est plus efficace et moins coûteux que la vertéporfine associée à une thérapie photodynamique dans cette indication. Le ranibizumab est donc une option thérapeutique dominante.

L'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique incrémentale du ranibizumab et le fait que son coût de traitement est inférieur à celui de la vertéporfine associée à une thérapie photodynamique. Ainsi, l'INESSS conclut que le ranibizumab est un traitement dominant par rapport à la vertéporfine associée à une thérapie photodynamique dans cette indication. En conséquence, l'INESSS est d'avis que le ranibizumab satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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)

Le ranibizumab permet d'améliorer rapidement et significativement l'acuité visuelle d'une proportion élevée de patients comparativement à la vertéporfine associée à une thérapie photodynamique. Les personnes traitées peuvent, entre autres, améliorer leur capacité à lire, à travailler ou à conduire. Ce sont des bénéfices majeurs pour la personne atteinte. De l'avis des experts, lorsque la thérapie est cessée, le risque de récurrence est faible.

Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire présentée par le fabricant de l'usage du ranibizumab pour le traitement de la NVC consécutive à une MP est basée sur des données épidémiologiques de cette maladie. Il est supposé que █ % des Québécois âgés de 18 ans ou plus seraient atteints de cette pathologie. Il est estimé que █ % des personnes atteintes de cette condition devraient recevoir un traitement et que █ % d'entre elles auraient une atteinte bilatérale. Le fabricant suppose qu'actuellement █ % des personnes reçoivent █ pour le traitement de la NVC consécutive à une MP et que █ % des patients sont traités par la █. Il prévoit que █ %, █ % et █ % des patients seraient traités avec le ranibizumab à la suite de son inscription pour la première, la deuxième et la troisième année, respectivement. Les patients recevraient █, █ et █ injections de ranibizumab pour la première, la deuxième et la troisième année, respectivement comparativement à █, █ et █ traitements avec █.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Impact budgétaire net de l'ajout d'une indication reconnue à Lucentis^{MC} à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* pour le traitement de la déficience visuelle due à une néovascularisation choroïdienne consécutive à une myopie pathologique

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	███ \$	███ \$	███ \$	███ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			███ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			███ \$
INESSS ^b	RAMQ	8 368 547 \$	930 407 \$	943 438 \$	10 242 392 \$
	Analyses de sensibilité ^c	Pour 3 ans, budget RAMQ (ranibizumab)			7 487 980 \$
		Pour 3 ans, budget établissements (bévacizumab)			-38 476 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste pour le budget RAMQ.
- c Les estimations reposent sur l'hypothèse que le bévacizumab continuerait à avoir 25 % des parts de marché après l'ajout de cette indication au ranibizumab. Le coût des injections du bévacizumab, imputé au budget médicaments en milieu hospitalier, serait alors réduit.

L'INESSS juge l'estimation réalisée par le fabricant sous-estimée. Bien que la plupart de ses hypothèses soient jugées réalistes, certaines ont été modifiées par l'INESSS. L'analyse tient compte des hypothèses suivantes :

- une prévalence de la NVC consécutive à une MP plus élevée (Wolf);
- des parts de marché plus élevées pour le ranibizumab;
- la possibilité de recevoir des injections de ranibizumab pour une durée maximale de 12 mois;
- un nombre total d'injections plus faible.

Ainsi, l'INESSS prévoit que l'inscription du ranibizumab pour cette indication pourrait générer des coûts d'environ 10 M\$ sur le budget de la RAMQ pour les 3 prochaines années. Toutefois, les estimations d'impact budgétaire pourraient être quelque peu différentes selon la considération de l'utilisation de traitements pharmacologiques non approuvés pour cette indication et du lieu où ils seraient administrés. Il est supposé qu'un certain nombre de patients continueraient à recevoir un traitement non approuvé par Santé Canada, comme le bévacizumab. Selon l'hypothèse qu'environ 25 % des patients continueraient à le recevoir en milieu hospitalier, des économies pour le budget médicaments des établissements pourraient être d'environ 38 000 \$. Par ailleurs, les prévisions de coûts additionnels annoncées pour le budget de la RAMQ seraient moindres (7,5 M\$). Ces calculs de coûts reposent sur des hypothèses qui ne peuvent pas être confirmées.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- Le ranibizumab, administré en monothérapie selon l'activité de la maladie, offre un bénéfice clinique significatif chez les personnes atteintes d'une déficience visuelle due à une NVC consécutive à une MP, notamment en améliorant leur vision comparativement à l'usage de la vertéporfine associée à une thérapie photodynamique.
- Les données à 12 mois montrent que l'efficacité clinique du ranibizumab se maintient et qu'il est bien toléré.

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 à 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 pour une injection de ranibizumab est de 1 750 \$. Ce coût est inférieur à celui de la vertéporfine, associée à une thérapie photodynamique, qui est de 2 103 \$ pour un traitement.
- Le ranibizumab est un traitement plus efficace et moins coûteux que la vertéporfine associée à une thérapie photodynamique dans cette indication. Le ranibizumab est donc une option thérapeutique efficiente.
- L'inscription du ranibizumab pour cette indication pourrait générer des coûts supplémentaires d'environ 10 M\$ sur le budget de la RAMQ pour les 3 prochaines années.
- Une proportion élevée de personnes traitées avec le ranibizumab peuvent, entre autres, améliorer leur capacité à lire, à travailler ou à conduire. Ce sont des bénéfices majeurs pour celles-ci et leur famille.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Lucentis^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de la déficience visuelle due à une NVC consécutive à une MP. La nouvelle indication reconnue serait la suivante :

- ◆ pour le traitement de la déficience visuelle due à une néovascularisation choroïdienne consécutive à une myopie pathologique.

L'œil à traiter doit également satisfaire aux 3 critères suivants :

- myopie minimale de -6 dioptries;
- acuité visuelle optimale après correction entre 6/9 et 6/96;
- présence de liquide intra-rétinien ou sous-rétinien ou d'une fuite active consécutive à une lésion de néovascularisation choroïdienne observée par une angiographie rétinienne ou une tomographie de cohérence optique.

L'autorisation initiale est accordée pour une durée maximale de 4 mois.

Lors de la demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir des données qui permettent de démontrer un effet bénéfique clinique, c'est-à-dire une stabilisation ou une amélioration de la condition médicale évaluée par une angiographie rétinienne ou une tomographie de cohérence optique. La demande de renouvellement sera autorisée pour une durée maximale de 8 mois.

Les autorisations sont données à raison d'un maximum d'une dose par mois et par œil. La durée maximale totale du traitement sera de 12 mois.

Il est à noter que le ranibizumab ne sera pas autorisé de façon concomitante avec la vertéporfine pour traiter le même œil.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, et coll.** RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology*. 2014;121(3):682-92.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

SOVALDI^{MC} – Hépatite C chronique de génotype 2 ou 3

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Sovaldi

Dénomination commune : Sofosbuvir

Fabricant : Gilead

Forme : Comprimé

Teneur : 400 mg

Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le sofosbuvir est un inhibiteur de la polymérase NS5B du virus de l'hépatite C (VHC). Il inhibe la réplication virale dans les cellules hôtes infectées. Il est notamment indiqué pour le traitement d'une infection chronique par le VHC de génotype 2 ou 3, en association avec de la ribavirine (RBV), chez les patients adultes atteints d'une hépatite compensée, notamment la cirrhose. Pour le traitement de cette condition, on trouve les associations RBV/interféron alfa-2b péguylé (Pegetron^{MC}, Pegetron Clearclick^{MC}) et RBV/peginterféron alfa-2a (Pegasys RBV^{MC}, Pegasys RBV ProClick^{MC}) (RBV/IFNpeg) inscrites sur les listes de médicaments à certaines conditions. Actuellement, le sofosbuvir est inscrit en médicament d'exception pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 ou 4. Par ailleurs, la RBV (Ibavyr^{MC}) ainsi que le sofosbuvir chez les personnes atteintes du VHC de génotype 3 n'ayant jamais été traitées font l'objet de recommandations dans les présents travaux.

Il s'agit de la première évaluation de Sovaldi^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 2 ou 3. Le fabricant a demandé une évaluation prioritaire pour motif thérapeutique. Comme la demande satisfait aux critères d'évaluation prioritaire, l'INESSS a procédé à celle-ci dans les meilleurs délais.

BREF HISTORIQUE

Juin 2014 [Sovaldi^{MC} - Hépatite C chronique de génotype 2 ou 3 : Maintien à l'étude](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études FISSION (Lawitz 2013), POSITRON et FUSION (Jacobson 2013) ainsi que VALENCE (Zeuzem 2014) sont retenues pour évaluer la valeur thérapeutique du traitement chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 2 ou 3.

Hépatite C chronique de génotype 2 – patients n'ayant jamais été traités

L'étude FISSION est un essai de non-infériorité de phase III, à devis ouvert, multicentrique et à répartition aléatoire. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du sofosbuvir (400 mg une fois par jour), administré en association avec la RBV pendant 12 semaines, à celles de l'association RBV/peginterféron alfa-2a administrée pendant 24 semaines. Elle a été réalisée chez 499 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 2 ou 3 qui n'ont jamais été traités. Ceux-ci présentent une charge virale d'au moins 10 000 UI/ml et aucun n'est co-infecté par le

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1). La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le sous-type du VHC (génotype 2 ou 3), la charge virale initiale ainsi que selon la présence ou non de cirrhose. L'objectif principal était d'évaluer le pourcentage de patients obtenant une réponse virologique soutenue (RVS) 12 semaines après la dernière dose du traitement (RVS12). Il est convenu que la non-infériorité est démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les groupes est supérieure à -15 %. La supériorité est également évaluée. Les principaux résultats obtenus sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude FISSION (Lawitz 2013)

Pourcentage de patients	Sofosbuvir/RBV ^a (IC95 %) ^c (n = 253)	RBV/IFNpeg ^b (IC95 %) ^c (n = 243)	Différence (IC95 %) ^c et valeur p
Réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement (RVS12)	67 %	67 %	0,3 % (-8 % à 8 %) p < 0,001 ^d
RVS12 chez les patients atteints du VHC de génotype 2	97 % (90 % à 100 %) (n = 70)	78 % (66 % à 87 %) (n = 67)	20 % (8 % à 32 %)
RVS12 chez les patients atteints du VHC de génotype 3	56 % (48 % à 63 %) (n = 183)	63 % (55 % à 70 %) (n = 176)	-7 % (-17 % à 4 %)
RVS12 chez les patients qui ne sont pas atteints de cirrhose	72 % (65 % à 78 %) (n = 204)	74 % (67 % à 80 %) (n = 193)	-2 % (-11 % à 7 %)
RVS12 chez les patients atteints de cirrhose	47 % (33 % à 62 %) (n = 49)	38 % (25 % à 53 %) (n = 50)	9 % (-11 % à 28 %)

a Groupe recevant l'association sofosbuvir/ribavirine pendant 12 semaines

b Groupe recevant l'association ribavirine/peginterféron alfa-2a pendant 24 semaines

c Intervalle de confiance à 95 %

d Analyse statistique de non-infériorité

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. La majorité des sujets sont atteints d'hépatite C chronique de génotype 3 (72 %) et 20 % des patients sont atteints de cirrhose.

Les résultats de l'étude démontrent que l'usage de l'association sofosbuvir/RBV pendant 12 semaines entraîne une RVS12 semblable à celle de l'association RBV/IFNpeg administrée pendant 24 semaines. La non-infériorité est démontrée pour l'objectif d'évaluation principal. Les données provenant des analyses de sous-groupes montrent que, chez les patients atteints du VHC de génotype 2, le pourcentage de RVS12 obtenu avec l'association sofosbuvir/RBV est supérieur à celui de l'association RBV/IFNpeg. La reconnaissance de l'efficacité incrémentale chez les patients atteints du VHC de génotype 2 est appuyée par le fait que les résultats proviennent d'une analyse de sous-groupes planifiée *a priori* et que les intervalles de confiance associés aux résultats obtenus dans chacun des groupes ne se chevauchent pas. De plus, le pourcentage élevé de patients atteints du VHC de génotype 3, chez qui les résultats sont en défaveur de l'association sofosbuvir/RBV, pourrait expliquer les bénéfices moindres de l'association sofosbuvir/RBV chez l'ensemble de la population totale. Les sujets atteints de cirrhose obtiennent également une réponse moindre comparativement à ceux sans cirrhose.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes sont la fatigue, les maux de tête, les nausées et l'insomnie. La fréquence est toujours inférieure dans le groupe sofosbuvir/RBV comparativement au groupe RBV/IFNpeg. En effet, on observe moins de symptômes grippaux (3 % contre 18 %), de fièvre (2 % contre 14 %), de dépression (5 % contre 14 %) et de troubles hématologiques qui sont principalement liés à la prise d'IFNpeg. Le pourcentage d'effets indésirables sérieux est faible et comparable d'un groupe à l'autre. Le pourcentage d'abandons du traitement est moindre chez ceux qui reçoivent l'association sofosbuvir/RBV (1 % contre 11 %). Le sofosbuvir est donc bien toléré.

Hépatite C chronique de génotype 2 ou 3 – contre-indication, intolérance ou refus d'un traitement à base d'IFNpeg

L'étude POSITRON est un essai de phase III, à double insu, multicentrique et à répartition aléatoire. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association sofosbuvir/RBV à celles d'un placebo administrés pendant 12 semaines. Elle a été réalisée chez 278 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 2 ou 3 qui présentent une contre-indication à l'utilisation d'IFNpeg, qui ont cessé l'usage d'IFNpeg en raison d'une intolérance sérieuse ou qui ont refusé de recevoir un traitement à base d'IFNpeg. Ceux-ci présentent une charge virale d'au moins 10 000 UI/ml et aucun n'est co-infecté par le VIH-1. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la présence ou l'absence de cirrhose ainsi que selon le sous-type du VHC (génotype 2 ou 3). L'objectif principal était d'évaluer le pourcentage de patients obtenant une RVS12. Les principaux résultats obtenus, selon une analyse en intention de traiter modifiée, sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude POSITRON (Jacobson 2013)

Pourcentage de patients	Sofosbuvir/RBV ^a (n = 207)	Placebo ^b (n = 71)	Différence (IC95 %) ^c et valeur p
Réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement (RVS12)	78 %	0 %	77 % (71 % à 84 %) p < 0,001
RVS12 chez les patients atteints du VHC de génotype 2	93 % (n = 109)	0 % (n = 34)	93 % (84 % à 97 %)
RVS12 chez les patients atteints du VHC de génotype 3	61 % (n = 98)	0 % (n = 37)	61 % (50 % à 71 %)
RVS12 chez les patients qui ne sont pas atteints de cirrhose	81 % (n = 176)	0 % (n = 58)	81 % (74 % à 86 %)
RVS12 chez les patients atteints de cirrhose	61 % (n = 31)	0 % (n = 13)	61 % (32 % à 78 %)

a Groupe recevant l'association sofosbuvir/ribavirine pendant 12 semaines

b Groupe recevant un placebo pendant 12 semaines

c Intervalle de confiance à 95 %

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. La moitié des sujets inclus à l'étude sont atteints d'hépatite C chronique de génotype 3 (49 %) et 16 % des patients présentent une cirrhose. Les pourcentages de sujets qui ont cessé l'usage de l'IFNpeg en raison d'une contre-indication, d'une intolérance sérieuse ou qui ont refusé de recevoir un traitement à base d'IFNpeg sont respectivement de 44 %, 9 % et 47 %. En ce qui concerne le choix du comparateur, il est jugé adéquat compte tenu qu'aucune option n'est disponible chez les patients qui ne peuvent pas recevoir d'IFNpeg.

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 à 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 de l'étude démontrent que l'usage de l'association sofosbuvir/RBV pendant 12 semaines entraîne une RVS12 supérieure à celle d'un placebo. Les données provenant des analyses de sous-groupes montrent que les pourcentages de RVS obtenus pour le groupe sofosbuvir/RBV sont moindres chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 3 comparativement à ceux atteints du VHC de génotype 2. Une conclusion semblable est observée chez les patients atteints de cirrhose comparativement à ceux qui ne le sont pas. Dans cet essai, l'association sofosbuvir/RBV est bien tolérée; elle entraîne peu d'abandons liés aux effets indésirables (2 %) et d'effets indésirables sérieux (5 %).

Hépatite C chronique de génotype 2 ou 3 – patients ayant déjà été traités

L'étude FUSION est un essai de phase III, à double insu, multicentrique et à répartition aléatoire. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association sofosbuvir/RBV administrée pendant 12 semaines par rapport à son usage pendant 16 semaines. Elle a été réalisée chez 201 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 2 ou 3 qui ont déjà eu un échec thérapeutique à la suite d'un traitement avec l'IFNpeg, associé ou non à la RBV, administré pendant au moins 12 semaines. Ceux-ci présentent une charge virale d'au moins 10 000 UI/ml et aucun n'est co-infecté par le VIH-1. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la présence ou non de cirrhose ainsi que selon le sous-type du VHC (génotype 2 ou 3). L'objectif principal était d'évaluer le pourcentage de patients obtenant une RVS12. Il est convenu de comparer le pourcentage de RVS12 obtenu dans chacun des groupes à celui provenant d'une cohorte historique, ayant reçu l'association RBV/IFNpeg ou aucun traitement. Les principaux résultats obtenus, selon une analyse en intention de traiter modifiée, sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude FUSION (Jacobson 2013)

Pourcentage de patients	Sofosbuvir/RBV 12 semaines ^a (n = 100)	Sofosbuvir/RBV 16 semaines ^b (n = 95)	Différence (IC95 %) ^c et valeur p
Réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement (RVS12)	50 %	73 %	-23 % (-35 % à -11 %) p < 0,001
RVS12 chez les patients atteints du VHC de génotype 2	86 % (n = 36)	94 % (n = 32)	-8 % (-24 % à 9 %)
RVS12 chez les patients atteints du VHC de génotype 3	30 % (n = 64)	62 % (n = 63)	-32 % (-48 % à -15 %)
RVS12 chez les patients qui ne sont pas atteints de cirrhose	61 % (n = 64)	76 % (n = 63)	-15 % (-31 % à 2 %)
RVS12 chez les patients atteints de cirrhose	31 % (n = 36)	66 % (n = 32)	-35 % (-56 % à -9 %)

a Groupe recevant l'association sofosbuvir/ribavirine pendant 12 semaines, puis un placebo pendant 4 semaines

b Groupe recevant l'association sofosbuvir/ribavirine pendant 16 semaines

c Intervalle de confiance à 95 %

Cet essai est également de bonne qualité méthodologique. La majorité des sujets inclus à l'étude sont atteints d'hépatite C chronique de génotype 3 (63 %) et 34 % des patients présentent une cirrhose. La proportion de patients non-répondants est de 25 % et celle de rechuteurs est de 75 %.

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 à 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 de l'étude démontrent que l'usage de l'association sofosbuvir/RBV pendant 12 semaines entraîne une RVS12 inférieure à celle de son usage pendant 16 semaines, mais ces réponses sont toutes deux supérieures à celle du contrôle historique qui était de 25 %. Les données provenant des analyses de sous-groupes montrent que les pourcentages de RVS obtenus dans les 2 groupes sont moindres chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 3 comparativement à ceux atteints du VHC de génotype 2. Il en est de même chez les patients atteints de cirrhose comparativement à ceux qui ne le sont pas. Les patients atteints du VHC de génotype 3 bénéficient davantage d'un traitement d'une durée totale de 16 semaines, tandis que 12 semaines de traitement sont jugées suffisantes chez les patients atteints du VHC de génotype 2. Dans cet essai, l'association sofosbuvir/RBV est aussi bien tolérée.

Quant à l'étude VALENCE, il s'agit d'un essai de phase III, à double insu, multicentrique et à répartition aléatoire. Elle avait pour but initial de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association sofosbuvir/RBV à celles d'un placebo administrés pendant 12 semaines chez 419 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 2 (n = 91) ou 3 (n = 328) ayant déjà été traités ou non. Leur charge virale devaient être d'au moins 10 000 UI/ml. Cependant, en raison de résultats favorables provenant de l'étude FUSION chez les sujets atteints du VHC de génotype 3 traités pendant 16 semaines, un amendement a été apporté au protocole. L'insu a été levé, le groupe placebo a été abandonné et les personnes atteintes du VHC de génotype 3 exclusivement ont reçu jusqu'à 24 semaines de traitement. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon l'administration d'un traitement antérieur ou non ainsi que par la présence ou l'absence de cirrhose. L'objectif principal était d'évaluer le pourcentage de patients obtenant une RVS12. Les principaux résultats obtenus sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude VALENCE (Zeuzem 2014)

Pourcentage de patients	Génotype 2 Sofosbuvir/RBV ^a (n = 73)	Génotype 3 Sofosbuvir/RBV ^b (n = 250)
Réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement (RVS12)	93 %	85 %
RVS12 chez les patients n'ayant jamais été traités	97 % (n = 32)	94 % (n = 105)
RVS12 chez les patients ayant déjà été traités	90 % (n = 41)	79 % (n = 145)
RVS12 chez les patients qui ne sont pas atteints de cirrhose	94 % (n = 63)	91 % (n = 190)
RVS12 chez les patients atteints de cirrhose	82 % (n = 11)	68 % (n = 60)

a Groupe recevant l'association sofosbuvir/ribavirine pendant 12 semaines

b Groupe recevant l'association sofosbuvir/ribavirine pendant 24 semaines

La qualité méthodologique de cet essai est jugée acceptable malgré certaines limites, notamment l'abandon du groupe comparateur à la suite de la modification apportée au protocole en cours d'étude. La majorité des sujets inclus à l'étude ont déjà reçu une thérapie à base d'INFPeg (58 %) et 21 % des patients présentent une cirrhose. La proportion de non-répondants est de 30 %.

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 à 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 provenant d'une analyse de sous-groupes planifiée montrent que l'usage de l'association sofosbuvir/RBV pendant 24 semaines permet d'obtenir une RVS12 d'une ampleur importante chez les sujets atteints du VHC de génotype 3 ayant déjà été traités. Des bénéfices sont observés en présence ou en l'absence de cirrhose. Notons que l'usage prolongé de l'association sofosbuvir/RBV n'est pas associé à une augmentation importante de la fréquence ou de la gravité des effets indésirables. Ces résultats appuient le traitement jusqu'à 24 semaines chez cette population.

Besoin de santé

Le sofosbuvir constitue une nouvelle option thérapeutique pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 2 ou 3, qui vient combler un besoin de santé jugé important. En effet, seule l'association RBV/IFNpeg est utilisée actuellement. Le sofosbuvir doit être administré en association avec la RBV, mais l'usage d'IFNpeg n'est pas requis. L'absence d'IFNpeg dans la thérapie est bénéfique pour plusieurs patients notamment en raison des nombreux effets indésirables qui y sont associés. De plus, le sofosbuvir vient simplifier le traitement en réduisant sa durée (12 semaines) comparativement à la thérapie actuelle (24 semaines à 48 semaines) chez les patients atteints du VHC de génotype 2. Par ailleurs, notons que parmi les échantillons analysés par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) en 2012 et 2013, plus d'infections du VHC de génotype 3 (22 %) que de génotype 2 (8 %) ont été détectées.

En conclusion, chez les personnes n'ayant jamais été traitées pour l'hépatite C chronique de génotype 2, l'efficacité de l'association sofosbuvir/RBV administrée pendant 12 semaines est supérieure à celle de l'association RBV/IFNpeg. Chez les personnes qui présentent une contre-indication ou une intolérance sérieuse à l'IFNpeg, l'association sofosbuvir/RBV entraîne une RVS supérieure à celle d'un placebo chez les personnes atteintes du VHC de génotype 2 ou 3. Chez les personnes atteintes du VHC de génotype 2 ou 3 qui ont eu un échec thérapeutique avec l'IFNpeg, associé ou non à la RBV, l'association sofosbuvir/RBV entraîne une RVS supérieure à celle de l'association RBV/IFNpeg ou à aucun traitement. La durée de traitement retenue est de 12 semaines pour le génotype 2 et d'un maximum de 24 semaines pour le génotype 3. Notons que l'efficacité d'un traitement à base de sofosbuvir est observée en présence ou non d'une cirrhose ainsi qu'en l'absence d'une co-infection par le VIH-1.

Par conséquent, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique du sofosbuvir, administré en association avec la RBV, pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 2 chez les sujets n'ayant jamais été traités. De plus, il est d'avis que le sofosbuvir associé à la RBV satisfait au critère de la valeur thérapeutique chez les sujets atteints du VHC de génotype 2 ou 3 qui présentent une contre-indication ou une intolérance à l'IFNpeg ou qui ont déjà été traités avec l'association RBV/IFNpeg.

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

Chez les sujets atteints du VHC de génotype 2 ayant déjà été traités ou non, le coût total d'un traitement de 12 semaines avec le sofosbuvir (55 000 \$) et Ibavyr^{MC} (4 200 \$ à 5 040 \$, selon la posologie utilisée) varie de 59 200 \$ à 60 040 \$. Ce coût est nettement supérieur à celui d'un traitement avec l'association RBV/IFNpeg de 24 semaines à 48 semaines (9 500 \$ à 19 948 \$).

Chez les sujets atteints du VHC de génotype 3 ayant déjà été traités, le sofosbuvir doit être associé à Ibavyr^{MC} pendant 16 semaines à 24 semaines. Le coût total d'un traitement de 16 semaines avec le sofosbuvir (73 333 \$) et Ibavyr^{MC} (5 600 \$ à 6 720 \$ selon la posologie

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

utilisée) varie de 78 933 \$ à 80 053 \$, tandis que celui d'un traitement de 24 semaines avec le sofosbuvir (110 000 \$) et Ibavir^{MC} (8 400 \$ à 10 080 \$ selon la posologie utilisée) varie de 118 400 \$ à 120 080 \$. Ces coûts de traitement sont nettement supérieurs à celui d'un traitement avec l'association RBV/IFNpeg de 24 semaines à 48 semaines (9 500 \$ à 19 948 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant soumet une étude coût-utilité non publiée qui présente de nombreuses analyses. Pour les personnes atteintes du VHC de génotype 2 ou 3, les comparaisons suivantes sont retenues. L'association sofosbuvir/RBV est comparée à l'association RBV/IFNpeg ou à l'absence de traitement. Les résultats sont stratifiés selon que les sujets ont reçu un traitement antérieur ou non, leur capacité à recevoir un traitement à base d'IFNpeg et la présence ou non de cirrhose. L'étude présente les caractéristiques suivantes :

- un modèle de Markov simulant la réponse au traitement et l'évolution de la maladie, selon 9 états de santé, soit la réponse ou non au traitement, la présence ou non de cirrhose, la cirrhose décompensée, le carcinome hépatocellulaire, la transplantation hépatique, l'état post-transplantation hépatique et la mortalité liée aux complications de la maladie. Le modèle inclut aussi un état correspondant à la mort de toutes autres causes;
- un horizon temporel à vie, soit jusqu'à ce que les patients atteignent l'âge de 100 ans;
- les données d'efficacité, soit le pourcentage de RVS, provenant d'analyses de sous-groupes non publiées des études FISSION, POSITRON, FUSION et VALENCE;
- des données d'innocuité provenant des études de phase III pour le sofosbuvir et de la monographie de produit ainsi que de l'étude FISSION pour l'association RBV/IFNpeg;
- des valeurs d'utilité spécifiques à chaque état de santé et un décrétement d'utilité lié aux traitements dérivés d'une étude canadienne (Hsu 2012) ainsi qu'un gain d'utilité lié à la guérison de la maladie provenant d'une autre étude canadienne (John-Baptiste 2009);
- une durée de traitement avec le sofosbuvir de 12 semaines pour les patients atteints du VHC de génotype 2 et de 16 semaines à 24 semaines pour ceux atteints du VHC de génotype 3;
- une perspective sociétale incluant les coûts médicaux directs, soit ceux des traitements et des ressources médicales, ainsi que des coûts de perte de productivité.

Selon l'INESSS, le devis de l'étude et la représentation de la maladie sont adéquats. Toutefois, cette étude comporte certaines limites, notamment :

- Les données d'efficacité chez les patients atteints du VHC de génotype 2 ou 3 ayant subi un échec thérapeutique ou une récurrence de la maladie à la suite d'un traitement avec l'association RBV/IFNpeg proviennent d'une comparaison indirecte qui génère de l'incertitude dans les ratios coût-utilité. Néanmoins, étant donné l'ampleur des résultats, l'INESSS reconnaît une efficacité incrémentale au sofosbuvir par rapport à l'absence de traitement.
- Les coûts en perte de productivité pourraient être surestimés. En effet, il est estimé que les patients atteints du VHC qui n'ont pas de complications ont un taux d'emploi semblable à celui de la population générale. De l'opinion d'experts, ce taux pourrait être moins élevé. Ce paramètre a donc été modifié.
- L'horizon temporel à vie est trop long. L'INESSS juge qu'un horizon temporel jusqu'à 80 ans est plus réaliste et plus près de l'espérance de vie au Québec.
- L'étude ne considère pas les taux de rechute de la maladie. Ce paramètre aurait pu faire augmenter les ratios coût-utilité dans certains sous-groupes de patients.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Dans son analyse de base, l'INESSS a jugé préférable de considérer les résultats combinés des patients avec cirrhose ou sans cirrhose, car pour certains sous-groupes les données provenaient d'un nombre très faible de sujets.

Ratios coût-utilité différentiels de l'association sofosbuvir/RBV par rapport à l'association RBV/IFNpeg ou à l'absence de traitement chez les personnes atteintes de l'hépatite C chronique de génotype 2 - perspective sociétale

Sofosbuvir/RBV comparativement à	Fabricant Horizon temporel à vie		INESSS ^a Horizon temporel jusqu'à 80 ans
	Sans cirrhose	Avec cirrhose	
RBV/IFNpeg			
Patients n'ayant jamais été traités	■ \$/QALY gagné	■ \$/QALY gagné	89 314 \$/QALY gagné
Aucun traitement			
Contre-indication à l'association RBV/IFNpeg	■	■	6 114 \$/QALY gagné
Intolérance à l'association RBV/IFNpeg	■	■	2 204 \$/QALY gagné
Non-répondant à l'association RBV/IFNpeg	■	■	27 031 \$/QALY gagné
Rechuteur à la suite d'un traitement avec l'association RBV/IFNpeg	■	■	4 485 \$/QALY gagné
RBV/IFNpeg ou aucun traitement			
Analyses de sensibilité déterministes	De ■ \$/QALY gagné à ■		De dominant ^b à dominé ^c

a Résultat incorporant les patients atteints de cirrhose ou non selon les proportions provenant des études cliniques

b Stratégie plus efficace et moins coûteuse que son comparateur

c Stratégie moins efficace et plus coûteuse que son comparateur

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Ratios coût-utilité différentiels de l'association sofosbuvir/RBV par rapport à l'association RBV/IFNpeg ou à l'absence de traitement chez les personnes atteintes de l'hépatite C chronique de génotype 3 – perspective sociétale

Sofosbuvir/RBV comparativement à	Fabricant				INESSS ^a	
	Horizon temporel à vie				Horizon temporel jusqu'à 80 ans	
	Sans cirrhose		Avec cirrhose		12 ou 16 semaines ^b	24 semaines ^c
12 ou 16 semaines ^b	24 semaines ^c	12 ou 16 semaines ^b	24 semaines ^c			
Aucun traitement	\$/QALY gagné					
Contre-indication à l'association RBV/IFNpeg	■	■	■	■	50 859	46 226
Intolérance à l'association RBV/IFNpeg	■	■	■	■	52 473	46 277
Non-répondant à l'association RBV/IFNpeg	■	■	■	■	51 631	63 715
Rechuteur à la suite d'un traitement avec l'association RBV/IFNpeg	■	■	■	■	27 469	63 448
RBV/IFNpeg ou aucun traitement						
Analyses de sensibilité déterministes	De ■ \$/QALY gagné à ■ \$/QALY gagné ^d				De 22 118 \$/QALY gagné à 71 228 \$/QALY gagné	

- a Résultat incorporant les patients atteints de cirrhose ou non selon les proportions provenant des études cliniques
- b Pour les personnes intolérantes ou qui ont une contre-indication à l'association RBV/IFNpeg, les données d'efficacité proviennent de l'étude POSITRON au cours de laquelle le sofosbuvir/RBV est administré pendant 12 semaines. Pour celles non répondantes à l'association RBV/IFNpeg ou qui ont rechuté à la suite d'un traitement avec cette association, les données d'efficacité proviennent du groupe recevant 16 semaines de sofosbuvir/RBV de l'étude FUSION.
- c Données d'efficacité provenant de l'étude VALENCE où l'association sofosbuvir/RBV est administrée pendant 24 semaines.
- d L'association sofosbuvir/RBV est administrée pendant 12 ou 16 semaines selon la population considérée.

En modifiant certains éléments du modèle, l'INESSS estime que chez les patients atteints du VHC de génotype 2 n'ayant jamais reçu de traitement, sur un horizon temporel jusqu'à 80 ans, le ratio coût-utilité différentiel du sofosbuvir/RBV par rapport à la combinaison RBV/IFNpeg est de 89 314 \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY), ce qui est supérieur aux valeurs jugées habituellement acceptables. Pour les patients atteints du VHC de génotype 2 ayant une contre-indication ou une intolérance à l'association RBV/IFNpeg ou ayant subi un échec thérapeutique ou une récurrence de la maladie à la suite d'un traitement avec cette association, les ratios coût-utilité différentiels du sofosbuvir en association avec la RBV par rapport à l'absence de traitement varient de 2 204 \$/QALY gagné à 27 031 \$/QALY gagné. Ces valeurs sont jugées acceptables.

Pour les patients atteints du VHC de génotype 3 ayant une contre-indication ou une intolérance à l'association RBV/IFNpeg ou ayant subi un échec thérapeutique ou une récurrence de la maladie à la suite d'un traitement avec cette association, les ratios coût-utilité différentiels du sofosbuvir/RBV par rapport à l'absence de traitement vont de 27 469 \$/QALY gagné à

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

52 473 \$/QALY gagné lorsqu'il est administré pendant 12 ou 16 semaines, ce qui est jugé acceptable. Les ratios demeurent acceptables lorsque la durée de traitement est augmentée à 24 semaines et que les données d'efficacité de l'étude VALENCE sont incorporées dans le modèle pour les patients qui ont une contre-indication ou une intolérance à l'association RBV/INFpeg. Par contre, les ratios coût-utilité, estimés à un peu plus de 63 000 \$/QALY gagné, sont légèrement trop élevés pour la population ayant subi un échec thérapeutique ou une récurrence de la maladie à la suite d'un traitement avec l'association RBV/INFpeg.

En somme, l'INESSS juge que pour les patients atteints du VHC de génotype 2 n'ayant jamais reçu de traitement, le sofosbuvir en combinaison avec la RBV durant 12 semaines ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique. Il en est de même pour un traitement de 24 semaines avec la combinaison sofosbuvir/RBV chez les patients atteints du VHC de génotype 3 ayant subi un échec thérapeutique ou une récurrence de la maladie à la suite d'un traitement avec l'association RBV/INFpeg. Toutefois, chez ceux atteints du VHC de génotype 2 ayant une contre-indication ou une intolérance à l'association RBV/INFpeg ou ayant subi un échec thérapeutique ou une récurrence de la maladie à la suite d'un traitement avec cette association, le sofosbuvir en ajout à la RBV est considéré comme efficace par rapport à l'absence de traitement quand il est administré durant 12 semaines. Il en est de même pour une population souffrant du VHC de génotype 3 ayant une contre-indication ou une intolérance à l'association RBV/INFpeg dont le traitement est administré pendant jusqu'à 24 semaines.

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)

L'hépatite C est une maladie infectieuse grave qui atteint le foie. Lorsqu'elle devient chronique, l'infection par le VHC peut entraîner une fibrose hépatique progressive menant à la cirrhose. Diverses complications peuvent apparaître, tels un cancer ou de l'insuffisance hépatique, et mener au décès. L'hépatite C chronique est la première cause de transplantation hépatique au Canada. Chez les personnes atteintes d'une maladie hépatique avancée, plusieurs symptômes physiques ou psychologiques peuvent survenir. L'objectif recherché avec un traitement est la guérison complète de la maladie. D'ailleurs, l'obtention d'une RVS corrèle avec une guérison, un arrêt de la progression de la maladie, et ainsi une diminution des complications liées à l'hépatite C chronique pour la majorité des patients atteints. Cela contribue à la réduction de la propagation de l'infection dans la population. Notons que l'hépatite C est une maladie à déclaration obligatoire au Québec et qu'elle constitue une préoccupation importante de santé publique. D'ailleurs, des efforts constants sont déployés dans le système de santé et de services sociaux quant à la prévention, à la surveillance et à la prise en charge de l'infection par le VHC.

Le sofosbuvir constitue une nouvelle option thérapeutique pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 2 ou 3, qui vient combler un besoin de santé jugé important. En effet, chez les personnes atteintes du VHC de génotype 2 n'ayant jamais été traitées et chez celles atteintes du VHC de génotype 2 ou 3 qui présentent une contre-indication ou une intolérance sérieuse à l'INFpeg ou qui ont déjà eu un échec thérapeutique à la suite d'un traitement avec l'association RBV/INFpeg, seule l'association RBV/INFpeg est utilisée actuellement. Le sofosbuvir doit être administré en association avec la RBV et l'usage d'INFpeg n'est pas requis. L'absence d'INFpeg dans la thérapie peut être bénéfique pour plusieurs patients notamment en raison des nombreux effets indésirables qui y sont associés. De plus, cette thérapie pourrait

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

être utile chez les personnes ayant une contre-indication à l'IFNpeg, telles celles qui ont ou qui ont déjà eu un trouble psychiatrique. Chez les sujets atteints du VHC de génotype 2, la durée du traitement incluant le sofosbuvir (12 semaines) est moindre que celle avec les associations RBV/IFNpeg (24 semaines à 48 semaines) utilisées actuellement. Ainsi, le sofosbuvir vient simplifier le traitement. L'INESSS juge que l'ensemble de ces considérations a un poids suffisant pour contrebalancer le rapport entre le coût et l'efficacité défavorable de l'association sofosbuvir/RBV chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 2 qui n'ont jamais été traités. Le meilleur profil d'innocuité est également un élément important qui contrebalance les ratios coût-utilité trop élevés d'un traitement de 24 semaines avec l'association sofosbuvir/RBV chez ceux de génotype 3 ayant subi un échec thérapeutique ou une récurrence de la maladie à la suite d'un traitement avec l'association RBV/IFNpeg.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant soumet une analyse d'impact budgétaire basée sur des données épidémiologiques de l'hépatite C chronique appliquées à la population québécoise. Il estime que la prévalence de la maladie est de █ % et que de ces cas █ % seraient de génotype 2 et █ % de génotype 3. Il est prévu que █ % et █ % des patients atteints du VHC de génotype 2 ou 3, respectivement, auraient déjà reçu un traitement pour leur condition. De plus, █ % des patients auraient une contre-indication au traitement avec l'association RBV/IFNpeg. À l'aide de données de facturation, le fabricant prévoit que █ % à █ % des patients recevraient un traitement. Pour les patients atteints du VHC de génotype 2 ou 3 ne pouvant recevoir un traitement avec RBV/IFNpeg ou ayant déjà reçu un traitement, mais qui ne sont pas guéris, le sofosbuvir prendrait █ % des parts de marché. L'analyse ne considère pas l'arrivée possible de nouvelles molécules. Le fabricant ne prévoit aucun remboursement pour les patients atteints du génotype 2 ou 3 n'ayant jamais reçu un traitement et pouvant être traités avec l'association RBV/IFNpeg.

Impact budgétaire net de l'ajout de Sovaldi^{MC} à la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^{a,b}	RAMQ	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			█ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			█ \$
INESSS ^c	RAMQ	27 714 388 \$	24 447 712 \$	24 632 218 \$	76 794 318 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			62 288 594 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			91 300 041 \$

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

b Les estimations incluent les coûts en époétine.

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

L'INESSS est en accord avec certaines des hypothèses du fabricant. Toutefois pour quelques paramètres de l'analyse, il a effectué les modifications suivantes :

- Une distribution différente des génotypes du VHC, basée sur les données de l'INSPQ en 2013, a été appliquée.
- Selon les données de facturation de la RAMQ de l'année 2013 pour les médicaments traitant l'infection par le VHC, le pourcentage de patients qui recevraient un traitement a

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

été augmenté, ce qui résulte en un plus grand nombre de patients traités par rapport à l'estimation du fabricant.

- La durée de traitement avec le sofosbuvir pour les patients infectés par le VHC de génotype 3 a été fixée à 24 semaines.
- Des parts de marché ont été ajoutées pour le sofosbuvir chez les patients atteints du VHC de génotype 2 n'ayant jamais reçu de traitement.

Ainsi, l'INESSS estime que l'ajout d'indications reconnues pour le sofosbuvir générerait des coûts d'environ 76,8 M\$ sur le budget de la RAMQ pour les 3 années suivant cette inscription sur la *Liste de médicaments*. Toutefois, il est à noter que l'analyse n'inclut pas le coût d'Ibavyr^{MC}. De plus, l'analyse ne considère pas l'arrivée de nouvelles molécules pour le traitement de l'hépatite C. L'introduction de ces futurs médicaments changerait assurément le portrait de ce marché.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- Chez les personnes n'ayant jamais été traitées pour l'hépatite C chronique de génotype 2, l'association sofosbuvir/RBV entraîne une RVS supérieure à celle de l'association RBV/IFNpeg.
- Chez les personnes atteintes du VHC de génotype 2 ou 3 qui présentent une contre-indication ou une intolérance sérieuse à l'IFNpeg, l'association sofosbuvir/RBV entraîne une RVS supérieure à celle d'un placebo.
- Chez les personnes atteintes du VHC de génotype 2 ou 3 qui ont déjà eu un échec thérapeutique à la suite d'un traitement incluant l'IFNpeg, l'association sofosbuvir/RBV entraîne une RVS supérieure à celle de l'association RBV/IFNpeg ou d'aucun traitement.
- La durée de traitement avec l'association sofosbuvir/RBV est de 12 semaines pour le génotype 2 et de 16 semaines à 24 semaines pour le génotype 3.
- L'efficacité d'un traitement à base de sofosbuvir est observée en présence ou non d'une cirrhose ainsi qu'en l'absence d'une co-infection par le VIH-1.
- Chez les patients atteints du VHC de génotype 2 n'ayant jamais reçu de traitement, le ratio coût-utilité différentiel du sofosbuvir/RBV par rapport à la combinaison RBV/IFNpeg est de 89 314 \$/QALY gagné, ce qui est supérieur aux valeurs jugées habituellement acceptables par l'INESSS. Le besoin de santé et les considérations cliniques sont jugés d'un poids suffisant pour contrebalancer ce ratio élevé.
- Pour les patients atteints du VHC de génotype 2 et 3 ayant une contre-indication ou une intolérance à l'association RBV/IFNpeg ou ayant subi un échec thérapeutique ou une récurrence de la maladie à la suite d'un traitement avec cette association, les ratios coût-utilité différentiels du sofosbuvir en association avec la RBV par rapport à l'absence de traitement sont jugés acceptables.
- Les ratios coût-utilité du sofosbuvir/RBV utilisé pendant 24 semaines (génotype 3) par rapport à l'absence de traitement, demeurent acceptables seulement pour les patients qui ont une contre-indication ou une intolérance à l'association RBV/INFpeg.
- Chez les patients atteints du VHC de génotype 3 ayant subi un échec thérapeutique ou une récurrence de la maladie à la suite d'un traitement avec l'association RBV/INFpeg, le ratio coût-utilité différentiel du sofosbuvir/RBV par rapport à l'absence de traitement est d'environ 63 000 \$/QALY gagné, ce qui est légèrement trop élevé. Le besoin de santé est, ici aussi, jugé suffisant pour contrebalancer ce ratio.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- L'ajout d'indications au sofosbuvir pour les patients atteints du VHC de génotype 2 ou 3 aux conditions recommandées générerait des coûts d'environ 76,8 M\$ sur le budget de la RAMQ pour les 3 prochaines années.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'ajouter des indications reconnues à Sovaldi^{MC} sur les listes de médicaments. Les indications reconnues seraient les suivantes :

- ◆ en association avec la ribavirine, pour le traitement des personnes souffrant d'hépatite C chronique de génotype 2, non infectées par le VIH-1 et :
 - qui n'ont jamais reçu de traitement contre le VHC; ou
 - qui présentent une contre-indication ou une intolérance sérieuse à l'interféron alfa péguylé; ou
 - qui ont déjà eu un échec thérapeutique avec une association ribavirine/interféron alfa péguylé;

L'autorisation est accordée pour une période maximale de 12 semaines.

- ◆ en association avec la ribavirine, pour le traitement des personnes souffrant d'hépatite C chronique de génotype 3, non infectées par le VIH-1 et :
 - qui présentent une contre-indication ou une intolérance sérieuse à l'interféron alfa péguylé; ou
 - qui ont déjà eu un échec thérapeutique avec une association ribavirine/interféron alfa péguylé;

L'autorisation est accordée pour une période maximale de 24 semaines.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Hsu PC, Federico CA, Krajden M, et coll.** Health utilities and psychometric quality of life in patient with early and late-stage hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27:149-57
- **Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et coll.** Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368(20):1867-77.
- **John-Baptiste AA, Tomlinson G, Hsu PC, et coll.** Sustained responders have better quality of life and productivity compared with treatment failures long after antiviral therapy for hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:243-48
- **Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et coll.** Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368(20):1878-87.
- **Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et coll.** Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370(21):1993-2001.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

STELARA^{MC} – Arthrite psoriasique

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Stelara

Dénomination commune : Ustekinumab

Fabricant : Janss. Inc

Forme : Seringue

Teneurs : 45 mg/0,5 ml et 90 mg/1 ml

Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal humain inhibant l'activité des interleukines humaines IL-12 et IL-23. Il est indiqué « dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ». Il est approuvé également pour le traitement du psoriasis en plaques, indication pour laquelle il est déjà inscrit sur les listes de médicaments à certaines conditions. D'autres agents biologiques y figurent également pour le traitement de l'arthrite psoriasique : l'adalimumab (Humira^{MC}), l'éta nercept (Enbrel^{MC}), le golimumab (Simponi^{MC}) et l'infliximab (Remicade^{MC}). Il s'agit de la première évaluation de Stelara^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour le traitement de l'arthrite psoriasique.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études de phase III PSUMMIT-1 (McInnes 2013) et PSUMMIT-2 (Ritchlin 2014) ainsi que celle de Kavanaugh (2014) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, une méta-analyse en réseau non publiée a été considérée.

Les études PSUMMIT-1 et PSUMMIT-2 sont des études multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et d'une durée de 108 et 52 semaines respectivement. Elles comparent l'efficacité et l'innocuité de l'ustekinumab à celles d'un placebo, chez des patients atteints d'arthrite psoriasique active depuis au moins 6 mois. De fait, ils devaient notamment présenter au moins 5 articulations enflées et 5 articulations sensibles en plus d'avoir un psoriasis actif ou un antécédent de psoriasis documenté. L'activité devait persister en dépit d'un traitement par des antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) ou par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Contrairement à l'étude PSUMMIT-1, l'étude PSUMMIT-2 permettait l'inclusion de personnes ayant déjà été traitées avec au moins un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF α) à certaines conditions. Dans chacune des études, les sujets ont reçu par voie sous-cutanée l'un ou l'autre des traitements suivants : de l'ustekinumab à la dose de 45 mg ou de 90 mg ou un placebo, aux semaines 0 et 4, ainsi que toutes les 12 semaines par la suite. La prise concomitante de méthotrexate (MTX) était permise à certaines conditions. À la semaine 16, les sujets présentant une amélioration inférieure à 5 %, quant au nombre d'articulations sensibles ou enflées, étaient admissibles à un changement dans leur traitement tout en préservant le double insu. Ainsi, les personnes visées prenant 45 mg d'ustekinumab ont vu leur dose augmentée à 90 mg, alors que celles qui prenaient la dose de 90 mg l'ont continuée. Enfin, les sujets recevant le placebo ont alors changé pour de l'ustekinumab à la dose de 45 mg. À la semaine 24, ceux qui prenaient toujours un placebo ont

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

alors reçu l'ustekinumab à la dose de 45 mg. Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau qui suit.

Principaux résultats à la semaine 24 des études PSUMMIT-1 (McInnes 2013) et PSUMMIT-2 (Ritchlin 2014) concernant l'usage de l'ustekinumab pour le traitement de l'arthrite psoriasique

Paramètre d'efficacité ^a	PSUMMIT-1			PSUMMIT-2		
	Placebo (n = 206)	Ustekinumab		Placebo (n = 104)	Ustekinumab	
		45 mg (n = 205)	90 mg (n = 204)		45 mg (n = 103)	90 mg (n = 105)
Valeur p c. placebo						
ACR20 ^{b,c}	22,8 %	42,4 % p < 0,0001	49,5 % p < 0,0001	20,2 %	43,7 % p < 0,001	43,8 % p < 0,001
ACR50 ^{c,d}	8,7 %	24,9 % p < 0,0001	27,9 % p < 0,0001	6,7 %	17,5 % p < 0,05	22,9 % p < 0,01
HAQ-DI ^e						
Amélioration ≥ 0,3 point	28,2 %	47,8 % p < 0,0001	47,5 % p < 0,0001	16,3 %	34 % p < 0,01	38,1 % p < 0,001
Variation médiane du score c. valeur de base ^d	0	-0,25 p < 0,0001	-0,25 p < 0,0001	0	-0,13 p < 0,01	-0,25 p < 0,001
PASI75 ^{d,f}	11 %	57,2 % p < 0,0001	62,4 % p < 0,0001	5 %	51,3 % p < 0,001	55,6 % p < 0,001

a Tous les résultats sont exprimés en proportion de patients qui ont atteint la réponse visée, à l'exception de la variation de l'HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*).

b Paramètre d'efficacité principal. L'analyse est basée sur la population en intention de traiter (ITT).

c Les réponses ACR20 et ACR50 sont des critères composites de l'American College of Rheumatology. Elles signifient respectivement une amélioration de 20 % et de 50 % des décomptes des articulations enflées et douloureuses accompagnée d'une telle amélioration dans 3 des 5 autres domaines évalués.

d Coparamètre secondaire principal. L'analyse est basée sur la population en ITT.

e L'HAQ-DI est une mesure de l'incapacité fonctionnelle. Le score varie de 0 à 3, 0 correspondant à l'absence d'incapacité.

f La réponse PASI75 est une amélioration d'au moins 75 % du score *Psoriasis Area and Severity Index* chez les personnes dont au moins 3 % de la surface corporelle était atteinte de psoriasis au départ.

c. contre

Ces études sont jugées de bonne qualité méthodologique. Dans l'étude PSUMMIT-2, l'INESSS estime que les biais pouvant résulter des déséquilibres entre certaines caractéristiques de base des groupes ne devraient pas influencer les résultats de façon importante. Quoiqu'il en soit, les groupes recevant l'ustekinumab s'en trouveraient désavantagés. Par ailleurs, une comparaison avec un comparateur actif aurait été souhaitable, car les sujets recrutés présentaient une maladie active sous traitement avec des médicaments standards; dans ces conditions, le placebo constitue un traitement sous-optimal. Le choix des paramètres d'évaluation est pertinent, avec un large éventail qui inclut notamment l'effet sur les dactylites et les enthésites, symptômes caractéristiques de l'arthrite psoriasique. À cet égard, l'ustekinumab a généralement diminué davantage que le placebo les proportions respectives de personnes qui présentaient l'un ou l'autre de ces symptômes au départ. L'ustekinumab a également été plus efficace que le placebo chez des patients pour diminuer l'activité de la maladie sur le squelette axial pouvant être atteint dans cette forme d'arthrite. Malgré qu'elle ait été mesurée à l'aide du *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) validé pour la spondylite ankylosante seulement, l'INESSS estime qu'il est d'intérêt d'évaluer ce paramètre peu examiné jusqu'à maintenant.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Dans les 2 études, les résultats indiquent que l'efficacité à court terme de l'ustekinumab est supérieure à celle du placebo pour atteindre la réponse ACR20. Il en est de même pour la majorité des coparamètres secondaires principaux d'efficacité, à l'exception notamment des différences entre les groupes quant à la variation médiane des scores *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI), par rapport à leurs valeurs de référence, qui se révèlent non cliniquement significatives. Cependant, l'INESSS demeure satisfait de la performance de l'ustekinumab sur l'amélioration de l'état fonctionnel. De fait, la proportion de sujets le recevant et ayant vu leur score s'améliorer d'au moins 0,3 point, variation minimale cliniquement significative, est d'environ le double de celle recevant le placebo. Notons que les bénéfices de ce médicament semblent un peu moins importants sur certains paramètres dans l'étude PSUMMIT-2, mais sa population est plus hétérogène avec une proportion de sujets non négligeable dont le traitement avec un anti-TNF α s'est révélé inefficace.

Les bénéfices observés avec l'ustekinumab à la semaine 24 se sont maintenus à la semaine 52 pour la grande majorité des paramètres d'efficacité dans les 2 études. Notons que la variation des scores HAQ-DI par rapport à leur valeur de référence, non cliniquement significative à la semaine 24, l'est devenue. Ainsi, le maintien de l'effet est démontré de façon satisfaisante. Par ailleurs, la réponse ACR20 maximale est atteinte durant la période s'échelonnant de la semaine 24 à la semaine 28. Des analyses *post hoc* de sous-groupes montrent qu'en général les signes et les symptômes de l'arthrite psoriasique et de sa composante dermatologique sont améliorés avec l'ustekinumab, qu'il soit combiné ou non au MTX, même chez les sujets qui ne sont pas naïfs aux anti-TNF α . En l'absence d'analyse statistique et du faible nombre de patients inclus dans le sous-groupe de patients qui ont déjà pris au moins 2 anti-TNF α , l'INESSS n'est pas en mesure de tirer des conclusions sur l'efficacité de l'ustekinumab par rapport au placebo après l'usage de plusieurs anti-TNF α .

Dans un autre ordre d'idées, le devis des études ne prévoyait pas de comparaison directe entre les 2 doses d'ustekinumab, mais l'ampleur respective de leur effet par rapport à celle du placebo est du même ordre de grandeur pour la majorité des paramètres d'évaluation, laissant présager la similarité de leur efficacité.

En résumé, l'ustekinumab est plus efficace que le placebo pour réduire à court terme les signes, les symptômes et l'atteinte fonctionnelle, liés à l'arthrite psoriasique active malgré la prise d'ARMM ou d'AINS.

Effet sur les dommages structuraux

La publication de Kavanaugh porte sur une analyse préplanifiée combinant les résultats des études PSUMMIT-1 et PSUMMIT-2 pour apprécier l'effet sur le ralentissement des dommages structuraux visibles à la radiographie. Ils sont évalués à l'aide du score total van der Heijde-Sharp (vdH-S) modifié pour tenir compte aussi des dommages propres à l'arthrite psoriasique. À la semaine 24, la variation moyenne des scores par rapport à leur valeur de référence (coparamètre principal) révèle que la progression radiographique est significativement plus lente avec l'ustekinumab qu'avec le placebo. Plusieurs analyses de sensibilité confirment la solidité de ces résultats.

Efficacité relative aux anti-TNF α

En raison de l'absence de comparaison directe entre l'ustekinumab et les anti-TNF α , la méta-analyse en réseau soumise vise à évaluer leur efficacité relative. Les agents ciblés sont l'adalimumab, l'éta nercept, le golimumab et l'infliximab. Les paramètres examinés sont les

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

réponses PASI75 et PASI90 correspondant respectivement à des améliorations d'au moins 75 % et 90 % du score *Psoriasis Area and Severity Index*, ainsi que le PsArc (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*), critère de réponse utilisé par l'European League Against Rheumatism (EULAR). La population retenue est naïve aux anti-TNF α .

La méthode d'analyse préconisée, fondée sur une approche bayésienne avec un modèle à effet aléatoire, est considérée comme adéquate. En outre, la validité des paramètres choisis est reconnue. Cependant, l'INESSS déplore l'absence de comparaison sur l'atteinte des réponses ACR, particulièrement l'ACR20. De fait, elle constitue le paramètre principal de la majorité des études et les indications de paiement des anti-TNF α reposent sur plusieurs des domaines qu'elle évalue. Par ailleurs, cette méta-analyse comporte des faiblesses méthodologiques, la principale étant qu'elle ne rapporte pas les sources possibles d'hétérogénéité clinique et méthodologique dans les études retenues, ni d'analyse de sensibilité ou d'ajustement pour en tenir compte dans l'interprétation des résultats. En raison de la faiblesse de la preuve, l'INESSS ne peut retenir les conclusions de la méta-analyse en réseau et, par ricochet, statuer sur l'efficacité relative de l'ustekinumab et des anti-TNF α chez les patients naïfs.

En ce qui concerne la population ayant déjà été traitée avec des anti-TNF α , l'INESSS n'est pas en mesure d'apprécier l'efficacité relative de l'ustekinumab par rapport à l'usage répété d'un anti-TNF α par manque de données à cet effet.

Innocuité

La fréquence des effets indésirables rapportés avec l'ustekinumab et le placebo est semblable. La fréquence des abandons liés à un effet indésirable et la proportion de patients ayant éprouvé un effet indésirable sérieux sont toujours inférieures avec l'ustekinumab et ne dépassent pas 2,1 %. Les données recueillies à plus long terme (52 semaines et 60 semaines) avec l'ustekinumab indiquent seulement une légère augmentation de ces fréquences. Les effets indésirables les plus courants sont la rhinopharyngite, les infections respiratoires hautes et les céphalées. Par ailleurs, peu de personnes ont développé des anticorps dirigés contre l'ustekinumab (9,3 % à 60 semaines). En résumé, les résultats révèlent que l'ustekinumab est bien toléré comme traitement de l'arthrite psoriasique. De surcroît, les données recueillies pendant 5 ans lors de son usage contre le psoriasis sont rassurantes sur son innocuité à long terme.

Besoin de santé

Les anti-TNF α sont très efficaces comme traitement de deuxième intention après les ARMM. Toutefois, un besoin de santé persiste pour certaines personnes présentant des facteurs cliniques qui empêchent leur utilisation, comme la présence d'une contre-indication, d'une intolérance ou d'un échec primaire à ceux-ci ainsi que leur perte d'efficacité, notamment à la suite de traitements multiples avec ces agents. Dans ces circonstances, l'ustekinumab avec son mécanisme d'action différent pourrait constituer une option pertinente.

En conclusion, l'ustekinumab, en association ou non avec le MTX, est plus efficace que le placebo pour réduire à court terme les signes, les symptômes et l'incapacité fonctionnelle liés à l'arthrite psoriasique toujours active malgré la prise d'ARMM ou d'AINS. De plus, ces bénéfices ont été démontrés chez des personnes ayant été traitées ou non avec un anti-TNF α et ils se maintiennent à plus long terme. Par ailleurs, l'ustekinumab a ralenti la progression des dommages structuraux visibles à la radiographie, un objectif important du traitement de l'arthrite

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

psoriasique. Enfin, ce médicament est bien toléré. Bien qu'il soit impossible de statuer sur son efficacité relative par rapport aux anti-TNF α en raison de la faiblesse de la preuve, les avantages démontrés dans les études suffisent pour reconnaître sa valeur thérapeutique pour le traitement de l'arthrite psoriasique active lorsqu'un ARMM ou un anti-TNF α est inefficace, non toléré ou contre-indiqué.

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

Le coût annuel du traitement de l'arthrite psoriasique avec l'ustekinumab est de 21 602 \$ pour la première année et il varie de 17 281 \$ à 21 602 \$ pour les années subséquentes. Il est généralement supérieur à celui de l'adalimumab, de l'éta nercept et du golimumab qui varie de 17 467 \$ à 18 795 \$. Par contre, il est moins élevé que celui de l'infliximab, qui est de 30 149 \$ à 37 686 \$ pour la première année d'usage, selon qu'il soit administré toutes les 8 ou toutes les 6 semaines, respectivement. Pour la deuxième année, le coût de l'infliximab est de 26 380 \$ à 33 918 \$ selon sa fréquence d'administration.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une étude non publiée qui met en parallèle les ratios coût-utilité différentiels obtenus avec l'ustekinumab et les différents anti-TNF α comparativement aux meilleurs soins de soutien chez les personnes atteintes d'arthrite psoriasique n'ayant jamais été traitées avec un anti-TNF α . Les meilleurs soins de soutien correspondent au traitement administré dans le groupe contrôle des études cliniques des différents agents biologiques. De plus, une analyse comparant l'ustekinumab aux meilleurs soins de soutien est effectuée pour une population ayant déjà été traitée avec les anti-TNF α . L'INESSS ne retient pas les conclusions de cette étude pour les raisons suivantes :

- Chez la population n'ayant jamais été traitée avec un anti-TNF α , les données d'efficacité proviennent de la méta-analyse en réseau non publiée. Étant donné que ses conclusions n'ont pas été retenues par l'INESSS, il en est de même pour l'analyse pharmacoéconomique comparant l'ustekinumab à chacun des anti-TNF α .
- Chez les personnes ayant déjà été traitées avec au moins un anti-TNF α , les données d'efficacité proviennent d'un sous-groupe de l'étude PSUMMIT-2. Toutefois, pour cette population, les meilleurs soins de soutien ne constituent pas un comparateur adéquat chez l'ensemble des patients de ce sous-groupe. En effet, chez les patients qui ont déjà été traités avec un anti-TNF α , un autre anti-TNF α est généralement administré dans la pratique clinique. En raison de l'absence de données cliniques pour les anti-TNF α après un échec à un autre anti-TNF α , la comparaison de l'ustekinumab avec ses comparateurs n'a pu être modélisée.
- De l'avis de l'INESSS, les meilleurs soins de soutien seraient pertinents chez des patients qui ont des contre-indications, ont eu un échec primaire à un anti-TNF α ou ont fait l'essai de plusieurs anti-TNF α . Toutefois, puisque les 2 premières populations de patients sont très petites et que les données disponibles pour la troisième sont insuffisantes, une étude pharmacoéconomique chez ces populations n'a pas été entreprise.

Étant donné l'absence de données d'efficacité relative fiables entre l'ustekinumab et les autres anti-TNF α , l'INESSS n'est pas en mesure de produire tout autre type de devis d'analyse pharmacoéconomique. Dans ces circonstances, il ne peut pas se prononcer sur l'efficacité de l'ustekinumab chez les patients atteints d'arthrite psoriasique ayant déjà été traités ou non avec un anti-TNF α . Notons que pour les anti-TNF α , l'efficacité du passage d'un anti-TNF α à un autre n'a jamais été évaluée dans le passé, faute de données d'efficacité chez cette population.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

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)

L'arthrite psoriasique peut avoir des conséquences importantes sur la capacité fonctionnelle et la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes. L'inclusion de l'ustekinumab dans l'arsenal thérapeutique de cette maladie devient une avenue intéressante du point de vue clinique. De fait, il est connu que l'usage répété des anti-TNF α conduit à leur perte d'efficacité graduelle et qu'ils sont contre-indiqués ou non tolérés chez certains patients. Dans ces circonstances, l'ustekinumab avec son mécanisme d'action différent pourrait constituer une option pertinente du point de vue clinique, quoique son efficacité n'ait pu être établie.

Les caractéristiques de la population de l'étude PSUMMIT-1 peuvent s'apparenter à celles des personnes qui ne peuvent recevoir d'anti-TNF α en raison d'une contre-indication. C'est pourquoi l'INESSS est d'avis qu'il serait raisonnable de rembourser l'ustekinumab pour cette clientèle particulière en traitement de deuxième intention après l'usage d'un ARMM. De fait, très peu d'options avec un profil d'innocuité acceptable lui conviennent.

Les indications de paiement de tous les anti-TNF α inscrits pour le traitement de l'arthrite psoriasique, à l'exception de l'infliximab, permettent leur remboursement à la fois pour les personnes qui ont déjà été traitées avec un anti-TNF α et celles qui ne l'ont pas été. Bien que, dans le passé, l'INESSS ait conclu à la similarité de l'efficacité de tous les anti-TNF α seulement chez les patients naïfs, le paiement de l'infliximab est assumé seulement en cas d'intolérance à ceux-ci ou d'inefficacité, en raison de son coût plus élevé. Rappelons que l'efficacité du passage d'un anti-TNF α à un autre n'a pas été évaluée par l'INESSS.

L'évaluation de la preuve scientifique et des coûts de traitement relatifs à l'ustekinumab et aux anti-TNF α , lorsqu'ils sont requis en cas d'intolérance à ceux-ci ou d'inefficacité, met en perspective les constats suivants :

- L'étude PSUMMIT-2 révèle que l'ustekinumab est efficace après l'usage d'un anti-TNF α .
- Aucune étude clinique n'appuie l'usage d'un autre anti-TNF α après un échec thérapeutique à un premier agent de cette classe pour le traitement de l'arthrite psoriasique.
- Le coût de traitement de l'ustekinumab est généralement supérieur à celui de tous les anti-TNF α , à l'exception de l'infliximab.

Eu égard à ce qui précède, il serait raisonnable de préconiser l'inscription de l'ustekinumab en cas d'intolérance à un anti-TNF α ou d'inefficacité. En effet, la pertinence scientifique de cet usage a été démontrée et son coût de traitement est inférieur à celui de l'infliximab remboursé à ces conditions.

En conséquence, afin de combler les besoins de santé identifiés, l'INESSS estime qu'il serait judicieux que l'ustekinumab soit couvert par le régime général d'assurance médicaments pour le traitement de l'arthrite psoriasique lorsqu'un traitement avec un anti-TNF α n'a pas permis un contrôle optimal de celle-ci, n'a pas été toléré ou est contre-indiqué.

Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire présentée par le fabricant repose sur une approche épidémiologique utilisée pour circonscrire la population québécoise souffrant d'arthrite

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

psoriasique modérée ou grave pour laquelle les ARMM ont échoué. La croissance annuelle du nombre de personnes traitées avec un agent biologique pour leur arthrite psoriasique serait de █ % . Il est présumé que █ % de cette population n'aurait jamais été traitée avec un anti-TNFα et que le reste l'aurait déjà été. Il est supposé que les parts de marché de l'ustekinumab seraient de █ %, █ % et █ % au cours des 3 prochaines années. Elles proviendraient de █.

Impact budgétaire net de l'ajout d'une indication à Stelara^{MC} sur la Liste de médicaments pour le traitement de l'arthrite psoriasique

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées			█ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			█ \$
INESSS ^b	RAMQ	123 971 \$	176 622 \$	-25 279 \$	275 314 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			250 124 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			300 503 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Elles visent les patients ayant déjà été traités ou non avec un anti-TNFα.

b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Elles visent les patients ayant déjà été traités avec un anti-TNFα ou pour qui il est contre-indiqué.

L'INESSS adhère aux hypothèses du fabricant quant à la proportion de personnes ayant déjà été traitées et aux parts de marché que prendrait l'ustekinumab. Toutefois, il a effectué son analyse avec les modifications suivantes :

- Seules les personnes ayant déjà été traitées avec un anti-TNFα ou pour lesquelles un anti-TNFα est contre-indiqué sont retenues.
- Le nombre de personnes assurées qui recevraient un anti-TNFα au cours des 3 prochaines années pour l'arthrite psoriasique a été extrapolé à l'aide des statistiques de facturation de la RAMQ du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2013.
- L'hypothèse selon laquelle l'ustekinumab prendrait des parts de marché au █ n'a pas été retenue, puisque ce dernier n'est pas inscrit sur les listes pour l'arthrite psoriasique.
- Le nombre de patients ayant une contre-indication aux anti-TNFα et qui seraient traités avec l'ustekinumab serait faible. L'INESSS a supposé qu'il y aurait 1 % des gens qui prendraient des anti-TNFα chez qui ils seraient contre-indiqués. La moitié d'entre eux serait traitée avec l'ustekinumab.
- Les parts de marché de l'ustekinumab ont été appliquées à un sous-groupe de patients qui ont abandonné leur premier anti-TNFα et qui commenceront un traitement avec un deuxième anti-TNFα. Pour les patients qui prennent déjà un deuxième anti-TNFα et qui abandonnent leur traitement, des parts de marché plus élevées de 25 % ont été retenues, puisque l'ustekinumab offre un nouveau mécanisme d'action. Ce paramètre a été varié dans les analyses de sensibilité étant donné que sa valeur est incertaine.

Compte tenu des éléments précédents, l'ajout d'une indication à l'ustekinumab entraînerait des coûts supplémentaires au budget de la RAMQ de l'ordre de 275 000 \$ au cours des 3 prochaines années.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- L'ustekinumab, en association ou non avec le MTX, est plus efficace que le placebo pour réduire à court terme les signes, les symptômes et l'atteinte fonctionnelle liés à l'arthrite psoriasique active malgré la prise d'ARMM ou d'AINS. Ces bénéfices sont démontrés chez des personnes ayant été traitées ou non avec un anti-TNF α et ils se maintiennent à 52 semaines.
- Globalement, l'ustekinumab a ralenti davantage la progression des dommages structuraux visibles à la radiographie que le placebo.
- L'ustekinumab est bien toléré.
- Le coût de traitement avec l'ustekinumab est généralement plus élevé que celui de l'adalimumab, de l'éta nercept et du golimumab. Il est inférieur à celui de l'infliximab, qui est couvert après l'essai d'un autre anti-TNF α .
- Étant donné l'absence de données d'efficacité relative fiables entre l'ustekinumab et les autres anti-TNF α , l'efficacité de l'ustekinumab chez les patients ayant déjà été traités ou non avec un anti-TNF α ne peut être appréciée.
- Des besoins de santé ont été identifiés pour les personnes qui ne peuvent recevoir des anti-TNF α en raison d'une contre-indication, de leur inefficacité ou de leurs effets indésirables.
- L'ajout d'une indication à l'ustekinumab pour combler ces besoins entraînerait des coûts supplémentaires au budget de la RAMQ de l'ordre de 275 000 \$ au cours des 3 prochaines années.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Stelara^{MC} sur les listes de médicaments. L'indication reconnue serait la suivante :

- ◆ pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave :
 - lorsque les anti-TNF α figurant dans la liste des médicaments pour le traitement de cette maladie à certaines conditions sont contre-indiqués. Dans ce cas, les conditions requises pour accorder la première autorisation de l'ustekinumab sont les mêmes que celles lors de l'instauration d'un traitement avec les anti-TNF α excluant l'infliximab, et ce, en tenant compte qu'il s'agit de la forme rhumatoïde ou non de l'arthrite psoriasique.

ou

- lorsqu'un traitement avec un anti-TNF α figurant dans la liste des médicaments pour le traitement de cette maladie à certaines conditions n'a pas permis un contrôle optimal de celle-ci ou n'a pas été toléré. L'anti-TNF α doit avoir été utilisé conformément aux indications qui lui sont reconnues dans cette liste pour cette pathologie, et ce, en tenant compte qu'il s'agit de la forme rhumatoïde ou non de l'arthrite psoriasique.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 7 mois.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
 - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
 - une diminution de 0,2 du score au HAQ;
 - un retour au travail.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Les autorisations pour l'ustekinumab sont données pour une dose de 45 mg aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines. Une dose de 90 mg peut être autorisée pour les personnes dont le poids corporel est supérieur à 100 kg.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et coll.** Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1000-6.
- **McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et coll.** Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet.* 2013;382(9894):780-9.
- **Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et coll.** Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):990-9.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

3.3 RECOMMANDATION DE MODIFICATION DES INDICATIONS RECONNUES POUR DES MÉDICAMENTS D'EXCEPTION DÉJÀ INSCRITS

ORALAIR^{MC} – Rhinite allergique associée au pollen de graminées OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Oralair

Dénomination commune : Extrait allergénique de pollen de graminées

Fabricant : Paladin

Forme : Comprimé sublingual

Teneurs : 100 IR et 300 IR

Modification d'une indication reconnue – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Oralair^{MC} est une immunothérapie allergénique sublinguale. Ce médicament consiste en un mélange de cinq extraits de pollens de graminées : le dactyle pelotonné (*Dactylis glomerata* L.), la flouve odorante (*Anthoxanthum odoratum* L.), l'ivraie vivace (*Lolium perenne* L.), le pâturin des prés (*Poa pratensis* L.) et la fléole des prés (*Phleum pratense* L.). Ce produit est indiqué « pour le traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière modérée ou grave associée au pollen de graminées, avec ou sans conjonctivite, chez les patients âgés de 5 à 50 ans qui sont atteints de rhinite allergique, avec ou sans conjonctivite, depuis au moins deux saisons polliniques et qui n'ont pas répondu adéquatement ou toléré la pharmacothérapie classique ». D'autres allergènes spécifiques aux graminées, s'administrant par voie sous-cutanée, sont inscrits sur les listes de médicaments. Un autre extrait allergénique de pollen de graminées en comprimé sublingual (Grastek^{MC}) fait l'objet d'une recommandation dans les présents travaux. Il s'agit d'une réévaluation de l'indication reconnue d'Oralair^{MC} à l'initiative de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Février 2013 [Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE / JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

La valeur thérapeutique d'Oralair^{MC} a été reconnue pour le traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière modérée ou grave associée au pollen de graminées. Sur la base des résultats des études de Didier (2011) et de Wahn (2009), Oralair^{MC} est plus efficace qu'un placebo pour le traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière modérée ou grave associée au pollen de graminées. Selon une méta-analyse et une comparaison indirecte non publiées, Oralair^{MC} est jugé d'efficacité semblable à l'immunothérapie sous-cutanée (ITSC).

L'évaluation de Grastek^{MC} dans les présents travaux a pour conséquence la mise à jour des indications de paiement d'Oralair^{MC}. L'INESSS reconnaît qu'Oralair^{MC} est d'efficacité semblable à Grastek^{MC} pour atténuer les signes et les symptômes de la rhinite allergique (RA) causée par le pollen de graminées. La période maximale autorisée pour le traitement avec ces extraits, peu importe le produit utilisé, est de 3 saisons polliniques. Cette période correspond à celle retenue dans les études ayant servi aux évaluations d'Oralair^{MC} (Didier) et de Grastek^{MC} (Durham 2012).

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Du point de vue pharmacoéconomique, le changement proposé à l'indication reconnue de ce produit n'entraîne pas de modification aux conclusions de l'évaluation de l'analyse appréciée antérieurement.

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

En ce qui concerne l'analyse d'impact budgétaire, selon l'INESSS, la modification recommandée à l'indication reconnue n'affecte pas les estimations prévues aux travaux précédents. Ainsi, aucun changement n'est attendu sur le budget de la RAMQ.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de modifier l'indication reconnue d'Oralair^{MC}. L'indication reconnue deviendrait la suivante :

- ◆ pour le traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière modérée ou grave associée au pollen de graminées.

La durée maximale de l'autorisation avec les extraits allergéniques de pollen de graminées oraux est de 3 saisons polliniques consécutives, peu importe le produit utilisé.

Il est à noter que les extraits allergéniques de pollen de graminées ne sont pas autorisés en association avec l'immunothérapie sous-cutanée.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Didier A, Worm M, Horak F, et coll.** Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:559-66.
- **Durham SR, Emminger W, Kapp A, et coll.** SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3) :717-25.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

4 AVIS DE REFUS

4.1 RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS – VALEUR THÉRAPEUTIQUE

CIMZIA^{MC} – Spondylite ankylosante

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Cimzia

Dénomination commune : Certolizumab pegol

Fabricant : U.C.B.

Forme : Solution pour injection S.C. (seringue)

Teneur : 200 mg/ml (1 ml)

Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception – Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le certolizumab est un anticorps monoclonal de la classe des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF α). Il est maintenant approuvé par Santé Canada « pour la réduction des signes et des symptômes chez les patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active dont la réponse au traitement classique n'est pas satisfaisante ». Il est inscrit actuellement sur les listes de médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde à certaines conditions. D'autres anti-TNF α y sont inscrits comme médicaments d'exception pour le traitement de la spondylite ankylosante : l'adalimumab (Humira^{MC}), l'éta nercept (Enbrel^{MC}), le golimumab (Simponi^{MC}) et l'infliximab (Remicade^{MC}). Il s'agit de la première évaluation de Cimzia^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour le traitement de la spondylite ankylosante.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, l'étude de Landewé (2014) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, un manuscrit soumis pour publication portant sur la phase ouverte de celle-ci, une affiche présentée au congrès annuel de l'European League Against Rheumatism (van der Heijde 2013) et une méta-analyse en réseau non publiée ont été considérés.

L'essai de Landewé est une étude de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo qui vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité du certolizumab pour le traitement de la spondylarthrite axiale chez 325 adultes. Pour y être admissibles, ils devaient présenter une douleur spinale depuis au moins 3 mois et le diagnostic devait avoir été posé selon les critères de l'Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). De plus, la maladie devait être évolutive, définie par un score de 4 ou plus sur l'échelle *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) et par un score de douleur de 4 ou plus sur une échelle d'évaluation de 0 à 10. À cela s'ajoutait la nécessité d'une concentration sérique de protéine C-réactive (PCR) supérieure à 7,9 mg/l ou d'une sacro-iliite visible à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Par ailleurs, les patients devaient avoir présenté une réponse insuffisante aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou y être intolérants. La prise

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

antérieure d'un anti-TNF α était permise à certaines conditions. Notons qu'il était prévu qu'au moins 50 % des participants soient atteints de spondylite ankylosante, le reste étant considéré comme des personnes atteintes de spondylarthrite axiale sans signe de sacro-iliite à la radiographie.

Les participants traités avec le certolizumab ont reçu une dose d'attaque constituée d'une injection sous-cutanée de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4. Ensuite, il a été administré à raison de 200 mg toutes les 2 semaines ou de 400 mg toutes les 4 semaines, selon le groupe. L'étude a été menée à double insu contre le placebo jusqu'à la semaine 24. Durant les 24 semaines suivantes, tous les participants ont reçu le certolizumab tout en maintenant la dose à l'insu. Par la suite, l'étude s'est déroulée en mode ouvert jusqu'à la semaine 204. Les patients recevant le placebo qui n'atteignaient pas aux semaines 14 ou 16 la réponse ASAS20 pouvaient recevoir le certolizumab à l'une ou l'autre des doses à la semaine 16, après répartition aléatoire à l'insu. La réponse ASAS20 correspond à une amélioration d'au moins 20 % et d'au moins 1 unité sur une échelle numérique de 0 à 10 de différents scores évaluant notamment des signes, des symptômes et l'atteinte fonctionnelle. Le paramètre principal d'évaluation est l'atteinte de cette réponse à la semaine 12.

La publication fait état seulement des données recueillies aux semaines 12 et 24. Aux fins de l'interprétation des résultats, les patients ayant reçu d'abord le placebo et commencé à prendre le certolizumab à la semaine 16 ont été considérés comme des non-répondants. Selon une analyse en intention de traiter, les principaux résultats sont les suivants :

- À la semaine 12, la proportion de patients atteignant une réponse ASAS20 avec le certolizumab est de 57,7 % avec la dose de 200 mg et de 63,6 % avec celle de 400 mg, comparativement à 38,3 % avec le placebo ($p = 0,004$ et $p < 0,001$, respectivement).
- À la semaine 12, plus de patients ont aussi atteint de façon statistiquement significative les réponses suivantes : ASAS40 (40 % ou plus dans les domaines de l'ASAS), ASAS5/6 (20 % ou plus d'amélioration dans 5 des 6 domaines de l'ASAS incluant la mobilité spinale et la PCR), BASDAI50 (amélioration d'au moins 50 % du BASDAI) et la rémission partielle selon les critères de l'ASAS, quelle que soit la posologie administrée.
- L'atteinte fonctionnelle évaluée par le *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI) a diminué davantage avec le certolizumab qu'avec le placebo ($p < 0,001$).
- La mobilité axiale évaluée par le *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index* (BASMI) s'est améliorée davantage avec le certolizumab qu'avec le placebo ($p < 0,001$).
- Les bénéfices précités du certolizumab obtenus à la semaine 12 se sont maintenus à la semaine 24. De plus, ils sont observés dès la première semaine de traitement.
- Les analyses du profil d'effets indésirables du certolizumab révèlent qu'il est le même aux semaines 12 et 24, et ce, quelle que soit la dose.

Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique. Les paramètres d'évaluation choisis sont pertinents. En effet, ils évaluent correctement les signes et les symptômes de la spondylarthrite axiale, en incluant l'atteinte fonctionnelle qui en résulte et la mobilité spinale. Les résultats indiquent que le certolizumab est plus efficace à court terme que le placebo pour l'ensemble des paramètres chez la population totale. Notons que des analyses de sous-groupes en fonction qu'il s'agisse de la spondylite ankylosante ou de la spondylarthrite axiale sans signe de sacro-iliite visible à la radiographie montrent que les bénéfices sont observés quel que soit le diagnostic, et ce, avec une ampleur semblable à celle observée chez la population totale. Cependant, il n'est pas de pratique courante au Québec de traiter les personnes atteintes de spondylarthrite axiale sans signe de sacro-iliite visible à la radiographie

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

avec des anti-TNF α . Cela affecte donc la validité externe de l'étude. Par ailleurs, l'évolution radiologique de ces patients n'est pas encore très bien documentée. Pour tous ces motifs, l'INESSS ne retient pas les résultats pour cette sous-population. Au surplus, Santé Canada a approuvé l'usage du certolizumab uniquement pour le traitement de la spondylite ankylosante. Par contre, la démonstration de la supériorité de l'efficacité du certolizumab par rapport au placebo pour le traitement de la spondylite ankylosante est à la satisfaction de l'INESSS.

Le manuscrit soumis pour publication fait état des résultats à plus long terme de l'étude de Landewé aux semaines 48 et 96, sans analyse statistique par rapport à une population de référence. Les principaux résultats sont les suivants :

- Le pourcentage de patients qui ont reçu le certolizumab à la semaine 0 et qui le recevaient toujours aux semaines 48 et 96 est élevé. De plus, parmi ceux qui l'ont cessé, peu l'ont fait en raison de son inefficacité ou de ses effets indésirables.
- Les bénéfices du certolizumab obtenus à la semaine 24 concernant tous les paramètres d'efficacité décrits précédemment se sont maintenus aux semaines 48 et 96, et ce, quelle que soit sa posologie.
- Le profil d'innocuité à la semaine 96 ne se démarque pas de celui à la semaine 24.

La méthode d'évaluation des résultats à long terme est jugée conservatrice, en raison notamment des méthodes d'imputation des données manquantes retenues. Ainsi, l'INESSS estime que le maintien de l'efficacité du certolizumab est démontré de façon satisfaisante. De plus, il considère que son profil d'innocuité n'a pas changé avec le temps.

Effet sur les lésions inflammatoires axiales

L'affiche de van der Heijde rapporte les résultats à la semaine 12 de l'effet du certolizumab sur les lésions inflammatoires spinales et sacro-iliaques chez un sous-groupe de sujets de l'étude de Landewé qui ont eu un examen à l'IRM. Bien que le certolizumab semble plus efficace que le placebo pour réduire l'inflammation osseuse, l'INESSS est d'avis que les données sont trop fragmentaires pour émettre une opinion sur la validité des résultats. Notons qu'en l'absence d'une évaluation des dommages structuraux plus difficile à réaliser, car ils surviennent tardivement dans l'évolution de la maladie, l'INESSS estime que l'effet anti-inflammatoire sur l'os mesuré à l'IRM s'avère essentiel à démontrer.

Efficacité relative aux anti-TNF α

En raison de l'absence de comparaison directe entre le certolizumab et les autres anti-TNF α inscrits pour le traitement de la spondylite ankylosante, la méta-analyse en réseau soumise vise à évaluer leur efficacité relative à court terme spécifiquement dans cette pathologie. Plusieurs paramètres d'usage ont été examinés.

L'INESSS estime que la qualité méthodologique de cette méta-analyse en réseau est acceptable. De fait, elle contient notamment une revue de la documentation à jour, une analyse quantitative de l'hétérogénéité avec une bonne modélisation, une analyse de la qualité des études incluses dans le réseau et un sommaire détaillé des caractéristiques de leur population et des résultats retenus aux fins de comparaisons. De plus, elle repose sur une approche bayésienne avec un modèle à effet fixe et un modèle à effet aléatoire qui permettent d'en comparer les résultats. Une analyse de sensibilité a été réalisée, car l'étude de Landewé inclut des patients ayant déjà reçu un anti-TNF α . Enfin, des comparaisons directes et indirectes entre les traitements ont été effectuées pour pouvoir apprécier la cohérence des résultats. Cette

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

méta-analyse en réseau n'est pas dénuée de limites, mais les éléments positifs sont plus nombreux, ce qui milite en faveur de la crédibilité de ses résultats.

L'INESSS s'est particulièrement penché sur les paramètres qu'il considérait comme les plus importants. Une légère supériorité de l'infliximab est observée, mais elle doit être interprétée avec prudence en raison des limites qui lui sont spécifiques. C'est pourquoi il estime que, globalement, les anti-TNF α ont une efficacité semblable à court terme pour l'atteinte des réponses ASAS20 et BASDAI50 et pour l'amélioration de l'état fonctionnel. Il ne peut se prononcer sur leur équivalence quant à leur effet sur les lésions inflammatoires détectables à l'IRM en raison de l'absence de données.

Besoin de santé

Les AINS constituent le traitement symptomatologique standard de la spondylite ankylosante. Les anti-TNF α sont devenus les agents de choix comme traitement de deuxième intention, dû notamment à leur effet sur l'œdème osseux; quatre sont présentement couverts par le régime général d'assurance médicaments à cette fin. Leurs voies d'administration et leurs régimes posologiques différents permettent d'optimiser le traitement en tenant compte des facteurs cliniques particuliers des patients, si bien qu'en ce moment il n'y a pas de besoin de santé particulier qui serait non comblé.

En conclusion, le certolizumab, quel que soit le régime posologique prescrit, est plus efficace à court terme qu'un placebo pour réduire les signes, les symptômes et l'activité de la maladie, ainsi que l'atteinte fonctionnelle qui en résulte chez les patients atteints de spondylite ankylosante active qui n'a pas répondu suffisamment aux AINS. Il en est de même pour l'amélioration de la mobilité spinale. Ces bénéfices se sont maintenus jusqu'à la semaine 96. Globalement, l'efficacité des anti-TNF α est comparable à court terme pour le traitement de la spondylite ankylosante. Le profil des effets indésirables lié à l'usage du certolizumab pour traiter la spondylite ankylosante n'a pas présenté de changement particulier par rapport à celui lié à son usage dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, indication déjà inscrite. Les données relatives à l'effet anti-inflammatoire du certolizumab sur l'os sont trop fragmentaires pour statuer sur la validité des résultats. Puisque l'INESSS est d'avis que ce paramètre est essentiel à démontrer pour les anti-TNF α dans le traitement de la spondylite ankylosante, il ne peut reconnaître la valeur thérapeutique du certolizumab pour cette indication.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue pour Cimzia^{MC} pour le traitement de la spondylite ankylosante, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Landewé R, Braun J, Deodhar A, et coll.** Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a doubleblind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:39-47.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Van der Heijde D, Maksymowych W, Landewé R, et coll.** Effect of certolizumab pegol on inflammation of spine and sacroiliac joints in patients with axial spondyloarthritis: 12-week magnetic resonance imaging results of RAPID-ax-SpA study. EULAR Congress 2013 Madrid, Spain. POSTER FRI0419.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

EPURIS^{MC} – Traitement de l'acné grave

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Epuris

Dénomination commune : Isotrétinoïne

Fabricant : Cipher

Forme : Capsule

Teneurs : 10 mg, 20 mg, 30 mg et 40 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'isotrétinoïne est un dérivé de la vitamine A, ou rétinoïde, dont le mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé. Elle est indiquée pour « le traitement de l'acné nodulaire et/ou inflammatoire grave, de l'*acne conglobata* et de l'acné réfractaire ». Accutane^{MC} et Clarus^{MC}, 2 médicaments à base d'isotrétinoïne, disponibles sous forme de capsules de 10 mg et 40 mg, sont actuellement inscrits sur les listes de médicaments. Epuris^{MC} est une formulation d'isotrétinoïne utilisant la technologie Lidose qui rendrait l'absorption de molécules lipophiles comme l'isotrétinoïne moins dépendante de la prise d'aliments. Malgré cette propriété particulière, il est recommandé que ce médicament soit tout de même pris avec de la nourriture pour une absorption et une efficacité optimales. Il s'agit de la première évaluation d'Epuris^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, celles de Webster (2013 et 2014) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'essai de Webster (2013) est une étude de biodisponibilité comparative, de type croisé à dose unique, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Elle a pour but d'évaluer la bioéquivalence d'Epuris^{MC} par rapport à Accutane^{MC} dans des conditions de jeûne et d'alimentation chez 60 sujets. Les principaux résultats sont les suivants :

- Lorsque administrés avec des aliments, Epuris^{MC} est bioéquivalent à Accutane^{MC}, tant pour la molécule mère que pour ses métabolites actifs dont la 4-oxo-isotrétinoïne.
- Lorsque administrés sans aliment, l'exposition à l'isotrétinoïne et à la 4-oxo-isotrétinoïne, représentée par l'aire sous la courbe en fonction du temps, est près de 2 fois plus importante avec Epuris^{MC} qu'avec Accutane^{MC}.

Cette étude est de qualité méthodologique jugée acceptable. Cependant, un certain nombre de variables jugées importantes pour l'appréciation de la preuve ne sont pas spécifiées. Entre autres, la méthode de dosage employée n'est pas décrite, sa spécificité et son seuil de détection ne sont pas précisés. Les résultats bruts pour la surface sous la courbe et la concentration sérique maximale y sont présentés, contrairement aux ratios qui permettent de démontrer la bioéquivalence selon les exigences de Santé Canada. Toutefois, les niveaux plasmatiques d'isotrétinoïne atteints suivant l'administration d'Epuris^{MC} à jeun correspondent à 66,8 % des niveaux plasmatiques d'isotrétinoïne obtenus après une administration d'Epuris^{MC} avec un repas. Ceux obtenus après une administration à jeun d'Accutane^{MC} représentent, pour leur part, 39,6 % des niveaux plasmatiques obtenus lorsqu'il est administré avec un repas. En

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

dépit de la meilleure biodisponibilité à jeun de la formulation Lidose par rapport à la formulation originale, rien n'indique que les niveaux plasmatiques atteints à jeun avec la formulation Lidose sont suffisants pour obtenir une efficacité clinique semblable à celle d'Accutane^{MC} pris avec des aliments.

L'étude de non-infériorité de Webster (2014) est un essai multicentrique à répartition aléatoire, contrôlé, en groupes parallèles et à double insu. D'une durée de 24 semaines, elle a été menée chez 925 sujets souffrant d'acné nodulaire réfractaire. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la formulation Lidose par rapport à celles de formulations d'isotrétinoïne existantes sur le marché (excluant Accutane^{MC}) lorsqu'elles sont prises avec des aliments. La variation du nombre de lésions nodulaires sur le visage et le tronc entre le début de l'étude et la semaine 20 ainsi que la proportion de sujets ayant connu une réduction d'au moins 90 % du nombre de lésions nodulaires au cours de la même période constituent les paramètres co-principaux d'évaluation. Les principaux résultats obtenus sont les suivants.

Comparaison de l'efficacité de l'isotrétinoïne Lidose et des formulations d'isotrétinoïne pré-existantes après 20 semaines de traitement chez des sujets souffrant d'acné nodulaire réfractaire (Webster 2014)

	Isotrétinoïne Lidose (n = 403)	Formulations de référence (n = 410)	IC95 %
PARAMÈTRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL			
Variation moyenne du nombre de lésions sur le visage et le tronc	-16,81	-16,34	-0,22 à 0,64 _a
Proportion de patients ayant expérimenté une réduction d'au moins 90 % du nombre de lésions	76,9 %	81,0 %	-9,65 à 1,55 _b
PARAMÈTRE D'ÉVALUATION SECONDAIRE^a			
Proportion de patients ayant atteint un niveau de gravité d'acné de grade 0 ou 1 ^{c, d}	84,2 %	88,9 %	-9,4 à 0,2 ^e

a La non-infériorité pour ce paramètre est démontrée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % est inférieure ou égale à 4 pour la différence entre les groupes.

b La non-infériorité pour ce paramètre est démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % est supérieure ou égale à -10 % pour la différence entre les groupes.

c Gravité de l'acné évaluée selon l'échelle d'appréciation globale par le médecin (échelle de 0 à 5)

d L'évaluation de ce paramètre ne porte que sur les lésions localisées sur le visage, soit sur 387 sujets et 395 sujets respectivement.

e La non-infériorité pour ce paramètre est démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % est supérieure ou égale à -10 % pour la différence entre les groupes.

Le profil d'innocuité de la formulation Lidose apparaît semblable à celui des autres formulations d'isotrétinoïne. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont la sécheresse de la peau et des yeux, les douleurs au dos, les arthralgies et les épistaxis. La fréquence des effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement est comparable entre les groupes.

La méthodologie de cette étude de non-infériorité est jugée adéquate. Les résultats obtenus selon l'analyse en intention de traiter pour chacun des paramètres co-principaux confirment la non-infériorité de l'isotrétinoïne Lidose par rapport aux formulations d'isotrétinoïne existantes, et ce, avec administration concomitante d'aliments. Les repas ne sont cependant pas standardisés et aucune tenue de journal ne semble avoir été exigée des participants pour évaluer cette variable. Les versions génériques d'isotrétinoïne utilisées dans cette étude sont

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

bioéquivalentes à Accutane^{MC} (FDA 2002); par extension la formulation d'isotrétinoïne Lidose peut être jugée non inférieure à Accutane^{MC} lorsque administrée avec des aliments. L'objectif recherché dans cette étude ne semble toutefois pas en adéquation avec le but d'Epuris^{MC} d'améliorer la biodisponibilité de l'isotrétinoïne lorsque prise à jeun. Les conséquences cliniques d'une absorption moindre liée à une administration à jeun n'ont pas été étudiées; de plus, une étude évaluant l'innocuité et l'efficacité à long terme d'Epuris^{MC} sur notamment le taux de récurrence de l'acné aurait été souhaitable.

En conclusion, la bioéquivalence de la formulation d'isotrétinoïne Lidose ainsi que la non-infériorité de cette nouvelle formulation par rapport aux formulations existantes d'isotrétinoïne est démontrée lorsque administrées avec des aliments uniquement. Cependant, les conséquences cliniques d'une absorption réduite d'environ 33 % lorsque la formulation d'isotrétinoïne Lidose est administrée à jeun plutôt qu'avec un repas n'ont pas été étudiées. La prescription possible d'Epuris^{MC} à jeun demeure préoccupante. De plus, aucune donnée à plus long terme n'est disponible pour apprécier l'efficacité de la formulation Lidose sur la récurrence de l'acné. Bien que la disponibilité de 2 teneurs intermédiaires soit jugée pertinente, l'INESSS est d'avis qu'Epuris^{MC} ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'acné nodulaire ou inflammatoire grave, de l'*acne conglobata* et de l'acné réfractaire.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Epuris^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Food and Drug administration (FDA)**. Approval letter for Amnesteem. Novembre 2002. [En ligne. Page consultée le 27 mai 2014] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2002/75945ltr.pdf
- **Webster GF, Leyden JJ, Gross JA**. Comparative pharmacokinetic profiles of a novel isotretinoin formulation (isotretinoin-Lidose) and the innovator isotretinoin formulation: a randomized, 4-treatment, crossover study. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(5):762-7.
- **Webster GF, Leyden JJ, Gross JA**. Results of a Phase III double-blind, randomized, parallel-group, noninferiority study evaluating the safety and efficacy of isotretinoin-Lidose in patients with severe recalcitrant nodular acne. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(6):665-70.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

HUMIRA^{MC} – Colite ulcéreuse

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Humira

Dénomination commune : Adalimumab

Fabricant : AbbVie

Forme : Solution pour injection sous-cutanée

Teneur : 40 mg

Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception – Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie compétitivement au facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) prévenant ainsi la réponse inflammatoire. Il est entre autres indiqué pour « traiter les adultes atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante ou qui présentent une intolérance à un traitement classique, y compris un traitement par des corticostéroïdes, l'azathioprine et (ou) la 6-mercaptopurine (6-MP) ». L'adalimumab est actuellement inscrit sur les listes dans la section des médicaments d'exception, notamment pour le traitement de la maladie de Crohn. Actuellement, aucun agent biologique n'est inscrit sur les listes pour le traitement de la colite ulcéreuse. Un autre inhibiteur du TNF α (anti-TNF α) indiqué pour le traitement de cette maladie, l'infliximab (Remicade^{MC}), fait l'objet d'une recommandation dans les présents travaux. La présente évaluation découle de l'opportunité que l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a offerte au fabricant de soumettre une demande de réévaluation à la suite du refus d'inscrire Humira^{MC} sur les listes de médicaments.

BREF HISTORIQUE

Juin 2014 [Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception - Avis de refus – Valeur thérapeutique](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de la précédente évaluation, la valeur thérapeutique de l'adalimumab pour le traitement de la colite ulcéreuse active, d'intensité modérée à grave, n'a pas été reconnue. L'évaluation de celle-ci était principalement basée sur les études ULTRA 1 et ULTRA 2 (Reinisch 2011, Sandborn 2012), 2 essais cliniques multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlés avec un placebo et d'une durée de 8 semaines et 52 semaines, respectivement. Les résultats de ces essais indiquent que l'adalimumab est plus efficace qu'un placebo pour induire une rémission clinique, mais l'ampleur de ces résultats a été jugée modeste. En effet, une différence de moins de 10 % quant à la proportion de patients ayant une rémission clinique à 8 semaines a été relevée entre les 2 groupes. De plus, l'INESSS était préoccupé par une discordance entre les résultats des études ULTRA 1 et ULTRA 2 en ce qui concerne les paramètres d'évaluation secondaires pour l'induction, notamment la réponse clinique et la guérison de la muqueuse. Les résultats observés dans l'étude ULTRA 2 à 8 semaines sont en faveur de l'adalimumab pour ces 2 paramètres tandis que ceux de l'étude ULTRA 1 n'accordent pas de bénéfices à ce traitement comparativement au placebo. Enfin, les résultats issus

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

d'ULTRA 2 à la semaine 52 indiquent que l'adalimumab est plus efficace qu'un placebo pour maintenir la rémission clinique, la réponse clinique et la guérison de la muqueuse.

L'INESSS a jugé que les données étaient insuffisantes pour apprécier adéquatement les bénéfices cliniques de l'adalimumab pour le traitement de la colite ulcéreuse. Cela en raison des modestes bénéfices qui lui sont attribués pour induire une rémission clinique, des résultats contradictoires entre les 2 essais pivots quant aux paramètres d'efficacité secondaires au moment de l'induction et des limites méthodologiques relevées dans ces essais qui sèment un doute sur la validité des résultats.

Dans les présents travaux, de nouvelles données cliniques s'ajoutent à l'évaluation de la valeur thérapeutique. Parmi celles-ci, 2 études non publiées dont les résultats ont été partiellement présentés sous forme d'affiches (Colombel 2014, Ma 2013) sont retenues.

La publication de Colombel (ULTRA 3) est une prolongation ouverte des études ULTRA 1 et ULTRA 2, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab sur une période de 208 semaines. Tous les sujets ayant terminé les études ULTRA 1 et ULTRA 2 étaient admissibles à la phase de prolongation. Au total, 588 patients y ont participé. L'adalimumab était administré à raison de 40 mg toutes les 2 semaines ou de façon hebdomadaire en présence d'une réponse inadéquate ou d'une poussée de la maladie. L'usage de corticostéroïdes oraux ou d'immunosuppresseurs était permis. Les paramètres d'évaluation principaux étaient le pourcentage de patients présentant une rémission clinique évaluée selon le score Mayo partiel (SMP), c'est-à-dire amputé des données endoscopiques ($SMP \leq 2$ et aucun sous-score > 1), et le pourcentage de patients présentant une guérison de la muqueuse (sous-score endoscopique ≤ 1) à la semaine 208. Les principaux résultats, calculés selon une analyse fondée sur la méthode d'imputation des non-répondants, sont les suivants :

- La proportion de patients ayant une rémission clinique est de 46,4 % à la semaine 208 comparativement à 52,2 % à la semaine 52.
- La proportion de patients ayant une guérison de la muqueuse à la semaine 208 est de 50,7 % comparativement à 69,6 % à la semaine 52.

Les résultats de cette étude montrent que l'effet de l'adalimumab sur la rémission clinique se maintient dans le temps chez les patients répondants. L'utilisation du SMP est jugée acceptable dans le contexte d'une telle étude. Le pourcentage de patients ayant une guérison de la muqueuse diminue cependant au cours des semaines. Toutefois, les experts estiment qu'elle est conforme à ce qui est vu en contexte réel avec les anti-TNF α . Des données provenant de l'étude non publiée indiquent que la proportion de patients en rémission sans corticostéroïde ou les cessant augmente entre les semaines 52 et 208. La même tendance est perceptible en ce qui concerne la qualité de vie des patients.

La publication de Ma présente les données d'une étude de cohorte rétrospective réalisée en situation réelle dans un centre hospitalier canadien entre 2003 et 2013, dont le but était de comparer l'efficacité de l'adalimumab à celle de l'infliximab sur le maintien de la réponse clinique. Cette étude regroupe 102 patients atteints d'une colite ulcéreuse modérée à grave ayant répondu à l'adalimumab ($n = 36$) ou à l'infliximab ($n = 66$), dont le choix de traitement était à la discrétion du médecin. Ceux-ci n'avaient jamais fait l'essai d'un autre anti-TNF α . Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients ayant subi une perte de réponse

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

secondaire nécessitant une escalade de dose, une intervention chirurgicale ou l'utilisation de corticostéroïdes de secours. Les principaux résultats sont les suivants :

- Une perte de réponse secondaire est survenue chez 58,3 % des patients traités avec l'adalimumab comparativement à 59,1 % de ceux traités avec l'infliximab ($p = 0,94$).
- Le délai moyen avant la survenue d'une perte de réponse secondaire est de 55,8 semaines avec l'adalimumab et de 59,4 semaines avec l'infliximab ($p = 0,82$).

Les résultats montrent que l'usage de l'adalimumab ou de l'infliximab entraîne une perte de réponse secondaire chez une proportion similaire de patients durant le traitement de maintien. La réponse au traitement s'est maintenue pendant plus de 55 semaines en moyenne dans les 2 cas. De plus, aucune différence statistiquement significative n'a été notée entre les groupes en ce qui concerne le recours à l'escalade de dose, aux interventions chirurgicales et aux corticostéroïdes de secours. Quoique les résultats de cette étude aient été jugés intéressants, son devis de faible niveau de preuve, le nombre peu élevé de patients et les disparités entre les 2 groupes quant aux SMP initiaux, en limitent la portée.

Besoin de santé

La colite ulcéreuse est une maladie inflammatoire chronique qui évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. Son traitement a pour objectif de réduire l'inflammation, d'induire et de maintenir une rémission clinique. Les patients atteints de colite ulcéreuse active, d'intensité modérée à grave, peuvent être traités à l'aide de préparations d'acide 5-aminosalicylique, d'immunosuppresseurs ou de corticostéroïdes oraux. Cependant, chez les patients pour qui la thérapie standard ne permet pas d'obtenir une réponse satisfaisante, la colectomie est une avenue curative à considérer. L'utilisation d'un anti-TNF α , comme l'adalimumab, chez cette population constitue une option médicamenteuse qui pourrait améliorer leur prise en charge et combler un besoin de santé. De plus, son utilisation pourrait retarder le recours à une intervention invasive et irréversible. Actuellement, aucun agent biologique n'est inscrit sur les listes de médicaments pour le traitement de la colite ulcéreuse active, d'intensité modérée à grave.

En conclusion, les données issues de l'étude de prolongation ULTRA 3 démontrent que l'effet de l'adalimumab sur la rémission clinique se maintient jusqu'à 208 semaines. De plus, les résultats d'une étude de cohorte rétrospective portent à croire qu'une perte de réponse secondaire survient chez une proportion similaire de patients traités avec l'adalimumab et l'infliximab après plus de 55 semaines de traitement. Malgré ces données démontrant le maintien de l'effet à long terme chez les répondants, l'INESSS demeure préoccupé par l'effet modeste de l'adalimumab pour induire une rémission clinique et par la présence de résultats discordants entre les essais cliniques ULTRA 1 et ULTRA 2 en ce qui concerne notamment la réponse clinique et la guérison de la muqueuse lors du traitement d'induction. Les données présentées sont insuffisantes pour démontrer la valeur thérapeutique de l'adalimumab chez les patients atteints d'une colite ulcéreuse active, d'intensité modérée à grave.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue pour le traitement de la colite ulcéreuse à Humira^{MC}, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, et coll.** Adalimumab maintains remission for up to 4 Years in Patients with Ulcerative Colitis. Affiche présentée à la Digestive Disease Week, Chicago, May 3-6, 2014.
- **Ma C, Huang V, Fedorak D, et coll.** Outpatients with ulcerative colitis treated with adalimumab and infliximab have similar rates of loss of response. Affiche présentée à la Division of gastroenterology, University of Alberta, Edmonton, Canada, 2013.
- **Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et coll.** Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. Gut. 2011; 60(6):780-7.
- **Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et coll.** Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2012; 142(2):257-65.e1-3.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

JAMP-FERROUS POLYSACCHARIDE^{MC} – Supplément de fer

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Jamp-Ferrous Polysaccharide
Dénomination commune : Complexe polysaccharide - fer
Fabricant : Jamp
Forme : Capsule
Teneur : 150 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le complexe polysaccharide - fer (CPF) est un composé synthétique constitué de fer ferrique et de glucide. Chaque capsule renferme 150 mg de fer élémentaire. Plusieurs préparations de sulfate ferreux (en comprimé de 300 mg à 325 mg) renfermant 60 mg à 65 mg de fer élémentaire sont présentement inscrites sur les listes. Elles le sont dans le but de traiter la déficience en fer et l'anémie ferriprive. Il s'agit de la première évaluation de Jamp-Ferrous Polysaccharide^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, celles de Liu (2004) et de Johnson (1992) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Liu repose sur un devis prospectif, à répartition aléatoire et ouvert. D'une durée de 12 semaines, cette étude vise à comparer l'efficacité et l'innocuité d'une supplémentation en fumarate ferreux à celles du CPF, tous deux administrés à raison de 150 mg de fer élémentaire par jour en association avec 50 mg d'acide ascorbique. Elle a été réalisée chez une population taiwanaise présentant une anémie ferriprive. Le paramètre d'évaluation principal est la variation de la concentration en hémoglobine sérique à la douzième semaine par rapport aux valeurs initiales. Les principaux résultats sont les suivants.

Principaux résultats de l'étude de Liu (2004)

	Concentration moyenne en hémoglobine sérique (g/dl)		
	Valeur initiale	Valeur finale	Différence
Fumarate ferreux (n = 36)	9,38	12,19	2,84
Complexe polysaccharide – fer (n = 36)	9,26	9,88	0,60
Différence et valeur p	0,12 p = 0,7645	2,31 p < 0,0001	2,24 p < 0,0001

L'INESSS juge que l'étude de Liu est peu pertinente pour évaluer l'efficacité du CPF en contexte québécois, car la population visée est exclusivement asiatique. De plus, plusieurs limites méthodologiques ont été relevées, notamment le nombre peu élevé de sujets et la supplémentation en acide ascorbique qui facilite l'absorption du fer. Par ailleurs, les résultats observés à la semaine 12 ne parviennent pas à mettre en évidence une augmentation cliniquement significative de la concentration moyenne en hémoglobine sérique chez les sujets

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

du groupe recevant le CPF par rapport aux valeurs de base. En effet, ceux-ci présentent toujours une anémie à la fin de l'essai. En ce qui concerne l'innocuité, la différence entre les 2 groupes n'est pas statistiquement significative pour la plupart des effets indésirables. Toutefois, plus de 30 % des patients utilisant le CPF comparativement à 2,8 % de ceux utilisant le fumarate ferreux ont mentionné avoir éprouvé des nausées légères à modérées ($p = 0,003$).

L'étude de Johnson est un essai prospectif ouvert dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du CPF chez 38 personnes atteintes d'anémie consécutive à une insuffisance rénale chronique. Celles-ci étaient traitées avec une dialyse péritonéale ($n = 19$) ou une hémodialyse ($n = 19$) et recevaient toutes de l'époétine alfa. Une supplémentation en fer sous forme de sulfate ou de fumarate ferreux a été administrée à tous les patients durant les 6 mois précédant l'essai et a été cessée avant le début de celui-ci. Leur hématoците était alors de 28,8 % en moyenne. Par la suite, le CPF a été administré à raison de 150 mg 2 fois par jour pendant 6 mois. La dose pouvait être augmentée si cela était jugé nécessaire. Le critère d'évaluation principal est la variation des paramètres sanguins liés à l'érythropoïèse par rapport aux valeurs observées à la cessation de la supplémentation en sels ferreux. Aucune différence statistiquement significative n'est notée à 6 mois comparativement aux valeurs observées avec les suppléments ferreux en ce qui concerne l'hématoците, la sidérémie, la saturation de la transferrine et la ferritine.

Cette étude est jugée de faible qualité méthodologique, notamment en raison du nombre peu élevé de participants et de la comparaison avec le traitement antérieur. De plus, la dose quotidienne moyenne de fer élémentaire requise afin de maintenir l'érythropoïèse à 6 mois était de 422 g comparativement à 154 g avec les sels ferreux.

Ainsi, l'efficacité du CPF pour le traitement de la déficience en fer ou de l'anémie ferriprive n'est pas démontrée. La démonstration de sa valeur thérapeutique n'est donc pas à la satisfaction de l'INESSS.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Jamp-Ferrous Polysaccharide^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Johnson CA, Rosowski SW et Zimmennan SW.** A prospective open label study evaluating the efficacy and adverse reactions of the use of Niferex-150 in ESRD patients receiving EPOGEN. *Adv Perit Dial* 1992; 80:444-47.
- **Liu TC, Lin SF, Chang CS, et coll.** Comparison of a combination ferrous fumarate product and a polysaccharide iron complex as oral treatments of iron deficiency anemia: a Taiwanese study. *Int J Hematol* 2004; 80:416-20.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

JANUMET^{MC} XR – Diabète de type 2

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Janumet XR

Dénomination commune : Sitagliptine/metformine

Fabricant : Merck

Forme : Comprimé Longue Action

Teneur : 50 mg – 1 000 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Janumet^{MC} XR est une association à doses fixes regroupant la sitagliptine et la metformine à libération prolongée. La sitagliptine (Januvia^{MC}), un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), prolonge l'action des hormones incrélines qui stimulent la sécrétion d'insuline et inhibent la production de glucagon. La metformine représente le traitement pharmacologique oral de première intention du diabète de type 2. Cette association est indiquée comme traitement d'appoint à un régime alimentaire et à l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes atteints d'un diabète de type 2 non maîtrisé de façon adéquate par la metformine ou chez les patients déjà traités par la sitagliptine et la metformine, en association ou non avec une sulfonylurée, une insuline pré-mélangée, une insuline à action prolongée ou intermédiaire, ou la pioglitazone.

Plusieurs associations d'un inhibiteur de la DPP-4 avec de la metformine à libération immédiate (IR) sont déjà inscrites à la section des médicaments d'exception selon certaines conditions : linagliptine/metformine (Jentaduet^{MC}), sitagliptine/metformine (Janumet^{MC}) et saxagliptine/metformine (Komboglyze^{MC}). De plus, l'association alogliptine/metformine (Kazano^{MC}) fait l'objet d'une recommandation dans les présents travaux. Seule de la metformine IR est inscrite aux listes. Un avis de conformité a été émis pour 3 teneurs de Janumet^{MC} XR, soit 50 mg – 500 mg, 50 mg – 1 000 mg et 100 mg – 1 000 mg. Cependant, le fabricant a demandé l'inscription uniquement pour le comprimé de 50 mg – 1 000 mg. Il s'agit de la première évaluation de Janumet^{MC} XR par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique de la sitagliptine, seule ou en association avec la metformine IR, pour le traitement du diabète de type 2. Puisque la metformine à libération prolongée (XR) n'a jamais été évaluée, l'INESSS doit procéder à son évaluation ainsi qu'à l'analyse des études de bioéquivalence non publiées soumises par le fabricant afin de pouvoir statuer sur la valeur thérapeutique de Janumet^{MC} XR.

Metformine XR

Parmi les publications analysées, celle de Schwartz (2006) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique de la metformine XR commercialisée sous le nom de Glumetza^{MC}. Il s'agit d'une étude de non-infériorité multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de 24 semaines. Elle compare l'efficacité et l'innocuité chez 3 groupes recevant de la metformine XR à celles chez un groupe recevant de la metformine IR :

- metformine XR 1 500 mg une fois par jour;

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- metformine XR 1 500 mg administrée en 2 prises par jour (500 mg le matin et 1 000 mg le soir);
- metformine XR 2 000 mg une fois par jour;
- metformine IR 1 500 mg administrée en 2 prises par jour (500 mg le matin et 1 000 mg le soir).

Tous les patients ont commencé leur traitement avec une dose de 1 000 mg de metformine par jour, qui a été titrée par la suite sur une période de 2 à 3 semaines jusqu'à l'atteinte de leur dose attitrée. L'objectif principal est la différence moyenne d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), entre la semaine 24 et la valeur de base, pour les groupes recevant la metformine XR comparativement à celui recevant la metformine IR. Pour que la metformine XR soit considérée comme non inférieure à la metformine IR, la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 98,4 % de la différence des groupes ne doit pas être plus grande que 0,4 %. Les principaux résultats sont les suivants :

- La différence entre le groupe recevant la metformine XR 1 500 mg une fois par jour et celui recevant la metformine IR est de -0,03 % (IC98,4 % : -0,32 % à 0,26 %; p = 0,013).
- La différence entre le groupe recevant la metformine XR 1 500 mg administrée en 2 prises par jour et celui recevant la metformine IR est de -0,04 % (IC98,4 % : -0,33 % à 0,25 %; p = 0,013).
- La différence entre le groupe recevant la metformine XR 2 000 mg une fois par jour et celui recevant la metformine IR est de -0,36 % (IC98,4 % : -0,65 % à -0,06 %; p = 0,013).
- Plus de nausées sont rapportées dans le groupe recevant la metformine IR comparativement aux groupes recevant la metformine XR durant la première semaine de titration (p = 0,05).
- La proportion des effets indésirables est similaire dans tous les groupes, les problèmes gastro-intestinaux étant les événements les plus fréquemment rapportés.

La qualité méthodologique de cette étude est jugée acceptable. À 24 semaines, la non-infériorité de la metformine XR aux 3 posologies étudiées comparativement à la metformine IR à une dose quotidienne de 1 500 mg est démontrée. De plus, son profil d'innocuité est semblable à celui de la formulation IR. Toutefois, l'étude ne vient pas appuyer l'avantage que devrait présenter la formulation à libération prolongée de metformine. En effet, la matrice de la metformine XR, en libérant de façon prolongée le médicament, devrait permettre une absorption plus proportionnelle à la dose comparativement à la metformine IR. Cela pourrait laisser croire que lors d'un transfert de la metformine IR vers la metformine XR, une plus faible dose de metformine XR serait nécessaire pour obtenir le même effet ou pour éviter des effets indésirables. Or, les conséquences cliniques d'une absorption augmentée liée à la libération prolongée de la metformine XR ne concordent pas avec ce qui a été vu dans cette étude.

En résumé, les données de cette étude montrent que la metformine XR est non inférieure à la metformine IR. Toutefois, certaines préoccupations demeurent concernant la dose à utiliser lors du transfert de la metformine IR vers la metformine XR puisque l'étude clinique n'a pas évalué cet aspect.

Janumet^{MC} XR

Les résultats des études de bioéquivalence soumises portent sur la comparaison de Janumet^{MC} XR avec une administration concomitante de Januvia^{MC} et de Glumetza^{MC}. L'avis de conformité de Santé Canada a été émis sur la base de ces études. Bien que la bioéquivalence ait été

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

reconnue par ce dernier, l'INESSS est préoccupé par certains résultats. Ceux-ci concernent l'aire sous la courbe et la concentration maximale (C_{max}) entre la metformine XR contenue dans Janumet^{MC} XR et dans Glumetza^{MC}. En effet, certaines valeurs obtenues frôlent et même dépassent la borne supérieure de l'intervalle de confiance établie pour déterminer la bioéquivalence. Cela laisse présager que, lors d'un transfert de la metformine IR vers Janumet^{MC} XR, une plus faible dose de metformine XR pourrait être nécessaire pour obtenir le même effet ou pour éviter des effets indésirables compte tenu des résultats obtenus avec Glumetza^{MC}.

Pertinence

Le fabricant a soumis une seule teneur de son produit, soit le 50 mg – 1 000 mg. La posologie quotidienne usuelle de la sitagliptine est de 100 mg et celle de la metformine varie entre 500 mg et 2 550 mg, divisée en 1 à 3 prises. Au regard de la teneur soumise de Janumet^{MC} XR, une administration de 2 comprimés 1 fois par jour est nécessaire pour respecter la dose quotidienne de sitagliptine. Cela implique une administration de 2 000 mg de metformine XR. Cette utilisation n'est pas adaptée à la posologie usuelle de la metformine. En effet, selon les statistiques de facturation de la RAMQ entre le 1^{er} avril 2013 et le 31 mars 2014, il ressort qu'environ 15 % des ordonnances de metformine IR correspondraient à une dose quotidienne de 2 000 mg. De plus, 42 % à 60 % des ordonnances pour une association combinant la metformine IR et un inhibiteur de la DPP-4 correspondraient à une dose quotidienne de 2 000 mg de metformine. Par conséquent, l'INESSS se questionne sur la pertinence d'avoir une seule teneur disponible pour le traitement d'une maladie chronique qui nécessite des ajustements posologiques.

En conclusion, l'INESSS ne reconnaît pas la valeur thérapeutique de Janumet^{MC} XR puisqu'il est préoccupé par plusieurs éléments. Tout d'abord, certaines inquiétudes demeurent concernant la dose à utiliser lors du transfert de la metformine IR vers la metformine XR puisque l'étude clinique n'a pas évalué cet aspect. De plus, certaines valeurs de bioéquivalence obtenues frôlent et même dépassent la borne supérieure de l'intervalle de confiance établie et l'effet clinique de cette différence ne peut pas être évalué. Finalement, la demande d'inscription est seulement pour la teneur de 50 mg – 1 000 mg, ce qui est peu adapté au traitement du diabète de type 2, une maladie chronique et évolutive qui nécessite des ajustements posologiques.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Janumet^{MC} XR sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Schwartz S, Fonseca V, Berner B, et coll.** Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(4):759-64.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

JETREA^{MC} – Adhérence vitréo-maculaire symptomatique

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Jetrea

Dénomination commune : Ocriplasmine

Fabricant : Alcon

Forme : Solution injectable

Teneur : 2,5 mg/ml (1 ml)

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'ocriplasmine est une forme tronquée et recombinante de la plasmine humaine. Elle exerce une activité protéolytique permettant ainsi de dissoudre la matrice protéinique responsable de l'adhérence vitréo-maculaire. L'injection intravitréenne d'ocriplasmine est indiquée « pour le traitement de l'adhérence vitréo-maculaire (AVM) symptomatique ». Actuellement, aucun médicament n'est inscrit sur les listes pour cette indication. Le traitement standard de l'AVM symptomatique est la vitrectomie, une intervention chirurgicale, précédée par une période d'attente vigilante individualisée. La présente évaluation découle de l'opportunité que l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a offerte au fabricant de soumettre une demande de réévaluation à la suite du refus d'inscrire Jetrea^{MC} sur les listes de médicaments. Le fabricant demande que l'ocriplasmine, à raison d'une dose unique par œil, soit inscrite en médicament d'exception pour le traitement de l'AVM symptomatique chez les personnes dont le diagnostic est confirmé par une tomographie de cohérence optique (TCO), qui présentent un trou maculaire d'un diamètre inférieur ou égal à 250 µm ou aucun trou maculaire, en l'absence d'une membrane épirétinienne et dont le diamètre de l'adhérence focale est inférieur ou égal à 1 500 µm.

BREF HISTORIQUE

Juin 2014 [Avis de refus – Valeur thérapeutique](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de la précédente évaluation, la valeur thérapeutique de l'ocriplasmine n'a pas été reconnue pour le traitement des patients atteints d'AVM symptomatique. L'évaluation portait sur la publication de Stalmans (2012). Il s'agit des résultats de 2 essais de phase III (études 006 et 007) et de l'analyse combinée de ceux-ci. Les études comparent l'efficacité et l'innocuité d'une injection intravitréenne de 0,1 ml d'ocriplasmine à celles d'un placebo. Les résultats observés à 28 jours dans chacune des études démontrent que la proportion de patients présentant une résolution de l'AVM, un détachement complet du vitré postérieur ou une fermeture du trou maculaire est plus grande avec l'injection d'une dose unique d'ocriplasmine qu'avec celle d'un placebo. Par ailleurs, des analyses de sous-groupes indiquent que certaines caractéristiques de départ seraient associées à une meilleure réponse au traitement avec l'ocriplasmine, telle l'absence d'une membrane épirétinienne. Toutefois, le pourcentage de patients ayant obtenu une résolution de l'AVM à 28 jours est faible. De plus, l'effet modeste du traitement sur ce paramètre intermédiaire ne semble pas mener à une amélioration significative de l'acuité visuelle ni à une réduction importante du recours à la vitrectomie à 6 mois par rapport au

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

placebo. Notons que l'analyse combinée des données n'a pas été retenue, notamment en raison de l'hétérogénéité des populations et des différences quant aux résultats d'efficacité rapportés dans chacune des études. Finalement, il aurait été préférable de comparer l'ocriplasmine avec le seul traitement curatif réservé à cette condition, la vitrectomie.

Dans les présents travaux, de nouvelles données provenant d'analyses de sous-groupes (manuscrit non publié) ainsi qu'un argumentaire s'ajoutent à l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'argumentaire soumis a notamment comme objectifs de démontrer que :

- L'attente vigilante est le comparateur approprié pour l'ocriplasmine contrairement à la vitrectomie, qui est réservée aux cas plus graves et qui comporte un risque de complications.
- L'ocriplasmine entraîne des bénéfices cliniques significatifs chez certains patients présentant des caractéristiques de base spécifiques, telles qu'énumérées précédemment dans le critère proposé par le fabricant.

Comparateur pour l'ocriplasmine

Au Québec, les patients asymptomatiques atteints d'AVM ne reçoivent aucun traitement. Ils sont suivis et dès l'apparition de symptômes, telle une baisse d'acuité visuelle, la vitrectomie est envisagée. Chez les personnes qui présentent un trou maculaire ou une membrane épirétinienne, associés à une baisse d'acuité visuelle, la chirurgie est indiquée d'emblée. Notons que le délai d'attente avant cette intervention est court, seulement quelques semaines. La chirurgie, en présence d'un trou maculaire, est suivie d'une période de convalescence de quelques jours où les patients doivent garder la tête vers le bas. Ainsi, certaines personnes souffrant de lombalgie grave ou ayant des problèmes respiratoires significatifs présentent une contre-indication à ce type de chirurgie. La technique de vitrectomie utilisée actuellement est associée à beaucoup moins d'inconfort et d'inflammation que celle utilisée autrefois. En effet, elle occasionne moins de traumatisme à l'œil, car elle ne nécessite aucune suture et la récupération est rapide (Ghoraba 2013).

La population incluse dans chacune des études est très hétérogène. En effet, dans l'étude 006, environ 27 % des patients présentent un trou maculaire de stade 2 (diamètre inférieur ou égal à 400 µm) et environ 37 %, une membrane épirétinienne. Dans l'étude 007, ces pourcentages sont de 20 % et de 40%, respectivement. Dans un contexte québécois, ces patients reçoivent d'emblée une vitrectomie, tandis que les autres seraient suivis jusqu'à l'apparition de symptômes. Cela constitue une limite importante à la validité externe de ces études. Ainsi, de l'avis de l'INESSS, pour les patients avec un trou maculaire ou une membrane épirétinienne, la vitrectomie demeure le comparateur approprié.

Analyses de sous-groupes

Les résultats provenant des analyses de sous-groupes n'ont pas été retenus par l'INESSS en raison de diverses limites, dont les suivantes :

- Les données, non révisées par des pairs, sont jugées de faible niveau de preuve.
- Les résultats proviennent de l'analyse combinée des données des études 006 et 007, qui n'est pas retenue.
- Il n'y a pas eu de stratification à la répartition aléatoire pour des sous-groupes spécifiques.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Il importe que les résultats soient statistiquement significatifs dans la population globale afin de pouvoir considérer ceux de sous-groupes, ce qui n'est pas le cas pour quelques objectifs secondaires d'évaluation.
- Le nombre de sujets inclus dans certains sous-groupes est limité, ce qui affecte la puissance statistique des analyses.

Ainsi, les données actuelles sont jugées insuffisantes pour évaluer adéquatement les bénéfices de l'ocriplasmine chez la population sélectionnée par le fabricant.

Besoin de santé

Au Québec, les patients atteints d'AVM symptomatique reçoivent présentement un traitement efficace, bien toléré et accessible, soit la vitrectomie. Chez les patients asymptomatiques, l'objectif thérapeutique visé est d'éviter l'apparition des symptômes. Cependant, les données cliniques ne permettent pas de conclure que l'usage de l'ocriplasmine pourrait empêcher la détérioration de la vision ou le recours à la vitrectomie et ainsi constituer une réponse à ce besoin de santé non comblé pour cette condition relativement peu fréquente (incidence annuelle de 0,6 sur 100 000 personnes).

En conclusion, l'INESSS ne dispose pas de nouvelles données cliniques suffisamment pertinentes dans le contexte de la présente évaluation pour modifier la recommandation initiale. La vitrectomie constitue le comparateur approprié pour l'ocriplasmine chez les personnes atteintes d'AVM symptomatique, d'autant plus si elles présentent un trou maculaire ou une membrane épirétinienne. Une proportion significative de patients inclus dans les 2 études présentent ces caractéristiques. Les données actuelles sont donc jugées insuffisantes pour évaluer adéquatement les bénéfices de l'ocriplasmine chez la population sélectionnée par le fabricant.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Jetrea^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de l'adhérence vitréo-maculaire symptomatique, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ghoraba HH, Elgouhary SM, Ellakwa AF, et coll.** Different techniques of transconjunctival cannulated vitrectomy versus conventional non-cannulated vitrectomy in various vitreoretinal disorders. Clin Ophthalmol 2013;7:1859-65.
- **Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, et coll.** Enzymatic Vitreolysis with Ocriplasmin for Vitreomacular Traction and Macular Holes. N Engl J Med 2012;367(7):606-15.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

JUXTAPID^{MC} – Hypercholestérolémie familiale homozygote

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Juxtapid

Dénomination commune : Lomitapide

Fabricant : Aegerion

Forme : Capsule

Teneurs : 5 mg, 10 mg et 20 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le lomitapide est un hypolipémiant présentant un mode d'action distinct des autres hypolipémiants actuellement disponibles. Il s'agit d'un inhibiteur sélectif de la protéine microsomale de transfert des triglycérides. L'inhibition de cette protéine interfère notamment dans la synthèse hépatique des lipoprotéines de très basse densité (VLDL), entraînant une réduction des concentrations circulantes de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) dans le sang. Le lomitapide est indiqué « comme traitement d'appoint à un régime alimentaire faible en graisses et à d'autres médicaments hypolipémiants, avec ou sans aphérese des LDL, pour réduire le cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-C) chez les patients adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) ». Plusieurs médicaments utilisés pour abaisser le taux de cholestérol sont inscrits sur les listes de médicaments. Parmi ceux-ci, on compte notamment des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines), des fibrates et des agents séquestrants de l'acide biliaire. De plus, l'ézétimibe (Ezetrol^{MC}) est inscrit à la section des médicaments d'exception pour le traitement de l'hypercholestérolémie, selon certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation de Juxtapid^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

L'hypercholestérolémie familiale est une dyslipidémie héréditaire qui se caractérise par une élévation isolée de la concentration de C-LDL dans le sang. La forme homozygote est une maladie génétique rare beaucoup plus grave que la forme hétérozygote. La prévalence de l'homozygote des mutations du gène du récepteur des LDL est de 1 sur 1 million dans le monde. Au Québec, la prévalence est de 1 sur 275 000. Les personnes atteintes d'HFHo présentent un risque accru de développer une athérosclérose prématurée et des manifestations cardiovasculaires, et ce, à un jeune âge puisqu'elles sont exposées à des concentrations sanguines de C-LDL élevées dès la naissance. Des interventions telles qu'un pontage coronarien, une angioplastie coronaire, une endoprothèse coronaire et un remplacement valvulaire aortique sont souvent requis avant l'âge adulte.

La diète et les médicaments hypolipémiants sont la pierre angulaire du traitement de cette maladie. Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase administrés à haute dose sont utilisés en première intention de traitement. En cas de non atteinte des valeurs cibles de C-LDL, un séquestrant de l'acide biliaire, un fibrate et l'ézétimibe seront ajoutés de façon séquentielle selon la réponse. De plus, des aphéreses des LDL peuvent être envisagées surtout chez les patients chez qui le traitement pharmacologique n'a que peu d'effet.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'appréciation de la valeur thérapeutique du lomitapide repose sur une étude ouverte non comparative de phase III (Cuchel 2013). Cet essai a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du lomitapide en association avec d'autres médicaments hypolipémiants, avec ou sans aphérèse des LDL, chez 29 adultes atteints d'HFHo. Vingt-sept patients présentaient des antécédents de maladie cardiovasculaire. La dose initiale du lomitapide a été de 5 mg par jour pendant 2 semaines puis elle a été augmentée graduellement toutes les 4 semaines selon la tolérance du patient, jusqu'à une dose maximale de 60 mg par jour. Aucune modification des traitements hypolipémiants n'était permise pendant les 26 premières semaines (phase d'efficacité). Par la suite, un ajustement des traitements hypolipémiants incluant l'aphérèse des LDL pouvait se faire à la discrétion des cliniciens, et ce, jusqu'à la semaine 78 (suivi de la tolérance). L'objectif principal d'évaluation est le pourcentage de réduction des valeurs de C-LDL sanguin à la semaine 26 comparativement à celles à l'entrée dans l'étude. Les principaux résultats obtenus selon l'analyse en intention de traiter sont présentés au tableau suivant.

Effacité du lomitapide sur le profil lipidique de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote traités avec une thérapie hypolipémiante optimale (Cuchel 2013)

Paramètre d'évaluation (pourcentage de réduction comparativement aux taux sanguins initiaux)	Semaine 26 (n = 23)	Semaine 56 (n = 23)	Semaine 78 (n = 23)
C-LDL	50 % p < 0,0001	39 % p < 0,0001	35 % p = 0,0001
Triglycérides	45 % p < 0,0001	29 % p = 0,0157	31 % p = 0,0368
Cholestérol total	46 % p < 0,0001	39 % p < 0,0001	35 % p < 0,0001
ApoB	49 % p < 0,0001	45 % p < 0,0001	43 % p < 0,0001

C-LDL : Cholestérol des lipoprotéines de basse densité

ApoB : Apoprotéine B

En raison du devis ouvert et non comparatif de cette étude, ainsi que du petit nombre de sujets évalués, le niveau de preuve est jugé faible. Les résultats montrent que le lomitapide diminue de façon importante les concentrations sanguines de C-LDL et des autres paramètres du profil lipidique global après 26 semaines, lorsque associé à des traitements hypolipémiants optimaux. Notons que la concentration sanguine initiale moyenne de C-LDL chez les patients est de 8,7 mmol/l. Des concentrations de C-LDL inférieures à 2,6 mmol/l et à 1,8 mmol/l sont observées à la 26^e semaine chez 8 patients et un patient, respectivement. Aucune information n'est rapportée selon laquelle ces dernières concentrations se sont maintenues jusqu'à la 78^e semaine. On note par ailleurs que le pourcentage de réduction du C-LDL et celui des autres paramètres d'évaluation tendent à décroître avec le temps. Puisque des modifications aux autres traitements hypolipémiants étaient possibles à partir de la 26^e semaine, il ne peut être conclu avec certitude que cette tendance est liée à une perte d'efficacité du lomitapide. La signification clinique de la réduction de C-LDL chez cette population est difficilement appréciable car on ne sait pas si cette baisse complémentaire se traduit par des bénéfices sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires, ainsi que sur la qualité de vie, puisque cela n'est pas documenté. Des données sur ces derniers paramètres sont souhaitables afin de bien évaluer les bénéfices cliniques chez une clientèle présentant déjà dans une grande proportion des antécédents de maladie cardiovasculaire. Bien que l'HFHo soit une maladie rare, l'INESSS

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

est d'avis qu'une étude d'une durée relativement courte ayant pour but d'évaluer l'effet du lomitapide sur les événements cardiovasculaires pourrait être possible en raison de leur incidence élevée chez la population à l'étude.

Les effets indésirables les plus fréquents sont de nature gastro-intestinale, d'intensité légère à modérée, comme : de la diarrhée (79 %), des nausées (66 %), de la dyspepsie (38 %) et des vomissements (35 %). Ils sont survenus plus fréquemment pendant la phase d'augmentation de doses. Une élévation de la concentration des aminotransférases au-delà de 3 fois à 5 fois la normale et une accumulation de graisse hépatique (stéatose) ont également été observées. L'effet clinique à long terme d'une accumulation de graisse au niveau du foie ainsi que la réversibilité des séquelles potentielles ne sont pas connus.

Besoin de santé

L'objectif de traitement chez les patients atteints d'HFHo est d'abaisser les concentrations de C-LDL dans le sang à des valeurs cibles reconnues pour réduire la fréquence et la gravité des accidents cardiovasculaires et pour diminuer la mortalité. Malgré les options de traitement actuelles, les valeurs cibles de C-LDL ne peuvent être atteintes chez tous les patients. L'ajout du lomitapide à la thérapie optimisée pourrait donc permettre à ces derniers de diminuer davantage les concentrations sanguines de C-LDL. Toutefois, l'effet de cette diminution sur le risque d'événements cardiovasculaires ne peut actuellement être quantifié avec la documentation scientifique disponible. De plus, l'effet d'un traitement avec le lomitapide sur la qualité de vie des patients n'est pas documenté.

En conclusion, les données disponibles montrent que le lomitapide améliore les concentrations de C-LDL dans le sang chez les patients atteints d'HFHo traités avec une thérapie hypolipémiante optimisée. Cependant, les bénéfices cliniques sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires ainsi que sur la qualité de vie restent à démontrer chez une clientèle présentant déjà dans une grande majorité des cas des antécédents cardiovasculaires. De plus, les risques à long terme de l'accumulation des graisses hépatiques demeurent inconnus et préoccupants. Bien que l'INESSS soit interpellé par le contexte particulier qui entoure l'évaluation de médicaments pour le traitement de maladies rares, la qualité de la preuve disponible ainsi que l'innocuité ne permettent pas de reconnaître la valeur thérapeutique du lomitapide pour le traitement de l'HFHo.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Juxtapid^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H et coll.** Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013;381(9860):1055-66.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

LOLO^{MC} – Contraception

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Lolo

Dénomination commune : Éthinylestradiol / noréthindrone (acétate de) - éthinylestradiol

Fabricant : Actavis

Forme : Comprimé

Teneur : 0,01 mg – 1 mg (24 co.) / 0,01 mg (2 co.)

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Lolo^{MC} est un contraceptif oral combiné comprenant 0,01 mg d'éthinylestradiol et 1 mg d'acétate de noréthindrone. Il s'agit du premier contraceptif oral dont la dose quotidienne d'éthinylestradiol est aussi faible que 0,01 mg. Il s'administre selon un cycle qui comprend 24 jours de comprimés contenant les 2 ingrédients actifs, suivis de 2 jours de comprimés d'éthinylestradiol uniquement et de 2 jours de comprimés inactifs. Plusieurs contraceptifs oraux sont actuellement inscrits sur les listes de médicaments. Il s'agit de la première évaluation de Lolo^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Une étude clinique de phase III ouverte, multicentrique et non comparative (Archer 2013) a été fournie par le fabricant pour appuyer l'efficacité de Lolo^{MC}. L'étude inclut 1 660 femmes recevant Lolo^{MC} pendant 13 cycles. Les participantes étaient des femmes âgées de 18 ans à 45 ans, sexuellement actives et pouvant devenir enceintes. Le paramètre principal évalué est le taux de grossesses par année chez le groupe de femmes âgées de 18 ans à 35 ans, estimé par l'indice de Pearl (nombre de grossesses par 100 années-femmes). Les épisodes de saignements au cours du cycle, l'innocuité et la tolérabilité constituent des paramètres d'évaluation secondaires. Les principaux résultats de l'étude se présentent comme suit :

- L'indice de Pearl calculé chez le groupe de femmes âgées de 18 ans à 35 ans sur la base de 12 266 cycles évaluables est de 2,6.
- La proportion de femmes âgées de 18 ans à 45 ans chez qui des épisodes de saignements sont survenus entre les menstruations, est passée de 52,7 % lors du 2^e cycle à 36,4 % lors du 13^e cycle de traitement. Ces saignements étaient d'une durée de 3,2 jours en moyenne au cours du cycle 2 et de 1,8 jours au cours du cycle 13.
- Les effets indésirables imputables au contraceptif oral chez l'ensemble de la population étaient d'intensité faible à modérée. Les plus fréquents incluaient des métrorragies, une irrégularité des menstruations, des céphalées et des troubles de l'humeur.

Cette étude est de qualité méthodologique adéquate. Cependant, la Food and Drug Administration (FDA) et Santé Canada ont révisé les résultats de l'étude afin d'inclure plusieurs grossesses qui avaient été écartées des calculs. L'indice de Pearl ainsi obtenu chez les femmes âgées de 18 ans à 35 ans est de 2,92. L'indice de Pearl, jugé élevé, est supérieur à celui des autres contraceptifs oraux inscrits sur les listes de médicaments. De plus, bien qu'il soit généralement admis que la réduction de la dose d'éthinylestradiol a des conséquences positives sur l'innocuité et la tolérabilité, l'absence de données comparatives ne permet pas d'apprécier si de tels bénéfices peuvent être attribuables à Lolo^{MC}.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

En conséquence, en raison d'un indice de Pearl jugé élevé et de l'absence de démonstration de bénéfices potentiels sur l'innocuité et la tolérabilité en lien avec la teneur moindre en éthinylestradiol, l'INESSS est d'avis que Lolo^{MC} ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Lolo^{MC} sur les listes de médicaments car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Archer DF, Nakajima ST, Sawyer AT et coll.** Norethindrone acetate 1.0 milligram and ethinyl estradiol 10 micrograms as an ultra low-dose oral contraceptive. *Obstet Gynecol.* 2013;122 (3):601-7.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

4.2 RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS

ACTONEL DR^{MC} – Ostéoporose postménopausique

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Actonel DR

Dénomination commune : Risédronate sodique

Fabricant : Actavis

Forme : Comprimé entérique

Teneur : 35 mg

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le risédronate est un régulateur du métabolisme osseux de la classe des bisphosphonates. Actonel DR^{MC} est une formulation entérique du risédronate pour une administration hebdomadaire conçue pour être prise avec aliments. Il est indiqué « pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées ». Le risédronate à libération immédiate (Actonel^{MC} et versions génériques) est inscrit aux listes de médicaments à raison d'une administration quotidienne à la teneur de 5 mg ou hebdomadaire à la teneur de 35 mg. Ces comprimés à libération immédiate doivent être pris à jeun, afin d'optimiser leur absorption. Il s'agit de la deuxième évaluation d'Actonel DR^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Février 2013 [Avis de refus](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique d'Actonel DR^{MC} a déjà été reconnue. Son efficacité et son innocuité sont appuyées par les résultats de l'essai de McClung (2012). Les résultats démontrent que l'efficacité d'Actonel DR^{MC} est non inférieure à celle d'une prise quotidienne de risédronate 5 mg, administré 30 minutes avant le déjeuner, pour augmenter la densité minérale osseuse (DMO) à la colonne lombaire. Quant à l'efficacité du risédronate sur la prévention des fractures vertébrales et non vertébrales, elle est déjà bien documentée dans les écrits scientifiques. C'est pourquoi les experts sont d'avis que ce bénéfice peut être extrapolé à Actonel DR^{MC}. L'usage d'un bisphosphonate par voie orale pouvant être pris au déjeuner peut constituer une option intéressante pour les personnes qui ont de la difficulté à demeurer à jeun, au moins 30 minutes après la prise du médicament. Toutefois, les patients ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après avoir pris l'un ou l'autre de ces médicaments. L'ensemble des données ne permettait pas de reconnaître à Actonel DR^{MC} un bénéfice clinique additionnel.

Dans les présents travaux, une prolongation de l'étude de McClung (2013) à 2 ans semble démontrer qu'Actonel DR^{MC} augmente la DMO à la colonne lombaire comparativement au risédronate 5 mg. Toutefois, cette différence est non cliniquement significative. Par conséquent, les résultats de cette étude confirment la non-infériorité d'Actonel DR^{MC} par rapport au risédronate 5 mg à 2 ans. Il est à noter que lorsque Actonel DR^{MC} est pris sans aliments,

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

l'incidence des effets indésirables digestifs hauts augmente. La prise d'aliments avec Actonel DR^{MC} est donc importante. Actonel DR^{MC} pourrait combler un besoin clinique pour les personnes qui ont de la difficulté à demeurer à jeun pendant 30 minutes après la prise de risédronate. En conclusion, l'INESSS est d'avis qu'Actonel DR^{MC} satisfait toujours au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées. Cependant, les données présentées ne permettent pas de lui reconnaître un bénéfice clinique additionnel.

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

Le coût annuel d'un traitement avec Actonel DR^{MC} 35 mg est maintenant de ■■■ \$. Ce coût est inférieur à celui du risédronate 5 mg (Actonel^{MC} et versions génériques), pris quotidiennement, qui est de 383 \$. Toutefois, il est supérieur à celui du risédronate 35 mg (Actonel^{MC} et versions génériques), pris hebdomadairement, qui est de 126 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée comparant Actonel DR^{MC} aux différents bisphosphonates oraux inscrits sur les listes de médicaments. L'INESSS a privilégié la comparaison d'Actonel DR^{MC} au risédronate 35 mg. En effet, lors de l'évaluation précédente, le risédronate 35 mg avait été considéré comme le principal comparateur, car il s'agit du même agent actif et le risédronate 5 mg n'est pratiquement plus utilisé. De plus, l'efficacité d'Actonel DR^{MC} avait été reconnue semblable à celle du risédronate 35 mg. Malgré la baisse de prix proposée pour Actonel DR^{MC}, son coût de traitement annuel est toujours plus élevé que celui du risédronate 35 mg. Comme les données cliniques ne permettent pas de lui reconnaître un bénéfice additionnel, son coût annuel plus élevé n'est pas justifié. Ainsi, Actonel DR^{MC} ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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)

La biodisponibilité de tous les bisphosphonates est faible par voie orale, c'est pourquoi ils doivent être pris à jeun avec de l'eau. Or, cette consigne n'est pas toujours facile à respecter. En effet, une enquête américaine (Ettinger 1998) a révélé qu'environ la moitié des répondants avaient mangé, sur une base occasionnelle ou régulière, au cours des 30 minutes suivant la prise du bisphosphonate. Toutefois, les sujets de cette étude consommaient un bisphosphonate quotidiennement et non sur une base hebdomadaire. Or, la consommation hebdomadaire plutôt que quotidienne amenuise l'inconvénient de l'ingestion à jeun (Pazianas 2013). Le respect de la prise à jeun n'est pas la seule variable qui affecte l'adhésion au traitement. Le niveau socio-économique, la perception par le patient des conséquences de l'ostéoporose ainsi qu'un suivi étroit de la part des professionnels de la santé font partie des variables qui influencent le plus l'adhésion au traitement (Silverman 2008). Il importe de mentionner qu'indépendamment de la formulation utilisée, il demeure essentiel de respecter la consigne de ne pas s'allonger dans les 30 minutes suivant la prise du risédronate.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- La valeur thérapeutique d'Actonel DR^{MC} a déjà été reconnue. En effet, Actonel DR^{MC} 35 mg administré hebdomadairement au déjeuner est d'efficacité semblable au risédronate 5 mg

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

administré quotidiennement 30 minutes avant le déjeuner, pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique.

- L'usage d'un bisphosphonate par voie orale pouvant être pris au déjeuner est une option intéressante pour les personnes qui ont de la difficulté à demeurer à jeun après la prise du médicament. Par contre, les données ne permettent pas de lui reconnaître un bénéfice clinique additionnel.
- Le coût de traitement d'Actonel DR^{MC} est supérieur à celui du risédronate 35 mg. La différence de coût n'est pas justifiée par un bénéfice clinique additionnel.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Actonel DR^{MC} sur les listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ettinger B, Pressman A, Schein J, et coll.** Alendronate Use Among 812 Women: Prevalence of Gastrointestinal Complaints, Noncompliance with Patient Instructions, and Discontinuation. *J Managed Care Pharm.* 1998; 4(5): 488-92.
- **McClung MR, Balske A, Burgio DE, et coll.** Treatment of postmenopausal osteoporosis with delayed-release risédronate 35 mg weekly for 2 years. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):301-10.
- **McClung MR, Miller PD, Brown JP, et coll.** Efficacy and safety of a novel delayed-release risédronate 35 mg once-a-week tablet. *Osteoporos Int.* 2012;23(1):267-76.
- **Pazianas M, Abrahamsen B, Ferrari S, et coll.** Eliminating the need for fasting with oral administration of bisphosphonates. *Ther Clin Risk Manag.* 2013;9:395-402.
- **Silverman SL, Gold DT.** Compliance and persistence with osteoporosis therapies. *Curr Rheumatol Rep.* 2008;10(2):118-22.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

CLINDAMYCIN IV INFUSION^{MC} – Infections

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Clindamycin IV Infusion

Dénomination commune : Clindamycine (phosphate de)

Fabricant : Sandoz

Forme : Solution pour perfusion I.V.

Teneurs : 12 mg/ml (50 ml) et 18 mg/ml (50 ml)

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Clindamycin IV Infusion^{MC} est une solution pour administration par voie intraveineuse de phosphate de clindamycine dans une solution de dextrose 5 %, présentée sous forme de mini-sacs prêts à utiliser. La clindamycine est un lincosamide indiqué pour le traitement d'infections graves. Des solutions pour injection de phosphate de clindamycine en fiole figurent aux listes. Il s'agit de la première évaluation de Clindamycin IV Infusion^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour une inscription à la *Liste de médicaments – Établissements* seulement.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de la clindamycine par voie parentérale a déjà été reconnue par l'INESSS.

Pertinence de la présentation en mini-sacs

Des solutions pour injection de clindamycine à une concentration de 150 mg/ml sont inscrites aux listes en fioles de divers formats. Ces solutions doivent être diluées avant administration par voie intraveineuse en utilisant différents dispositifs d'administration. L'utilisation de Clindamycin IV Infusion^{MC} entraîne des avantages par rapport à l'utilisation des fioles :

- précision des doses;
- réduction des manipulations et donc du risque potentiel de contamination bactérienne et de blessures accidentelles par piqûres d'aiguille;
- prolongation de la durée de stabilité comparativement aux mini-sacs de clindamycine préparés au département de pharmacie sous hotte stérile.

Pertinence des teneurs

Le fabricant soumet 2 teneurs : 12 mg/ml (600 mg/50 ml) et 18 mg/ml (900 mg/50 ml). Les doses usuelles varient de 600 mg à 900 mg à des intervalles de 6 heures à 12 heures selon la gravité de l'infection et la condition du patient. L'INESSS est d'avis que les 2 teneurs soumises par le fabricant sont adaptées au traitement des infections bactériennes par la clindamycine injectable.

En conclusion, compte tenu de ce qui précède, l'INESSS est d'avis que Clindamycin IV Infusion^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

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

Le prix des mini-sacs de 50 ml de solution de Clindamycin IV Infusion^{MC} est de 18,62 \$ pour la teneur de 12 mg/ml (600 mg/50 ml) et de 25,93 \$ pour celle de 18 mg/ml (900 mg/50 ml).

Du point de vue pharmacoéconomique, l'INESSS compare le coût par mini-sac de clindamycine du nouveau produit par rapport à celui obtenu avec les autres formulations faisant l'objet de contrats d'achats avec les hôpitaux du Québec. La comparaison tient compte du coût des fioles de la solution de clindamycine et de celui des mini-sacs de Dextrose 5 %^{MC} en format de 50 ml. Les coûts pour les produits actuellement inscrits correspondent à 3,50 \$ pour la teneur de 12 mg/ml (600 mg/50 ml) et à 4,68 \$ pour la teneur de 18 mg/ml (900 mg/50 ml).

Ainsi, le coût des mini-sacs Clindamycin IV Infusion^{MC} est plus élevé que celui des produits qui sont actuellement en contrat d'achats, transférés dans des mini-sacs. L'INESSS juge donc que le produit de Sandoz ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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)

L'administration du phosphate de clindamycine en mini-sac permet de réduire le temps alloué à la dilution. De ce fait, les ressources humaines hospitalières seraient employées de manière plus efficace. L'utilisation des mini-sacs prêts à utiliser apporte certains avantages, mais ceux-ci ne justifient pas son coût plus élevé par rapport à celui des fioles qui sont inscrites aux listes et qui sont transférées dans des mini-sacs de Dextrose 5 %^{MC}. La norme 2014.01 de l'Ordre des pharmaciens du Québec concernant la préparation de produits stériles non dangereux en pharmacie a été prise en compte.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- La valeur thérapeutique de la clindamycine par voie parentérale a déjà été reconnue.
- Les teneurs de 12 mg/ml (600 mg/50 ml) et 18 mg/ml (900 mg/50 ml) sont adaptées au traitement des infections bactériennes.
- Les mini-sacs prêts à utiliser procurent des avantages en réduisant les manipulations.
- Le coût des mini-sacs de Clindamycin IV Infusion^{MC} est plus élevé que celui des produits actuellement en contrat d'achats et transférés dans des mini-sacs.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Clindamycin IV Infusion^{MC} sur la *Liste de médicaments – Établissements*.

Note : Des 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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

JAMP-PYRANTEL PAMOATE SUSPENSION^{MC} – Oxyurose

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Jamp-Pyrantel Pamoate Suspension

Dénomination commune : Pyrantel (pamoate de)

Fabricant : Jamp

Forme : Suspension orale

Teneur : 50 mg/ml (30 ml)

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le pyrantel est un anthelminthique indiqué « pour le traitement de l'infestation par les oxyures (oxyurose, entérobiase) ». Il exerce son action par blocage neuromusculaire qui provoque la paralysie et la mort des parasites intestinaux. Le pyrantel sous forme de comprimés ainsi que le mébendazole (Vermox^{MC}), un autre médicament utilisé pour cette indication, figurent sur les listes de médicaments. Il s'agit de la première évaluation de Jamp-Pyrantel Pamoate Suspension^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du pyrantel a déjà été reconnue car son efficacité et son innocuité ont été jugées comparables à celles du mébendazole. Lors de l'évaluation des comprimés de pyrantel, il a été souligné que le pyrantel répond à un besoin médical, soit le traitement de l'infestation par les oxyures chez les enfants âgés de 12 mois à 24 mois. En effet, il n'existe pas de données documentant l'innocuité du mébendazole chez ce groupe d'âge contrairement au pyrantel. Cependant, le comprimé est une forme pharmaceutique peu adaptée aux enfants. Le traitement des enfants par le pyrantel implique actuellement que les comprimés soient coupés ou écrasés et mélangés avec de la nourriture. La suspension orale vient répondre à un besoin chez la population pédiatrique. En conséquence, Jamp-Pyrantel Pamoate Suspension^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le prix de la suspension orale de pyrantel, pour un format de 30 ml, est de 18 \$. Son coût de traitement, incluant 2 doses, varie de 18 \$ à 36 \$ selon le poids. Bien que le coût par mg de pyrantel contenu dans la suspension soit identique à celui du comprimé, son coût est supérieur à celui du comprimé, qui varie de 3 \$ à 24 \$ selon le poids. En effet, l'usage de la suspension orale pourrait entraîner des pertes en médicament. Le coût de traitement avec le mébendazole est de 6 \$. Ces produits s'administrent en 2 doses : l'une lors de l'apparition des symptômes et l'autre après 2 semaines (pyrantel et mébendazole) ou 4 semaines (mébendazole).

Du point de vue pharmacoéconomique, l'efficacité et l'innocuité de la suspension orale de pyrantel sont semblables à celles des comprimés de pyrantel et de mébendazole. En raison des pertes en médicaments, le coût d'usage de la suspension orale est beaucoup plus élevé que celui du comprimé de pyrantel et que celui du mébendazole. Plus spécifiquement, chez les enfants âgés de moins de 10 ans, soit la population principalement visée par la suspension orale de pyrantel, la différence de coût par rapport au comprimé de pyrantel est de 12 \$ à 15 \$

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

pour les 2 doses, ce qui correspond à un accroissement de coût de 200 % à 500 %. Pour les enfants de 2 ans à 9 ans, la suspension orale de pyrantel est 200 % plus coûteuse que le mébendazole. Ainsi, elle ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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)

Bien que la suspension orale de pyrantel permette d'éviter l'écrasement des comprimés et le besoin de les mélanger à de la nourriture pour traiter les jeunes enfants, cet avantage ne justifie pas la différence de coûts importante par rapport aux comprimés.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- Le pyrantel est un traitement efficace de l'infestation par les oxyures.
- Pour une efficacité semblable à celle des comprimés de pyrantel et de mébendazole, la suspension orale de pyrantel est beaucoup plus coûteuse que ses comparateurs.
- Les comprimés de pyrantel écrasés et administrés aux jeunes enfants constituent une option de traitement efficace, sécuritaire et beaucoup plus économique que la suspension orale de pyrantel.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Jamp-Pyrantel Pamoate Suspension^{MC} sur les listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Anthelmintic Study Group on Enterobiasis.** A comparative evaluation of mebendazole, piperazine and pyrantel in threadworm infection. *Indian Pediatr.* 1984; 21 (8):623-8.
- **Sarmah HC.** A randomized controlled trial of pyrantel and mebendazole in children with enterobiasis and concomitant ascariasis. *Indian Pediatr.* 1988; 25(6):544-7.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

PRECEDEX^{MC} – Sédation aux soins intensifs

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Precedex
Dénomination commune : Dexmédétomidine
Fabricant : Hospira
Forme : Solution injectable intraveineuse
Teneur : 100 mcg/ml

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La dexmédétomidine est un agoniste spécifique et sélectif des récepteurs alpha-2-adrénergiques centraux lui conférant des propriétés sédatives et anxiolytiques. Elle est indiquée, notamment « pour la sédation de patients initialement intubés et sous ventilation mécanique, pendant un traitement qui leur est administré à l'unité des soins intensifs. La perfusion de Precedex^{MC} ne devrait généralement pas être poursuivie au-delà de 24 heures ».

L'obtention d'un niveau de sédation adéquat est un élément primordial en soins intensifs. L'agitation et le délirium compliquent souvent le traitement des sujets sous sédation. Les agents sédatifs injectables utilisés et inscrits à la *Liste de médicaments – Établissements* comprennent des benzodiazépines ainsi que le propofol (Diprivan^{MC}). À ceux-ci s'ajoutent parfois des opiacés pour le contrôle de la douleur ainsi que des antipsychotiques. Il s'agit de la troisième évaluation de la dexmédétomidine par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour cette indication.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2011
Février 2013 [Avis de refus](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors des évaluations précédentes, la valeur thérapeutique de la dexmédétomidine a été reconnue pour la sédation postopératoire à l'unité des soins intensifs, chez les adultes initialement intubés et sous ventilation mécanique. Cette décision est basée sur des essais à répartition aléatoire, multicentriques et contrôlés à double insu (Pandharipande 2007, Riker 2009, Shehabi 2009, Jakob 2012) ainsi que sur une méta-analyse (Tan 2010). L'analyse de ces données a permis de conclure que la sédation avec la dexmédétomidine est comparable à celle observée avec d'autres agents sédatifs. Toutefois, la dexmédétomidine ne semble pas démontrer d'avantage sur la durée de la ventilation mécanique et la durée de l'hospitalisation aux soins intensifs. En effet, même si certains résultats montrent un bénéfice sur la ventilation mécanique, il ne se traduit pas par une réduction de la durée de séjour aux soins intensifs et de la durée d'hospitalisation. Ce qui laisse croire à une évaluation inadéquate de la durée de ventilation mécanique dans ces études. Finalement, la méthodologie des études ne permettait pas de conclure quant à l'effet sur le délirium.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Dans les présents travaux, l'étude de Maldonado (2009), les méta-analyses de Lin (2012), de Pasin (2013) et de Xia (2013) ainsi que le Rapport d'examen rapide de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS 2014) sur la dexmédétomidine ont été retenus pour soutenir l'évaluation du rapport entre le coût et l'efficacité.

L'étude de Maldonado est un essai à répartition aléatoire, prospectif à devis ouvert. Elle a pour objectif d'évaluer l'incidence de délirium lors de l'utilisation d'une sédation postopératoire chez des adultes ayant subi une chirurgie cardiaque. Les 118 adultes ont été répartis pour recevoir de la dexmédétomidine, du midazolam ou du propofol, en perfusion intraveineuse continue. Le diagnostic d'un délirium a été réalisé par un neuropsychiatre sur la base des critères diagnostiques du DSM-IV-TR. Les résultats obtenus selon l'analyse en intention de traiter montrent que les sujets recevant la dexmédétomidine présentent une incidence de délirium plus faible que ceux recevant le midazolam (10 % contre 44 %; $p = 0,002$) ainsi que ceux sous le propofol (10 % contre 44 %; $p = 0,001$). Cette étude présente certaines limites, notamment une utilisation de critères diagnostiques non usuels pour l'évaluation du délirium dans ces conditions, une absence de critères bien définis pour l'arrêt de la ventilation mécanique et un haut taux d'abandons (24 %). Ces limites ainsi que le niveau de preuve de cet essai (devis ouvert et faible nombre de sujets) constituent des sources d'incertitude sur la validité des résultats. De plus, les bénéfices sur l'incidence de délirium avec la dexmédétomidine sont contradictoires avec ceux de la méta-analyse de Tan, analysée lors de la première évaluation. Cette dernière rapporte des résultats comparables sur ce paramètre entre la dexmédétomidine et le placebo ou un sédatif alternatif comme le midazolam ou le propofol.

Les méta-analyses de Lin, de Pasin et de Xia portent sur des études ayant pour but de déterminer les bénéfices cliniques de la dexmédétomidine comparativement à un sédatif alternatif ou à un placebo. La méta-analyse de Lin inclut 3 essais cliniques contrôlés à répartition aléatoire et 8 études de cohortes rétrospectives ou prospectives réalisées dans un contexte post-opératoire de chirurgie cardiaque. Celles de Pasin et de Xia regroupent pour leur part 27 études et 10 études, respectivement. Toutes ces études sont des essais contrôlés à répartition aléatoire tenues chez des sujets sous ventilation mécanique hospitalisés en soins intensifs pour diverses situations cliniques, incluant des procédures chirurgicales et de la sédation consciente. Notons que plusieurs études sont communes à ces méta-analyses. Les résultats sur les paramètres pouvant présenter une importance dans l'évaluation de l'efficacité comparative sont les suivants.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principaux résultats des méta-analyses de Lin (2012), de Pasin (2013) et de Xia (2013)

Paramètre d'évaluation DEX par rapport aux comparateurs	Lin DEX c. autres agents sédatifs	Pasin DEX c. autres agents sédatifs ou placebo	Xia DEX c. propofol
Différence moyenne de la durée de séjour en soins intensifs (IC95 %)	-3,44 jours (-11,40 à 4,52) p = 0,40	-0,48 jour ^a (-0,78 à -0,18) p = 0,002	-0,81 jour (-1,48 à -0,15) p = 0,017
Différence moyenne de la durée de la ventilation mécanique (IC95 %)	-2,70 heures (-5,05 à -0,35) p = 0,02	-0,39 heure ^a (-0,66 à -0,11) p = 0,005	0,53 heure (-2,66 à -3,72) p = 0,744
Prévalence de délirium (Risque relatif) (IC95 %)	0,36 (0,21 à 0,64) p = 0,0004	s.o.	0,40 (0,22 à 0,74) p = 0,0003

a Différence de moyennes normalisées

DEX : Dexmédétomidine

c. contre

s.o. Sans objet

Bien que ces méta-analyses incluent plusieurs analyses de sensibilité sur certains paramètres présentant des résultats apparemment discordants, plusieurs sources d'hétérogénéité ayant une influence importante sur les résultats n'ont pas été considérées. Ces dernières sont essentiellement les différentes conditions médicales des sujets et les co-interventions associées à la sédation chez les patients intubés, comme l'utilisation d'analgésiques narcotiques ou de benzodiazépines. Elles ont pu également influencer les résultats cliniques tels que la durée de séjour en soins intensifs et la durée de la ventilation mécanique. De plus, on note des différences importantes sur les devis des études, les comparateurs, les protocoles de sédation, la durée du suivi et l'évaluation de la sédation et du délirium. Finalement, l'inclusion d'études portant sur une population ayant subi une chirurgie cardiaque limite la validité externe des résultats chez des patients sous ventilation mécanique dans un contexte de soins intensifs. Toutes ces limites font en sorte que les résultats de ces méta-analyses doivent être interprétés avec prudence.

Par ailleurs, les mêmes constats peuvent être émis concernant les résultats du rapport d'examen rapide de l'ACMTS sur l'utilisation de la dexmédétomidine dans un contexte de soins intensifs. Ce rapport regroupe 4 méta-analyses, dont celles de Lin et de Xia, une revue systématique ainsi que 5 études contrôlées à répartition aléatoire.

En conclusion, la valeur thérapeutique de la dexmédétomidine est toujours reconnue pour la sédation à l'unité des soins intensifs, chez les adultes initialement intubés et sous ventilation mécanique. À la lumière des données évaluées à ce jour, l'INESSS n'est pas en mesure de confirmer que la dexmédétomidine présente des bénéfices cliniques supérieurs aux autres agents sédatifs comme le midazolam et le propofol sur la durée de séjour aux soins intensifs, la durée de la ventilation mécanique et l'incidence de délirium.

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

Le coût de traitement de la dexmédétomidine pour une durée de 24 heures, chez un patient de 70 kg, est de 210 \$, à raison d'une posologie de 0,6 mcg/kg/heure. Le coût quotidien d'une perfusion de midazolam varie de 28 \$ à 66 \$ et celui d'une perfusion de propofol, de 25 \$ à 30 \$.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Du point de vue pharmacoéconomique, l'INESSS n'a pas reconnu l'efficacité de la dexmédétomidine lors des évaluations précédentes sur la base d'analyses coût-conséquences dont les données d'efficacité étaient tirées des études de Riker et de Jakob.

Dans les présents travaux, une mise à jour non publiée d'une analyse coût-conséquences déjà évaluée (Lachaine 2012) est présentée par le fabricant. Cette analyse compare la dexmédétomidine au midazolam, au propofol et à d'autres agents sédatifs ou au placebo, chez des adultes intubés et sous ventilation mécanique pour la sédation aux soins intensifs. L'INESSS est d'avis que l'analyse de type coût-conséquences est adéquate afin d'évaluer l'efficacité de la dexmédétomidine par rapport au midazolam et au propofol dans un contexte de sédation aux soins intensifs. Toutefois, il a réalisé sa propre analyse puisque, tant au regard des données cliniques qu'économiques, certains éléments diffèrent de ceux retenus par le fabricant. La mise en parallèle des 2 analyses est réalisée afin de faciliter leur comparaison.

Données cliniques

Au regard des conséquences cliniques comparativement aux divers comparateurs, le fabricant émet les constats suivants. La dexmédétomidine :

- possède un avantage sur le propofol en matière de réduction de la durée du séjour aux soins intensifs et sur l'incidence de délirium (Xia);
- est désavantagée pour l'incidence d'hypertension et ne se distingue pas quant à la durée de la ventilation mécanique, à la mortalité aux soins intensifs, à l'hypotension et à la bradycardie (Xia);
- est associée, après une chirurgie cardiaque, à une durée de ventilation mécanique plus courte et à un plus faible risque de délirium (Lin);
- ne présente pas, comparativement à un ensemble de sédatifs, de différence de durée du séjour aux soins intensifs et de l'hospitalisation ainsi que de l'utilisation de morphine (Lin).

Pour sa part, l'INESSS a réalisé une comparaison des conséquences cliniques de la dexmédétomidine contre le midazolam et le propofol, soit les 2 agents sédatifs jugés pertinents. Par ailleurs, puisque les conclusions des méta-analyses évaluées (Lin, Tan, Xia) ne peuvent être retenues; l'INESSS dégage les éléments suivants :

- La dexmédétomidine est tout aussi efficace que ses comparateurs pour la sédation à l'unité des soins intensifs, chez les adultes initialement intubés et sous ventilation mécanique.
- Il n'est pas possible de confirmer que la dexmédétomidine présente des bénéfices cliniques supérieurs au midazolam et au propofol sur la durée de séjour aux soins intensifs, sur la durée de la ventilation mécanique ni sur l'incidence de délirium.

Données économiques

Au regard de la composante économique, un horizon temporel de 30 jours est considéré par le fabricant alors que l'INESSS tient compte d'une sédation sur une période de 24 heures. Par ailleurs, une perspective d'un ministère de la santé est retenue, tant pour l'analyse du fabricant que pour celle de l'INESSS. Ainsi, seuls les coûts médicaux directs sont intégrés, coûts documentés à l'aide de différentes sources canadiennes et québécoises.

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 à 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 économiques de l'analyse coût-conséquences : différentiels de coûts de la dexmédétomidine comparativement à ceux de ses comparateurs

Coût considéré	Fabricant		INESSS	
		Midazolam	Midazolam	Propofol
Traitement sédatif		\$	177 \$ ^a	151 \$ à 146 \$ ^a
Traitement d'appoint		\$	0 \$ ^b	0 \$ ^b
Ventilation mécanique		\$ ^c	0 \$ ^d	0 \$
Délirium		\$	0 \$ ^e	0 \$ ^e
Prise en charge des effets indésirables		\$	-23 \$ à 18 \$ ^f	-23 \$ à 18 \$ ^f
Totaux différentiels		\$	154 \$ à 195 \$	128 \$ à 169 \$
Analyse de sensibilité		\$ ^g	177 \$ ^h	151 \$ à 146 \$ ^h

a Coût calculé pour un patient de 70 kg pour 24 heures et tenant compte de la durée de conservation du médicament et des modalités de perfusion. La dose usuelle retenue est de 0,6 mcg/kg/h pour la dexmédétomidine, de 0,1 mg/kg/h pour le midazolam et de 3 mg/kg/h pour le propofol.

b Aucune différence dans l'utilisation de médicament d'appoint n'a été retenue.

c Le coût lié à la ventilation mécanique est calculé par une méthode utilisant le coût quotidien moyen en soins intensifs.

d Alors qu'un coût différentiel avait été retenu par rapport au midazolam lors des évaluations précédentes, à la suite de la prise en considération de l'ensemble des publications, aucun avantage n'est accordé à la dexmédétomidine pour la ventilation mécanique.

e Aucune différence n'est notée pour le délirium à la suite de l'appréciation de l'ensemble des publications évaluées.

f Les résultats sont variables, une incidence plus élevée de la bradycardie est montrée dans certaines études cliniques et une méta-analyse, mais ne l'est pas dans d'autres.

g Lorsque le coût quotidien d'un séjour aux soins intensifs est tiré de l'ICIS, BDCS 2013

h Selon l'hypothèse que le coût de prise en charge des effets indésirables est neutre

Ainsi, [REDACTÉ] le fabricant conclut à [REDACTÉ] avec l'usage de la dexmédétomidine comparativement au midazolam, l'INESSS obtient un bilan de coûts additionnels comparativement au midazolam et au propofol. La différence repose principalement sur le coût de traitement plus élevé avec la dexmédétomidine comparativement à celui de ses comparateurs.

En somme, le bilan des conséquences cliniques et des coûts retenus par l'INESSS conduit à une conclusion semblable aux précédentes. En effet, aucun bénéfice particulier sur les aspects cliniques ne peut justifier la différence de coût entre la dexmédétomidine et le midazolam et le propofol. En conséquence, l'INESSS juge que Precedex^{MC} ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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)

Les objectifs de la sédation sont principalement d'assurer la sécurité du patient ainsi que de faciliter les soins et l'adaptation au ventilateur. Les traitements de référence actuels pour la sédation des patients en soins intensifs reposent sur le midazolam et le propofol. Toutefois, tout comme pour la dexmédétomidine, ils sont rarement administrés seuls puisqu'ils ne permettent pas de contrôler tous les problèmes médicaux comme la douleur. Ainsi, l'association avec des opiacés comme la morphine administrés selon divers protocoles (perfusion, bolus au besoin, etc.) est souvent requise. Il n'y a donc pas d'agent sédatif idéal. De plus, la co-administration de médicaments complexifie l'évaluation de l'effet des agents sédatifs sur l'incidence de délirium,

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

la durée de séjour en soins intensifs et la durée de la ventilation mécanique. Une diminution potentielle du temps de séjour aux soins intensifs entraînerait une meilleure efficacité de la gestion des lits de soins critiques. L'ensemble des résultats ne permet cependant pas d'adhérer à cette conclusion pour la dexmédétomidine.

Bien que l'INESSS soit sensible à ces considérations, il estime qu'ils ne permettent pas de contrebalancer la différence de coût entre la dexmédétomidine et le midazolam ou le propofol.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- La valeur thérapeutique de la dexmédétomidine est toujours reconnue pour la sédation à l'unité des soins intensifs, chez les adultes initialement intubés et sous ventilation mécanique.
- Les données évaluées à ce jour ne permettent pas de confirmer que la dexmédétomidine présente des bénéfices cliniques supérieurs aux agents sédatifs comme le midazolam et le propofol sur la durée de séjour aux soins intensifs, la durée de la ventilation mécanique et l'incidence de délirium.
- La dexmédétomidine présente des coûts de thérapie plus élevés comparativement au midazolam et au propofol. Aucun bénéfice particulier sur les aspects cliniques ne peut justifier ce coût additionnel.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Precedex^{MC} sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour la sédation en soins intensifs.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).** CADTH Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal. Dexmedetomidine for Sedation of Patients in the ICU or PICU: Review of Clinical Effectiveness and Safety. 16 January 2014. [En ligne. Page consultée le 9 juin 2014]: <http://www.cadth.ca/fr/products/rapid-response/publication/4103>.
- **Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et coll.** Dexmedetomidine versus midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation. *JAMA* 2012;307(11):1151-59.
- **Lachaine J, Beauchemin C.** Economic evaluation of dexmedetomidine relative to midazolam for sedation in the intensive care unit. *Can J Hosp Pharm* 2012;65(2):103-10.
- **Lin YY, He B, Chen J, et coll.** Can dexmedetomidine be a safe and efficacious sedative agent in post-cardiac surgery patients? A meta-analysis. *Critical Care* 2012;16(5):R169.
- **Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, et coll.** Dexmedetomidine and the reduction of Postoperative Delirium after cardiac Surgery. *Psychosomatics* 2009;50(3):206-17.
- **Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et coll.** Effects of sedation with dexmedetomidine vs. lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298(22):2644-53.
- **Pasin L, Greco T, Feltracco P, et coll.** Dexmedetomidine as a sedative agent in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8(12):e82913
- **Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et coll.** Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009;301(5):489-99.
- **Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, et coll.** Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2009;111(5):1074-82.
- **Tan JA, Ho KM.** Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010;36(6):926-39.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Sinclair A, Xie X, MMcGregor M.** Surgical aortic valve replacement with the ATS Enable sutureless aortic valve for aortic stenosis. Montreal (Canada): Technology Assessment Unit (TAU) of the McGill University Health Centre (MUHC); Unité d'évaluation des technologies du Centre universitaire de santé McGill; 2013. Report no. 71. 27p. [En ligne. Page consultée le 9 juin 2014]: https://secureweb.mcgill.ca/tau/sites/mcgill.ca.tau/files/muhc_tau_2013_71_suavr_a.pdf.
- **Xia ZQ, Chen SQ, Yao X et coll.** Clinical benefits of dexmedetomidine versus propofol in adult intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of surgical research* 2013;185:833-43.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

REMICADE^{MC} – Colite ulcéreuse

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Remicade

Dénomination commune : Infliximab

Fabricant : Janss. Inc

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneur : 100 mg

Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception – Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'infliximab est un anticorps monoclonal partiellement humanisé qui inhibe l'activité du facteur de nécrose tumorale alpha. Cette cytokine naturelle est impliquée dans le développement de la progression de maladies inflammatoires, infectieuses et auto-immunes. Il est indiqué notamment « pour la réduction des signes et des symptômes de la colite ulcéreuse ainsi que pour l'induction et le maintien de la rémission clinique et de la guérison de la muqueuse, et la réduction ou l'abandon du recours aux corticostéroïdes chez les adultes atteints de colite ulcéreuse modérément à sévèrement active dont la réponse au traitement standard (c.-à-d. aminosalicylate et(ou) corticostéroïde et(ou) immunosuppresseur) n'est pas satisfaisante ». L'infliximab est inscrit sur les listes de médicaments à titre de médicament d'exception pour traiter différentes maladies inflammatoires, dont la maladie de Crohn, selon certaines conditions. Actuellement, aucun agent biologique n'est inscrit sur les listes pour le traitement de la colite ulcéreuse. Cependant, un autre médicament indiqué pour cette condition, l'adalimumab (Humira^{MC}), fait l'objet d'une recommandation dans les présents travaux. Il s'agit de la troisième évaluation de Remicade^{MC} pour le traitement de la colite ulcéreuse par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Février 2007 et 2013 [Avis de refus](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors des évaluations précédentes, l'INESSS a reconnu la valeur thérapeutique de l'infliximab pour le traitement d'adultes atteints de colite ulcéreuse active, d'intensité modérée à grave, lorsque le traitement standard est inefficace, non toléré ou contre-indiqué. Cette appréciation est fondée sur les résultats des études ACT-1 et ACT-2 (Rutgeerts 2005) ainsi que sur ceux de 2 publications dérivées de ces études (Reinisch 2012, Sandborn 2009). Les résultats des études ACT-1 et ACT-2, d'une durée de 52 semaines et de 30 semaines respectivement, ont montré que 2 régimes posologiques d'infliximab (5 mg/kg et 10 mg/kg) sont plus efficaces que le placebo pour induire et maintenir une réponse clinique, une rémission clinique et une guérison de la muqueuse ou pour permettre la diminution ou l'arrêt des corticostéroïdes oraux. De plus, sur la base des données de l'étude de prolongation de Reinisch, certaines personnes peuvent bénéficier d'une rémission ou d'une bonne réponse après 2 années supplémentaires. Quant aux résultats de l'analyse des données groupées des études ACT-1 et ACT-2 (Sandborn), ils indiquent que l'infliximab permet de réduire le nombre d'hospitalisations relatives

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

à la colite ulcéreuse mais ne diminue pas de façon marquée le nombre de colectomies dans les 52 semaines suivant la première perfusion.

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été présentée à l'occasion de cette réévaluation, hormis le manuscrit d'une méta-analyse en réseau non publiée qui compare l'efficacité et l'innocuité de l'infliximab à celles de l'adalimumab et du golimumab pour le traitement de la colite ulcéreuse. L'INESSS a aussi évalué les résultats de 2 autres méta-analyses en réseau (Thorlund 2014, Stidham 2014). L'analyse de Thorlund compare l'efficacité de l'infliximab à celle de l'adalimumab alors que l'analyse de Stidham compare l'infliximab à l'adalimumab et au golimumab. Cependant, les conclusions de ces 3 méta-analyses ne peuvent pas être retenues en raison de la faiblesse de la preuve. En effet, les données d'efficacité de chaque traitement ne proviennent que d'un petit nombre d'études et celles-ci présentent beaucoup d'hétérogénéité, notamment quant au devis et à la population étudiée. L'INESSS estime que les données disponibles sont insuffisantes pour comparer l'efficacité de l'infliximab à celle de l'adalimumab et du golimumab.

Besoin de santé

La colite ulcéreuse est une maladie inflammatoire chronique qui évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. Son traitement a pour objectif de réduire l'inflammation, d'induire et de maintenir une rémission clinique. Les patients atteints de colite ulcéreuse active, d'intensité modérée à grave, peuvent être traités à l'aide de préparations d'acide 5-aminosalicylique, d'immunosuppresseurs ou de corticostéroïdes oraux. Cependant, chez les patients pour qui la thérapie standard ne permet pas d'obtenir une réponse satisfaisante, la colectomie est une avenue curative à considérer. Ainsi, l'ajout de l'infliximab pourrait combler un besoin de santé pour le traitement d'adultes atteints de colite ulcéreuse active, d'intensité modérée à grave, lorsque le traitement standard est inefficace, non toléré ou contre-indiqué. De plus, son utilisation pourrait retarder le recours à une intervention invasive et irréversible qu'est la colectomie.

En conclusion, l'opinion de l'INESSS à l'égard de la valeur thérapeutique de l'infliximab dans cette indication est toujours favorable.

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

Le coût annuel du traitement de la colite ulcéreuse avec l'infliximab, comprenant une phase d'induction à la dose de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6, suivie d'une phase de maintien à la dose de 5 mg/kg toutes les 8 semaines, est de 30 080 \$ pour la première année et de 26 320 \$ pour les années subséquentes chez une personne ayant une masse corporelle de 70 kg. À partir de la 14^e semaine, la dose peut être augmentée à 10 mg/kg toutes les 8 semaines, ce qui correspond à un coût annuel de traitement de 44 180 \$ pour la première année et de 46 060 \$ pour les années subséquentes.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une étude coût-utilité non publiée. Elle a notamment pour but d'évaluer les ratios différentiels de l'infliximab en ajout au traitement standard comparativement à ce dernier seul chez des personnes atteintes de colite ulcéreuse d'intensité modérée à grave, lorsque ce dernier est inefficace, non toléré ou contre-indiqué. Les conclusions de cette analyse ne sont pas retenues pour plusieurs raisons, la principale concernant les intrants cliniques modélisés. De fait :

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 à 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 données d'efficacité proviennent de la méta-analyse en réseau non publiée dont les conclusions ne sont pas retenues.
- Seuls les résultats liés à l'utilisation de la dose de 5 mg/kg sont inclus pour l'infliximab alors que, selon les essais cliniques et la pratique, une certaine proportion de patients utilise la dose de 10 mg/kg.

Parmi les autres considérations, la représentation de l'évolution de la maladie et de sa prise en charge selon la pratique au Québec comporte certaines limites. Parmi celles-ci, on trouve notamment les suivantes :

- La durée des cycles de 3 mois est jugée trop longue. En effet, chez une personne qui vit une rechute de la maladie, la prise en charge par les cliniciens survient en-deçà de cette période.
- La transition entre les états de santé de rémission et de réponse partielle n'est pas modélisée alors que seuls les passages de l'un et de l'autre vers l'état de rechute sont permis. Toutefois, en pratique, une personne peut progressivement perdre sa réponse initiale au traitement : des mesures sont alors prises afin de ralentir cette progression ou de permettre à la personne de retourner dans son état de santé d'origine.
- Le pourcentage annuel de colectomies est jugé trop élevé alors qu'en réalité, cette chirurgie se veut de plus en plus rare, utilisée seulement pour les cas sévères.
- La prise en charge des rechutes varie, en pratique, en fonction de leur gravité : puisque ceci n'a pas été considéré dans le modèle, l'utilisation des soins de santé ainsi que les décisions prises face au traitement médical ne sont pas représentatives de la pratique. De fait, il peut s'ensuivre une optimisation ou une modification des options utilisées ou encore le passage au traitement de secours.

Afin de pouvoir évaluer l'efficacité de l'infliximab, l'INESSS est d'avis que l'étude pharmacoéconomique fournie lors de l'évaluation antérieure (INESSS 2013) est plus appropriée puisqu'elle ne présente pas plusieurs des limites énumérées ci-haut. De plus, puisque les experts consultés jugent que les pourcentages de réponse observés en pratique sont supérieurs à ceux démontrés dans les essais cliniques, une analyse supplémentaire qui prend notamment en compte les données d'utilisation réelle a été demandée au fabricant. Bien que ce dernier ait soumis un scénario additionnel qui considère entre autres l'efficacité et les coûts associés à l'utilisation réelle, les données ont malheureusement été intégrées dans le modèle pharmacoéconomique actuel qui, selon l'INESSS, présente trop de limites méthodologiques.

Ainsi, parmi les scénarios évalués pour estimer l'efficacité de l'infliximab, l'INESSS est toujours d'avis que celui de l'étude pharmacoéconomique fournie lors de l'évaluation antérieure (INESSS 2013) est davantage adéquat. L'analyse précédente, basée sur un modèle de Markov qui porte sur un horizon temporel de 5 ans, avait pour but d'estimer le ratio coût-utilité différentiel de l'infliximab en ajout au traitement standard comparativement à ce dernier seul chez des personnes atteintes de colite ulcéreuse d'intensité modérée à grave pour qui ce dernier est inefficace, non toléré ou contre-indiqué. Les résultats des analyses réalisées par l'INESSS montrent que les ratios sont au-delà des valeurs habituellement jugées acceptables, étant de 111 146 \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité selon la perspective sociétale et de 131 710 \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité selon celle d'un ministère de la santé. Advenant l'incorporation des données d'utilisation réelle, c'est-à-dire où la dose est optimisée à 10 mg/kg chez les sujets qui perdent leur réponse initiale, les ratios pourraient vraisemblablement être inférieurs; l'ampleur n'est toutefois pas estimable dans le

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

contexte actuel. En conséquence, l'infliximab ne satisfait toujours pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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)

Certaines conséquences de la colite ulcéreuse sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé ne peuvent être complètement prises en compte ou traduites dans l'étude pharmacoéconomique.

Manifestations extra-intestinales

En plus des symptômes intestinaux, plusieurs patients atteints de colite ulcéreuse peuvent présenter des manifestations extra-intestinales, telles des arthropathies périphériques, une sacro-iliite, de la spondylarthrite ankylosante, de l'érythème noueux et du *pyoderma gangrenosum*. L'apparition de certains de ces problèmes corrèle avec la présence d'activité inflammatoire de la maladie. En contrant l'inflammation intestinale, l'infliximab pourrait entraîner la disparition ou permettre un meilleur contrôle de manifestations extra-intestinales parfois très invalidantes et ainsi atténuer leurs répercussions sur la qualité de vie ou sur la productivité du patient.

Conséquences de l'usage des corticostéroïdes oraux

Malgré l'optimisation du traitement standard, il est possible que la maladie demeure active et que le sevrage des corticostéroïdes soit impossible. Il est connu que leur usage, particulièrement s'ils sont prescrits à fortes doses ou pendant longtemps, s'accompagne d'effets indésirables et de complications. Parmi les plus sérieux figurent la diminution de la tolérance au glucose, l'athérosclérose, l'ostéoporose ainsi que la survenue de fractures. Dans les études ACT-1 et ACT-2, il a été démontré que l'infliximab permet une rémission accompagnée d'un arrêt des corticostéroïdes oraux chez plus de sujets que le placebo. Or, l'INESSS juge que l'arrêt des corticostéroïdes est un objectif important.

Réduction du risque de cancer du côlon

Il est connu que les personnes atteintes de colite ulcéreuse sont plus à risque de développer un cancer du côlon. Plus précisément, Rutter (2004) rapporte qu'il y a une forte corrélation entre un degré élevé d'inflammation de la muqueuse détectée à l'évaluation endoscopique ou histologique et le risque de cancer du côlon. Dans les études ACT-1 et ACT-2, les résultats de l'évaluation endoscopique révèlent que l'infliximab entraîne une guérison de la muqueuse à long terme chez plus de sujets que le placebo. Il est donc possible que l'infliximab puisse ainsi contribuer, dans une certaine mesure, à réduire leur risque de cancer du côlon.

Conséquences sur la fertilité

La colite ulcéreuse survient généralement à un jeune âge, pendant la période de fertilité de la femme. La capacité à concevoir chez une femme dont les symptômes sont mal contrôlés semble réduite. De plus, dans l'éventualité où la maladie demeure active malgré les traitements standards, la chirurgie doit alors être envisagée. La chirurgie qui évite une iléostomie permanente, par la création d'un réservoir iléo-anal, est associée à un taux plus élevé d'infertilité en comparaison aux traitements pharmacologiques (Johnson 2004). L'utilisation de l'infliximab chez des femmes dont la maladie demeure active malgré l'utilisation d'un traitement standard pourrait induire une réponse suffisante et la maintenir pendant assez longtemps pour

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Ainsi, les coûts bruts engendrés par l'ajout d'une indication à l'infliximab représentent les coûts nets pour le budget de la RAMQ car il n'y a actuellement aucun autre agent biologique inscrit sur la liste pour le traitement de la colite ulcéreuse. Cette exclusion de la mesure par l'INESSS a un effet considérable sur les coûts totaux comparativement au scénario du fabricant. De plus, en fonction de l'avis des experts consultés, les nouveaux postulats suivants ont été émis :

- À la suite de l'induction, 15 % des patients cesseraient leur traitement en raison d'une absence de réponse.
- Au cours de chaque année du traitement de maintien, plus de 10 % des patients auraient une augmentation de dose à 10 mg/kg en raison d'une perte d'efficacité.
- Les parts de marché de l'infliximab sont revues à la baisse pour les deux premières années et à la hausse pour la troisième année comparativement à celles du fabricant.

En se basant sur ces hypothèses, il est estimé qu'un total de 673 personnes pourraient recevoir l'infliximab au cours des 3 premières années suivant l'ajout de l'indication de paiement reconnue pour la colite ulcéreuse d'intensité modérée à grave. La durée du traitement retenue dans l'analyse, et ainsi le coût total en médicament par personne, varie selon la réponse au traitement et le moment de l'initiation de ce dernier. Ainsi, les coûts additionnels sur le budget de la RAMQ qui sont estimés pour le traitement de ces patients seraient d'environ 46 M\$.

Le remboursement de l'infliximab est autorisé par le biais de la mesure du patient d'exception, mesure pour laquelle les critères d'utilisation diffèrent de ceux appliqués dans le cadre de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, notamment pour le critère de justesse du prix et du rapport entre le coût et l'efficacité. Parmi les patients qui bénéficient actuellement de cette mesure, la principale indication est celle de la colite ulcéreuse d'intensité modérée à grave. Ainsi, puisqu'une grande partie des patients visés par l'analyse d'impact budgétaire reçoit déjà l'infliximab grâce à cette mesure, les coûts additionnels engendrés par l'ajout d'une indication seraient moins élevés, environnant plutôt 2,6 M\$ au cours des 3 prochaines années.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- L'efficacité de l'infliximab pour induire et maintenir une réponse clinique, une rémission clinique et une guérison de la muqueuse ou pour permettre la diminution ou l'arrêt des corticostéroïdes oraux est démontrée.
- L'infliximab permet de réduire le nombre d'hospitalisations relatives à la colite ulcéreuse mais ne diminue pas de façon marquée le nombre de colectomies.
- L'inscription de l'infliximab pourrait combler un besoin de santé pour le traitement de la colite ulcéreuse d'intensité modérée à grave, lorsque le traitement standard est inefficace, non toléré ou contre-indiqué. De plus, son utilisation pourrait retarder le recours à une intervention invasive et irréversible.
- La colite ulcéreuse est associée à des conséquences importantes, notamment à des manifestations extra-intestinales parfois très invalidantes ainsi qu'à des effets indésirables et des complications liés à l'usage des corticostéroïdes oraux à long terme. Ainsi, chez les patients dont la maladie est réfractaire à la thérapie standard et qui sont affectés par ces conséquences, l'utilisation de l'infliximab peut contribuer à améliorer leur qualité de vie.
- Le coût annuel du traitement de la colite ulcéreuse avec l'infliximab à la dose de 5 mg/kg est de 30 080 \$ pour la première année et de 26 320 \$ pour les années subséquentes, chez une personne ayant une masse corporelle de 70 kg. Lorsqu'une augmentation de la

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

dose à 10 mg/kg est requise, le coût de traitement s'élève à 44 180 \$ pour la première année et à 46 060 \$ pour les subséquentes.

- Les ratios coût-utilité différentiels de l'infliximab en ajout au traitement standard comparativement à ce dernier seul se trouvent au-delà des valeurs habituellement acceptables, s'élevant à 111 146 \$/QALY gagné selon la perspective sociétale. Ainsi, le produit est jugé non efficient.
- L'ajout d'une indication à l'infliximab se traduirait par des coûts additionnels sur le budget de la RAMQ d'environ 46 M\$ au cours des 3 premières années suivant cet ajout. Toutefois, il convient de noter que la majorité de ces patients reçoivent déjà l'infliximab par le biais de la mesure de patient d'exception. Ainsi, les coûts réels engendrés seraient moins élevés, environnant plutôt 2,6 M\$.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue pour le traitement de la colite ulcéreuse à Remicade^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Remicade^{MC} – Colite ulcéreuse. Québec, Qc : INESSS; 2013. Disponible à : <http://www.inesss.qc.ca/activites/evaluation-des-medicaments/evaluation-des-medicaments/extrait-davis-au-ministre/remicade.html>.
- **Johnson P, Richard C, Ravid A, et coll.** Female infertility after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(7):1119-26.
- **Neovius M, Arkema EV, Blomqvist P, et coll.** Patients with ulcerative colitis miss more days of work than the general population, even following colectomy. *Gastroenterology*. 2013;144(3):536-43.
- **Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et coll.** Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(2):201-11.
- **Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et coll.** Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353(23):2462-76.
- **Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et coll.** Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004;126(2):451-9.
- **Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, et coll.** Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009;137(4):1250-60.
- **Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, et coll.** Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Apr;39(7):660-71.
- **Thorlund K, Druyts E, Mills EJ, et coll.** Adalimumab versus infliximab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in adult patients naïve to anti-TNF therapy: An indirect treatment comparison meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2014. pii: S1873-9946(14)00014-2. doi: 10.1016/j.crohns.2014.01.010.
- **Ung V, Thanh NX, Wong K, et coll.** Real-life treatment paradigms show infliximab is cost-effective for management of ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014. pii: S1542-3565(14)00440-6. doi: 10.1016/j.cgh.2014.03.012.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

REVLADE^{MC} – Thrombopénie associée au virus de l'hépatite C

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Revolade

Dénomination commune : Eltrombopag

Fabricant : GSK

Forme : Comprimé

Teneurs : 25 mg et 50 mg

Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception – Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'eltrombopag est un agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine qui s'administre par voie orale. Il induit la prolifération et la maturation des mégacaryocytes responsables de la production des plaquettes. Revolade^{MC} est indiqué « pour augmenter le nombre de plaquettes chez les patients atteints d'une thrombopénie associée à l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) en vue de l'instauration et de la poursuite d'un traitement à base d'interféron ». Il est déjà inscrit à la section des médicaments d'exception pour le traitement du purpura thrombocytopénique idiopathique sous certaines conditions. Le fabricant limite sa demande d'inscription aux patients atteints du VHC de génotype 2 ou 3. Il s'agit de la première évaluation de Revolade^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, celle d'Afdhal (2014) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Elle comprend les études de phase III ENABLE-1 et ENABLE-2, qui sont multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo. Ces études ont pour but d'évaluer la capacité de l'eltrombopag à augmenter le décompte plaquettaire à un niveau suffisant pour commencer et maintenir un traitement à base de ribavirine et de peginterféron (RBV/IFNpeg). Elles portent sur des patients ayant une infection chronique par le VHC et une thrombopénie (décompte plaquettaire inférieur à 75 000/ μ l). Les études débutent par une phase d'initiation ouverte durant laquelle les patients reçoivent de l'eltrombopag à dose croissante afin d'obtenir le décompte plaquettaire désiré. Dans l'étude ENABLE-1, il doit être plus grand que 90 000/ μ l pour permettre au patient de recevoir un traitement de peginterféron alfa-2a et de ribavirine. Dans l'étude ENABLE-2, il doit être plus grand que 100 000/ μ l pour permettre au patient d'obtenir un traitement de peginterféron alfa-2b et de ribavirine. Les patients ayant atteint le décompte plaquettaire désiré entrent ensuite dans la phase antivirale qui est à répartition aléatoire et contrôlée par placebo. Durant cette phase, les patients sont répartis aléatoirement pour recevoir la dose d'eltrombopag avec laquelle ils ont terminé la phase d'initiation ou un placebo. La dose peut être diminuée ou la prise du médicament cessée si le décompte plaquettaire devient trop élevé. L'association RBV/IFNpeg combinée à l'eltrombopag ou au placebo est administrée durant 24 semaines chez les patients atteints du VHC de génotype 2 ou 3, tandis qu'ils sont administrés pendant 48 semaines chez les patients atteints des autres génotypes. L'objectif principal de ces études est d'évaluer l'effet de l'eltrombopag sur l'obtention d'une réponse virologique soutenue (RVS) qui se définit comme l'atteinte d'un taux indétectable d'ARN du VHC 24 semaines après la fin du traitement antiviral. Les principaux résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Efficacité du traitement antiviral combiné à l'eltrombopag ou au placebo chez des patients ayant une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) et thrombopénie (Afdhal 2014)

Pourcentage de patients	ENABLE-1 (n = 715)		ENABLE-2 (n = 805)	
	Eltrombopag (n = 450)	Placebo (n = 232)	Eltrombopag (n = 506)	Placebo (n = 253)
Caractéristique des patients				
VHC de génotype 2	6 %	9 %	8 %	11 %
VHC de génotype 3	26 %	23 %	22 %	19 %
Paramètre d'évaluation				
Réponse virologique soutenue ^a	23 % p = 0,0064	14 %	19 % p = 0,0202	13 %
Décompte plaquettaire ≥ 50 000/μl	69 %	15 %	81 %	23 %
Réduction de dose de peginterféron évitée	57 %	30 %	59 %	32 %

a Se définit comme l'atteinte d'un taux indétectable d'ARN du virus de l'hépatite C 24 semaines après la fin du traitement antiviral.

Ces études sont de bonne qualité méthodologique. Elles incluent un nombre suffisant de patients, leurs caractéristiques sont bien détaillées et ils sont généralement bien répartis entre les groupes. La majorité des patients sont atteints de fibrose avancée ou de cirrhose. Une minorité de patients sont atteints du VHC de génotype 2 ou 3, soit la population visée par l'évaluation.

Les résultats de ces études démontrent que l'usage concomitant de l'eltrombopag et de l'association RBV/IFNpeg entraîne une RVS chez un pourcentage de patients plus élevé et la différence est jugée cliniquement significative. De plus, le pourcentage de patients évitant une réduction de dose est plus élevé dans les groupes recevant l'eltrombopag. Ce résultat est d'importance puisqu'une diminution de dose d'IFNpeg pourrait diminuer les chances d'atteindre une RVS. Des analyses de sous-groupes montrent que l'effet de l'eltrombopag chez les patients infectés par le VHC de génotype 2 ou 3 est semblable à celui observé dans l'ensemble de la population à l'étude.

Par ailleurs, les décomptes plaquettaires nécessaires pour commencer, maintenir et arrêter le traitement à base d'IFNpeg correspondent aux recommandations des monographies. Par contre, ceci ne correspond pas à la pratique québécoise alors que l'IFNpeg est commencé à des décomptes plaquettaires plus bas. Il en est de même pour la réduction des doses et l'arrêt du traitement antiviral qui se fait à des décomptes plaquettaires plus faibles. Cet élément constitue une limite à la validité externe des études. Malgré tout, les experts sont d'avis que l'eltrombopag procurerait des bénéfices sur le décompte plaquettaire dans un contexte réel.

En ce qui concerne l'innocuité lors de la phase antivirale, les événements thromboemboliques sont plus souvent rapportés chez les patients recevant l'eltrombopag comparativement au placebo (3 % contre 1 %), les thromboses de la veine porte étant les plus fréquentes. De plus, les décompensations hépatiques sont plus fréquentes chez les patients recevant l'eltrombopag (10 % contre 5 %). Toutefois, dans ce groupe, les patients ont un temps médian d'exposition à l'IFNpeg significativement plus long. Ce dernier est déjà reconnu comme étant associé à un

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

risque plus élevé de décompensation hépatique chez les patients avec une maladie du foie avancée. Malgré une proportion d'effets indésirables majeurs plus élevée dans le groupe recevant l'eltrombopag, le pourcentage d'abandons dus aux effets indésirables est moindre que celui du groupe placebo (19 % contre 27 %).

Besoin de santé

La thrombopénie est une complication de l'infection par le VHC qui est souvent associée à la cirrhose. Chez les patients atteints d'hépatite C chronique, un traitement efficace permet un pronostic favorable même chez les patients cirrhotiques. En effet, les patients ayant une RVS ont moins de risque de développer un carcinome hépatocellulaire ou de subir une greffe de foie.

Les patients atteints d'une infection chronique par le VHC de génotype 2 ou 3 sont généralement traités avec les associations RBV/IFNpeg ou sofosbuvir/RBV. L'utilisation du sofosbuvir au lieu de l'IFNpeg a l'avantage de ne pas abaisser le décompte plaquettaire et peut donc être utilisé chez les patients thrombopéniques. De plus, il s'agit d'un médicament à prise orale, ce qui facilite son utilisation. Les patients ne pouvant pas recevoir l'association sofosbuvir/RBV doivent avoir recours au traitement à base d'IFNpeg. Toutefois, le traitement doit souvent être interrompu ou les doses diminuées car le décompte plaquettaire atteint un niveau trop bas, ce qui compromet l'atteinte de la RVS. L'eltrombopag permet d'augmenter le décompte plaquettaire à un niveau suffisant pour commencer et maintenir un traitement à base d'IFNpeg chez une plus grande proportion de patients et augmenter les chances d'atteindre une RVS.

En conclusion, l'INESSS reconnaît le bénéfice de l'utilisation de l'eltrombopag pour permettre d'augmenter les plaquettes à un niveau suffisant pour commencer et maintenir un traitement à base d'IFNpeg et ainsi favoriser l'atteinte d'une RVS. Ces bénéfices sont observés dans toute la population atteinte d'une infection chronique par le VHC, dont les patients atteints du génotype 2 ou 3. De plus, le profil d'innocuité demeure acceptable chez une population très malade dont le bénéfice d'atteindre une RVS est jugé important. Par conséquent, pour l'ensemble de ces considérations, l'INESSS est d'avis que l'eltrombopag satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la thrombopénie associée à l'infection chronique par le virus de l'hépatite C.

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

Le prix d'un comprimé de 25 mg et de 50 mg d'eltrombopag est respectivement de 52,50 \$ et de 105 \$. Le coût de traitement de la phase d'initiation, d'une durée de 2 à 9 semaines afin d'atteindre un décompte plaquettaire d'au moins 90 000/ μ l, varie entre 735 \$ et 8 820 \$. Pour la phase d'entretien, lorsque l'eltrombopag est administré en concomitance avec l'association RBV/IFNpeg sur une période de 24 semaines chez les personnes infectées par le VHC de génotype 2 ou 3, il est de 8 820 \$ à 35 280 \$. Ainsi, le coût total de traitement avec l'eltrombopag peut varier de 9 555 \$ à 44 100 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels comparant 4 scénarios pour le traitement de l'hépatite C chronique chez une population atteinte de thrombopénie. L'INESSS a seulement considéré la comparaison de 2 des 4 scénarios soumis chez une population infectée par le VHC de génotype 2 ou 3 puisque les autres scénarios ne

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

sont pas d'intérêt pour le contexte québécois. Les scénarios qui sont comparés se définissent comme suit :

- Le premier scénario correspond au groupe de traitement actif des études ENABLE-1 et ENABLE-2 où l'eltrombopag est initié et ensuite administré en concomitance avec l'association RBV/IFNpeg.
- Le deuxième scénario tente de représenter la pratique clinique où les doses d'IFNpeg, administrées en concomitance avec de la RBV, seraient réduites chez les patients avec un décompte plaquettaire se situant entre 25 000/ μ l et 90 000/ μ l. Le traitement antiviral serait arrêté chez les patients ayant un décompte de plaquettes de 25 000/ μ l ou moins.

L'INESSS estime toutefois que plusieurs enjeux méthodologiques et incertitudes limitent l'interprétation des résultats obtenus. Pour les raisons suivantes, l'analyse pharmacoéconomique n'est pas retenue.

- Le manque de validité externe du premier scénario : les décomptes plaquettaires recommandés dans les monographies des produits, soit de 90 000/ μ l pour l'initiation du peginterféron alfa-2a et de 100 000/ μ l pour le peginterféron alfa-2b, ne sont généralement pas respectés par les cliniciens. En effet, ces derniers acceptent de commencer et de poursuivre un traitement à base d'IFNpeg sans en diminuer les doses en présence d'un décompte plaquettaire inférieur. De l'avis des experts, un décompte plaquettaire de 50 000/ μ l pourrait être suffisant pour commencer ou maintenir une dose optimale d'IFNpeg.
- Le manque de validité externe du deuxième scénario et l'absence de données probantes l'appuyant : la validité externe de ce scénario est remise en question car une proportion beaucoup plus élevée de patients recevrait une dose optimale d'IFNpeg en l'absence d'eltrombopag selon la pratique clinique au Québec. De plus, les données d'efficacité utilisées dans le modèle sont d'un faible niveau de preuve, notamment en ce qui a trait à l'efficacité relative des réductions de dose d'IFNpeg sur l'atteinte de la RVS par rapport à sa dose optimale recommandée. Cette dernière est estimée à partir d'une analyse de sous-groupe d'une étude rétrospective québécoise non publiée. La méthode employée pour générer les données d'efficacité, en appliquant cette efficacité relative aux résultats du groupe contrôle des études ENABLE-1 et ENABLE-2, n'est pas retenue.

En somme, pour l'ensemble des raisons énumérées ci-dessus, l'INESSS estime que cette analyse pharmacoéconomique ne lui permet pas de statuer sur les critères économique et pharmacoéconomique.

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)

L'hépatite C est une maladie infectieuse grave qui atteint le foie. Lorsqu'elle devient chronique, l'infection par le VHC peut entraîner une fibrose hépatique progressive menant à la cirrhose. Diverses complications peuvent apparaître, tels un cancer ou de l'insuffisance hépatique, et mener au décès. L'hépatite C chronique est la première cause de transplantation hépatique au Canada. Chez les personnes atteintes d'une maladie hépatique avancée, plusieurs symptômes physiques ou psychologiques peuvent survenir. L'objectif recherché avec un traitement est la guérison complète de la maladie. D'ailleurs, l'obtention d'une RVS corrèle avec une guérison, un arrêt de la progression de la maladie, et ainsi une diminution des complications liées à l'hépatite C chronique pour la majorité des patients atteints. Cela contribue à la réduction de la

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

propagation de l'infection dans la population. Notons que l'hépatite C est une maladie à déclaration obligatoire au Québec et qu'elle constitue une préoccupation importante de santé publique. D'ailleurs, des efforts constants sont déployés dans le système de santé et de services sociaux quant à la prévention, à la surveillance et à la prise en charge de l'infection par le VHC.

L'eltrombopag constitue une nouvelle option thérapeutique pour permettre à des patients thrombopéniques atteints du VHC d'être traités avec l'IFNpeg. L'eltrombopag est donc un médicament de dernier recours qui permet de traiter une maladie grave dont l'atteinte de la RVS améliore le pronostic.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- La proportion de patients ayant une infection chronique par le VHC et une thrombopénie qui obtiennent une RVS est plus élevée dans le groupe recevant l'eltrombopag comparativement à celui recevant le placebo.
- Il en est de même pour les patients qui évitent une réduction de dose d'IFNpeg.
- Les bénéfices de l'eltrombopag sur la RVS et sur la réduction de dose d'IFNpeg sont observés également chez les patients atteints de génotype 2 ou 3 du VHC.
- L'atteinte d'une RVS diminue le risque pour les patients atteints du VHC de développer des complications hépatiques.
- Le profil d'innocuité demeure acceptable, malgré une fréquence plus élevée d'événements thromboemboliques et de décompensations hépatiques.
- L'efficacité de l'eltrombopag ne peut pas être appréciée. En effet, l'analyse pharmacoéconomique ne représente pas la façon de traiter en clinique les patients infectés par le VHC de génotype 2 ou 3 dans le contexte québécois. De plus, aucune donnée probante concernant l'ampleur de l'effet n'est disponible pour modéliser adéquatement l'efficacité liée aux modifications de dosage des traitements antiviraux.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Revolade^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de la thrombopénie associée à l'infection chronique par le VHC.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Afdhal NH, Dusheiko GM, Giannini EG, et coll.** Eltrombopag increases platelet numbers in thrombocytopenic patients with HCV infection and cirrhosis, allowing for effective antiviral therapy. *Gastroenterol* 2014;146:442-52.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

SOVALDI^{MC} – Hépatite C chronique de génotype 3 (naïfs)

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Sovaldi

Dénomination commune : Sofosbuvir

Fabricant : Gilead

Forme : Comprimé

Teneur : 400 mg

Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception - Avis de refus – À moins que le fardeau économique soit modifié pour atteindre un niveau acceptable

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Sovaldi^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 3 chez les personnes n'ayant jamais été traitées, à moins que ce produit fasse l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à le rendre acceptable, et cela, dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

L'indication reconnue pour le paiement proposée pour le sofosbuvir est la suivante :

- ◆ en association avec la ribavirine, pour le traitement des personnes souffrant d'hépatite C chronique de génotype 3, non infectées par le VIH-1 et qui n'ont jamais reçu de traitement contre le VHC;

L'autorisation est accordée pour une période maximale de 24 semaines.

La mesure d'atténuation du fardeau économique proposée est la suivante :

- Une contribution financière importante du fabricant pour améliorer le rapport entre le coût et l'efficacité.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le sofosbuvir est un inhibiteur de la polymérase NS5B du virus de l'hépatite C (VHC). Il inhibe la réplication virale dans les cellules hôtes infectées. Il est notamment indiqué pour le traitement d'une infection chronique par le VHC de génotype 3, en association avec de la ribavirine (RBV), chez les patients adultes atteints d'une hépatite compensée, notamment la cirrhose. Pour le traitement de cette condition, on trouve les associations RBV/interféron alfa-2b pégyulé (Pegetron^{MC}, Pegetron Clearclick^{MC}) et RBV/peginterféron alfa-2a (Pegasys RBV^{MC}, Pegasys RBV ProClick^{MC}) (RBV/IFNpeg) inscrites sur les listes de médicaments à certaines conditions. Actuellement, le sofosbuvir est inscrit en médicament d'exception pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 ou 4. Par ailleurs, la RBV (Ibavyr^{MC}) ainsi que le sofosbuvir chez les personnes atteintes du VHC de génotype 2 n'ayant jamais été traitées et chez celles atteintes du VHC de génotype 2 ou 3 qui présentent une contre-indication ou une intolérance sérieuse à l'IFNpeg ou qui ont déjà eu un échec thérapeutique à la suite d'un traitement avec l'association RBV/IFNpeg font l'objet de recommandations dans les présents travaux.

Il s'agit de la première évaluation de Sovaldi^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 3. Le fabricant a demandé une évaluation prioritaire pour motif thérapeutique. Comme la demande satisfait aux critères d'évaluation prioritaire, l'INESSS a procédé à celle-ci dans les meilleurs délais.

BREF HISTORIQUE

Juin 2014 [Sovaldi^{MC} - Hépatite C chronique de génotype 2 ou 3 : Maintien à l'étude](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études FISSION (Lawitz 2013) et VALENCE (Zeuzem 2014) sont retenues pour évaluer la valeur thérapeutique du traitement chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 3 n'ayant jamais été traités.

L'étude FISSION est un essai de non-infériorité de phase III, à devis ouvert, multicentrique et à répartition aléatoire. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du sofosbuvir (400 mg une fois par jour), administré en association avec la RBV pendant 12 semaines à celles de l'association RBV/peginterféron alfa-2a administrée pendant 24 semaines. Elle a été réalisée chez 499 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 2 ou 3 qui n'ont jamais été traités. Ceux-ci présentent une charge virale d'au moins 10 000 UI/ml et aucun n'est co-infecté par le virus de l'immunodéficiência humaine (VIH-1). La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le sous-type du VHC (génotype 2 ou 3), la charge virale initiale ainsi que selon la présence ou non de cirrhose. L'objectif principal était d'évaluer le pourcentage de patients obtenant une réponse virologique soutenue (RVS) 12 semaines après la dernière dose du traitement (RVS12). Il est convenu que la non-infériorité est démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les groupes est supérieure à -15 %. La supériorité est également évaluée. Les principaux résultats obtenus sont présentés au tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude FISSION (Lawitz 2013)

Pourcentage de patients	Sofosbuvir/RBV ^a (IC95 %) ^c (n = 253)	RBV/IFNpeg ^b (IC95 %) ^c (n = 243)	Différence (IC95 %) ^c et valeur p
Réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement (RVS12)	67 %	67 %	0,3 % (-8 % à 8 %) p < 0,001 ^d
RVS12 chez les patients atteints du VHC de génotype 2	97 % (90 % à 100 %) (n = 70)	78 % (66 % à 87 %) (n = 67)	20 % (8 % à 32 %)
RVS12 chez les patients atteints du VHC de génotype 3	56 % (48 % à 63 %) (n = 183)	63 % (55 % à 70 %) (n = 176)	-7 % (-17 % à 4 %)
RVS12 chez les patients qui ne sont pas atteints de cirrhose	72 % (65 % à 78 %) (n = 204)	74 % (67 % à 80 %) (n = 193)	-2 % (-11 % à 7 %)
RVS12 chez les patients atteints de cirrhose	47 % (33 % à 62 %) (n = 49)	38 % (25 % à 53 %) (n = 50)	9 % (-11 % à 28 %)

- a Groupe recevant l'association sofosbuvir/ribavirine pendant 12 semaines
b Groupe recevant l'association ribavirine/peginterféron alfa-2a pendant 24 semaines
c Intervalle de confiance à 95 %
d Analyse statistique de non-infériorité

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. La majorité des sujets sont atteints d'hépatite C chronique de génotype 3 (72 %) et 20 % des patients sont atteints de cirrhose.

Les résultats de l'étude démontrent que l'usage de l'association sofosbuvir/RBV pendant 12 semaines entraîne une RVS12 semblable à celle de l'association RBV/IFNpeg administrée pendant 24 semaines. La non-infériorité est démontrée pour l'objectif d'évaluation principal. Les données provenant des analyses de sous-groupes montrent que chez les patients atteints du VHC de génotype 3, le pourcentage de RVS12 obtenu avec l'association sofosbuvir/RBV est inférieur à celui de l'association RBV/IFNpeg. Les sujets atteints de cirrhose obtiennent une réponse moindre comparativement à ceux sans cirrhose.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes sont la fatigue, les maux de tête, les nausées et l'insomnie. La fréquence est toujours inférieure dans le groupe sofosbuvir/RBV comparativement au groupe RBV/IFNpeg. En effet, on observe moins de symptômes grippaux (3 % contre 18 %), de fièvre (2 % contre 14 %), de dépression (5 % contre 14 %) et de troubles hématologiques qui sont principalement liés à la prise d'IFNpeg. Le pourcentage d'effets indésirables sérieux est faible et comparable d'un groupe à l'autre. Le pourcentage d'abandons du traitement est moindre chez ceux qui reçoivent l'association sofosbuvir/RBV (1 % contre 11 %). Le sofosbuvir est donc bien toléré.

Quant à l'étude VALENCE, il s'agit d'un essai de phase III, à double insu, multicentrique et à répartition aléatoire. Elle avait pour but initial de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association sofosbuvir/RBV à celles d'un placebo administrés pendant 12 semaines chez 419 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 2 (n = 91) ou 3 (n = 328) ayant déjà été traités ou non. Leur charge virale devait être d'au moins 10 000 UI/ml. Cependant, en raison de

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

résultats favorables provenant de l'étude FUSION chez les sujets atteints du VHC de génotype 3 traités pendant 16 semaines, un amendement a été apporté au protocole. L'insu a été levé, le groupe placebo a été abandonné et les personnes atteintes du VHC de génotype 3 exclusivement ont reçu jusqu'à 24 semaines de traitement. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon l'administration d'un traitement antérieur ou non ainsi que par la présence ou l'absence de cirrhose. L'objectif principal était d'évaluer le pourcentage de patients obtenant une RVS12. Les principaux résultats obtenus sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude VALENCE (Zeuzem 2014)

Pourcentage de patients	Génotype 2 Sofosbuvir/RBV ^a (n = 73)	Génotype 3 Sofosbuvir/RBV ^b (n = 250)
Réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement (RVS12)	93 %	85 %
RVS12 chez les patients n'ayant jamais été traités	97 % (n = 32)	94 % (n = 105)
RVS12 chez les patients ayant déjà été traités	90 % (n = 41)	79 % (n = 145)
RVS12 chez les patients qui ne sont pas atteints de cirrhose	94 % (n = 63)	91 % (n = 190)
RVS12 chez les patients atteints de cirrhose	82 % (n = 11)	68 % (n = 60)

a Groupe recevant l'association sofosbuvir/ribavirine pendant 12 semaines

b Groupe recevant l'association sofosbuvir/ribavirine pendant 24 semaines

La qualité méthodologique de cet essai est jugée acceptable malgré certaines limites, notamment l'abandon du groupe comparateur à la suite de la modification apportée au protocole en cours d'étude. La majorité des sujets inclus à l'étude ont déjà reçu une thérapie à base d'INFpeg (58 %) et 21 % des patients présentent une cirrhose. La proportion de patients non-répondants est de 30 %.

Chez les patients atteints du VHC de génotype 3 n'ayant jamais été traités, les résultats provenant d'une analyse de sous-groupes planifiée montrent que l'usage de l'association sofosbuvir/RBV pendant 24 semaines permet d'obtenir une RVS12 chez un pourcentage élevé de patients. Ce résultat est d'une ampleur importante. Des bénéfices sont observés en présence ou en l'absence de cirrhose. De l'avis des experts, ces données appuient la prolongation du traitement jusqu'à 24 semaines chez les patients naïfs. Notons que l'usage prolongé de l'association sofosbuvir/RBV n'est pas associé à une augmentation importante de la fréquence ou de la gravité des effets indésirables.

Besoin de santé

Le sofosbuvir constitue une nouvelle option thérapeutique pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 3, qui vient combler un besoin de santé jugé important. En effet, seule l'association RBV/IFNpeg est utilisée actuellement. Le sofosbuvir doit être administré en association avec la RBV, mais l'usage d'IFNpeg n'est pas requis. L'absence d'IFNpeg dans la thérapie est bénéfique pour plusieurs patients notamment en raison des nombreux effets indésirables qui y sont associés. La durée du traitement incluant le sofosbuvir (24 semaines) est semblable ou moindre que celle avec les associations RBV/IFNpeg (24 semaines à

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

48 semaines) utilisées actuellement. Par ailleurs, notons que parmi les échantillons analysés par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) en 2012 et 2013, plus d'infections du VHC de génotype 3 (22 %) que de génotype 2 (8 %) ont été détectées.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis que le sofosbuvir satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 3 chez les personnes n'ayant jamais été traitées.

Motifs de la position unanime

- L'efficacité de l'association sofosbuvir/RBV administrée pendant 24 semaines permet d'obtenir une RVS12 chez un pourcentage élevé de patients (94 %). L'ampleur de ce résultat est importante.
- L'efficacité d'un traitement à base de sofosbuvir est observée en présence ou non d'une cirrhose ainsi qu'en l'absence d'une co-infection par le VIH-1.
- L'usage prolongé de l'association sofosbuvir/RBV n'est pas associé à une augmentation importante de la fréquence ou de la gravité des effets indésirables.
- Le sofosbuvir vient combler un besoin de santé jugé important. L'absence d'INFPeg dans la thérapie est bénéfique pour plusieurs patients, notamment en raison des nombreux effets indésirables qui y sont associés.

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

Chez les sujets atteints du VHC de génotype 3 n'ayant jamais été traités, le sofosbuvir doit être associé à Ibavir^{MC} pendant 24 semaines. Le coût total d'un traitement de 24 semaines avec le sofosbuvir (110 000 \$) et Ibavir^{MC} (8 400 \$ à 10 080 \$ selon la posologie utilisée) varie de 118 400 \$ à 120 080 \$. Ces coûts de traitement sont nettement supérieurs à celui d'un traitement avec l'association RBV/IFNpeg de 24 semaines à 48 semaines (9 500 \$ à 19 948 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant soumet une étude coût-utilité non publiée qui présente de nombreuses analyses. Pour les personnes atteintes du VHC de génotype 3 n'ayant jamais été traitées, la comparaison de l'association sofosbuvir/RBV avec la combinaison RBV/IFNpeg est présentée. Les résultats sont stratifiés selon la présence ou non de cirrhose. L'étude présente les caractéristiques suivantes :

- un modèle de Markov simulant la réponse au traitement et l'évolution de la maladie, selon 9 états de santé, soit la réponse ou non au traitement, la présence ou non de cirrhose, la cirrhose décompensée, le carcinome hépatocellulaire, la transplantation hépatique, l'état post-transplantation hépatique et la mortalité liée aux complications de la maladie. Le modèle inclut aussi un état correspondant à la mort de toutes autres causes;
- un horizon temporel à vie, soit jusqu'à ce que les patients atteignent l'âge de 100 ans;
- les données d'efficacité, soit le pourcentage de RVS, provenant d'analyses de sous-groupes non publiées des études FISSION et VALENCE;
- des données d'innocuité provenant des études de phase III pour le sofosbuvir et de la monographie de produit ainsi que de l'étude FISSION pour l'association RBV/IFNpeg;
- des valeurs d'utilité spécifiques à chaque état de santé et un décrement d'utilité lié aux traitements dérivés d'une étude canadienne (Hsu 2012) ainsi qu'un gain d'utilité lié à la guérison de la maladie provenant d'une autre étude canadienne (John-Baptiste 2009);
- une durée de traitement avec le sofosbuvir de 24 semaines;

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- une perspective sociétale incluant les coûts médicaux directs, soit ceux des traitements et des ressources médicales, ainsi que des coûts de perte de productivité.

Selon l'INESSS, le devis de l'étude et la représentation de la maladie sont adéquats. Toutefois, cette étude comporte certaines limites, notamment :

- Une mise en parallèle des données d'efficacité de l'étude VALENCE pour l'association sofosbuvir/RBV et de l'étude FISSION pour l'association RBV/INFpeg est effectuée, ce qui génère de l'incertitude dans les ratios coût-utilité. Néanmoins, étant donné l'ampleur des résultats, l'INESSS reconnaît une efficacité incrémentale au sofosbuvir par rapport à l'association RBV/IFNpeg.
- Les coûts en perte de productivité pourraient être surestimés. En effet, il est estimé que les patients atteints du VHC qui n'ont pas de complication ont un taux d'emploi semblable à celui de la population générale. De l'opinion d'experts, ce taux pourrait être moins élevé. Ce paramètre a donc été modifié.
- L'horizon temporel à vie est trop long. L'INESSS juge qu'un horizon temporel jusqu'à 80 ans est plus réaliste et plus près de l'espérance de vie au Québec.
- L'étude ne considère pas les taux de rechute de la maladie. Ce paramètre aurait pu faire augmenter les ratios coût-utilité dans certains sous-groupes de patients.

Dans son analyse, l'INESSS a jugé préférable de considérer les résultats combinés des patients avec cirrhose ou sans cirrhose, car pour certains sous-groupes les données proviennent d'un nombre très faible de sujets.

Ratios coût-utilité différentiels de l'association sofosbuvir/RBV par rapport à l'association RBV/IFNpeg chez les personnes atteintes de l'hépatite C chronique de génotype 3 n'ayant jamais été traitées – perspective sociétale

Sofosbuvir/RBV comparativement à	Fabricant ^a Horizon temporel à vie		INESSS ^a Horizon temporel jusqu'à 80 ans
	Sans cirrhose	Avec cirrhose	
RBV/IFNpeg			
Patients n'ayant jamais été traités	■ \$/QALY gagné	■ \$/QALY gagné	125 401 \$/QALY gagné ^b

a L'efficacité de l'association RBV/INFpeg provient de l'étude FISSION et celle de l'association sofosbuvir/RBV administrée pendant 24 semaines provient de l'étude VALENCE.

b Résultat incorporant les patients atteints de cirrhose ou non selon les proportions provenant des études cliniques

Dans le cas présent, en raison des données cliniques disponibles, l'analyse coût-utilité est un outil imparfait. En effet, elle repose sur des données d'efficacité et d'innocuité provenant de 2 sources différentes et aucun ajustement pour contrer l'hétérogénéité n'a été effectué. Ainsi, l'efficacité relative entre l'association sofosbuvir/RBV et la combinaison RBV/INFpeg incorporée dans le modèle est incertaine, tout comme le ratio coût-utilité qui en découle. Le ratio coût-utilité différentiel entre l'association sofosbuvir/RBV et la combinaison RBV/INFpeg, administrées pendant 24 semaines chez les patients n'ayant jamais été traités pour l'hépatite C chronique de génotype 3, est estimé à 125 401 \$/QALY gagné. Ce ratio est jugé élevé mais surtout incertain. Il doit donc être apprécié avec prudence. Notons que l'INESSS n'a pas été en mesure de produire des analyses de sensibilité variant l'efficacité relative entre les 2 associations pour la population étudiée en l'absence de bonnes données.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

En conclusion, l'INESSS juge que, pour les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 3 n'ayant jamais reçu de traitement, le sofosbuvir en combinaison avec la RBV durant 24 semaines ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Le fabricant soumet une analyse d'impact budgétaire basée sur des données épidémiologiques de l'hépatite C chronique appliquées à la population québécoise. Il estime que la prévalence de la maladie est de █ % et que de ces cas, 14 % seraient de génotype 3. Il est prévu que █ % des patients atteints du VHC de génotype 3 auraient déjà reçu un traitement pour leur condition. À l'aide de données de facturation, le fabricant prévoit que █ % à █ % des patients recevraient un traitement. L'analyse ne considère pas l'arrivée possible de nouvelles molécules. Le fabricant █ pour les patients atteints du génotype 3 n'ayant jamais reçu un traitement et pouvant être traités avec l'association RBV/IFNpeg.

Impact budgétaire net de l'ajout de Sovaldi^{MC} à la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments pour les patients atteints du VHC de génotype 3 n'ayant jamais été traités

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	█	█	█	█
INESSS ^b	RAMQ	24 761 800 \$	24 950 424 \$	25 135 709 \$	74 847 933 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			56 135 950 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			93 559 917 \$

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

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

L'INESSS est en accord avec certaines des hypothèses du fabricant. Toutefois pour quelques paramètres de l'analyse, dont la considération des patients atteints du VHC de génotype 3 n'ayant jamais reçu de traitement, l'INESSS a effectué les modifications suivantes :

- Une distribution différente des génotypes du VHC, basée sur les données de l'INSPQ en 2013, a été appliquée.
- Selon les données de facturation de la RAMQ de l'année 2013 pour les médicaments traitant l'infection par le VHC, le pourcentage de patients qui recevraient un traitement a été augmenté, ce qui résulte en un plus grand nombre de patients traités par rapport à l'estimation du fabricant.
- La durée de traitement avec le sofosbuvir pour les patients infectés par le VHC de génotype 3 a été fixée à 24 semaines.

Ainsi, l'INESSS estime que l'ajout d'une indication reconnue pour le sofosbuvir, chez les personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 3 n'ayant jamais été traitées, générerait des coûts d'environ 74,8 M\$ sur le budget de la RAMQ pour les 3 années suivant cette inscription sur la *Liste de médicaments*. Toutefois, il est à noter que l'analyse n'inclut pas le coût d'Ibavyr^{MC}. De plus, l'analyse ne considère pas l'arrivée de nouvelles molécules pour le

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

traitement de l'hépatite C. L'introduction de ces futurs médicaments changerait assurément le portrait de ce marché.

Considérations cliniques

L'hépatite C est une maladie infectieuse grave qui atteint le foie. Lorsqu'elle devient chronique, l'infection par le VHC peut entraîner une fibrose hépatique progressive menant à la cirrhose. Diverses complications peuvent apparaître, tels un cancer ou de l'insuffisance hépatique, et mener au décès. L'hépatite C chronique est la première cause de transplantation hépatique au Canada. Chez les personnes atteintes d'une maladie hépatique avancée, plusieurs symptômes physiques ou psychologiques peuvent survenir. L'objectif recherché avec un traitement est la guérison complète de la maladie. D'ailleurs, l'obtention d'une RVS corrèle avec une guérison, un arrêt de la progression de la maladie, et ainsi une diminution des complications liées à l'hépatite C chronique pour la majorité des patients atteints. Cela contribue à la réduction de la propagation de l'infection dans la population. Notons que l'hépatite C est une maladie à déclaration obligatoire au Québec et qu'elle constitue une préoccupation importante de santé publique. D'ailleurs, des efforts constants sont déployés dans le système de santé et de services sociaux quant à la prévention, à la surveillance et à la prise en charge de l'infection par le VHC.

Le sofosbuvir constitue une nouvelle option thérapeutique pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 3, qui vient combler un besoin de santé jugé important. En effet, chez les personnes atteintes du VHC de génotype 3 n'ayant jamais été traitées, seule l'association RBV/IFNpeg est utilisée actuellement. Le sofosbuvir doit être administré en association avec la RBV et l'usage d'IFNpeg n'est pas requis. L'absence d'IFNpeg dans la thérapie est un avantage en raison des nombreux effets indésirables qui y sont associés. La durée du traitement incluant le sofosbuvir (24 semaines) est semblable ou moindre que celle avec les associations RBV/IFNpeg (24 semaines à 48 semaines) utilisées actuellement.

En conclusion, bien que l'INESSS soit sensible aux bénéfices du sofosbuvir sur la santé des personnes atteintes de l'hépatite C chronique de génotype 3 n'ayant jamais été traitées, il estime qu'ils ne permettent pas de contrebalancer le ratio coût-utilité différentiel élevé et incertain ainsi que l'impact budgétaire jugé trop important.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis que le sofosbuvir, au prix soumis et selon les modalités actuelles, ne représente pas une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur les listes de médicaments pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 3 chez les personnes n'ayant jamais été traitées, à moins que ce produit fasse l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à le rendre acceptable, et cela dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé. La recommandation unanime des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- L'efficacité de l'association sofosbuvir/RBV administrée pendant 24 semaines permet d'obtenir une RVS12 chez un pourcentage élevé de patients. L'ampleur de ce résultat est importante.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- L'efficacité d'un traitement à base de sofosbuvir est observée en présence ou non d'une cirrhose ainsi qu'en l'absence d'une co-infection par le VIH-1.
- L'usage prolongé de l'association sofosbuvir/RBV n'est pas associé à une augmentation importante de la fréquence ou de la gravité des effets indésirables.
- Le sofosbuvir vient combler un besoin de santé jugé important. L'absence d'INFPeg dans la thérapie est un avantage en raison des nombreux effets indésirables qui y sont associés.
- Le rapport entre le coût et l'efficacité de l'association sofosbuvir/RBV est défavorable. Le ratio coût-utilité différentiel comparativement à la combinaison RBV/IFNpeg est de 125 400 \$/QALY gagné. Ce ratio est empreint d'une grande incertitude.
- L'ajout d'une indication au sofosbuvir pour les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 3 n'ayant jamais été traités générerait des coûts d'environ 74,8 M\$ sur le budget de la RAMQ pour les 3 années suivant son inscription.
- Bien que l'INESSS soit sensible aux bénéfices du sofosbuvir sur la santé des personnes atteintes de l'hépatite C chronique de génotype 3 n'ayant jamais été traitées, il estime qu'ils ne permettent pas de contrebalancer le ratio élevé et incertain ainsi que l'impact budgétaire jugé trop important.
- Une mesure d'atténuation du fardeau économique par le fabricant permettrait d'améliorer le fardeau économique de l'association sofosbuvir/RBV dans cette indication.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Hsu PC, Federico CA, Kraiden M, et coll.** Health utilities and psychometric quality of life in patient with early and late-stage hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27:149-57
- **John-Baptiste AA, Tomlinson G, Hsu PC, et coll.** Sustained responders have better quality of life and productivity compared with treatment failures long after antiviral therapy for hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:243-48
- **Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et coll.** Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368(20):1878-87.
- **Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et coll.** Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370(21):1993-2001.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

STELARA^{MC} – Psoriasis en plaques

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Stelara

Dénomination commune : Ustekinumab

Fabricant : Janss. Inc

Forme : Seringue

Teneurs : 45 mg/0,5 ml et 90 mg/1 ml

Modification d'une indication reconnue – Médicament d'exception – Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal humain inhibant la bioactivité des interleukines humaines IL-12 et IL-23. Stelara^{MC} est indiqué notamment « dans le traitement du psoriasis en plaques chronique de sévérité modérée ou élevée chez les patients adultes qui sont candidats à une photothérapie ou à un traitement systémique ». Actuellement, Stelara^{MC} est inscrit à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments pour le traitement de la forme grave du psoriasis en plaques chronique à raison d'une dose d'entretien toutes les 12 semaines. Le fabricant demande une modification de l'indication reconnue pour permettre une utilisation toutes les 8 semaines chez les patients adultes qui ont obtenu une réponse inadéquate à l'ustekinumab à raison d'une dose d'entretien toutes les 12 semaines. D'autres agents biologiques sont inscrits aux listes, sous certaines conditions, pour le traitement du psoriasis : l'adalimumab (Humira^{MC}), l'étanercept (Enbrel^{MC}) et l'infliximab (Remicade^{MC}). Il s'agit de la première demande de modification de cette l'indication reconnue de Stelara^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Octobre 2009 [Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception](#)

Octobre 2013 [Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception - Nouvelle teneur](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de l'ustekinumab pour le traitement du psoriasis en plaques grave a déjà été reconnue par l'INESSS. Celle-ci est appuyée par les études PHOENIX 1 (Leonardi 2008) et PHOENIX 2 (Papp 2008). Pour la présente évaluation, la démonstration de l'efficacité et de l'innocuité de l'ustekinumab administré toutes les 8 semaines dans cette indication repose sur les phases de prolongation de 3 ans et de 5 ans de PHOENIX 1 (Kimball 2012 et 2013).

Rappelons que l'étude PHOENIX 1 est un essai de phase III, multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire ayant pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ustekinumab. L'efficacité est mesurée, entre autres, par la diminution du score *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI). La réponse PASI 75, le paramètre d'efficacité principal, correspond à une diminution du score d'au moins 75 % par rapport au début du traitement. Selon le protocole, il est établi que les patients qui présentent une réponse partielle reçoivent l'ustekinumab toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 244. Une réponse partielle se définit comme étant un score PASI égal ou supérieur à 50 mais inférieur à 74 à la semaine 28 ou un score PASI inférieur à 75

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

à la semaine 40. Parmi la population à l'étude, 26 % des patients ont présenté une réponse partielle aux semaines 28 et 40. Les principaux résultats concernant cette population sont les suivants :

- Environ 50 % des patients ayant une réponse partielle ont atteint au moins un score PASI 75 à la semaine 60 et cette réponse se maintient jusqu'à la semaine 244.
- La fréquence des effets indésirables et celle associée aux infections sont semblables avant et après l'intensification de la fréquence d'administration toutes les 8 semaines.

Les résultats de la prolongation de PHOENIX 1 montrent qu'il y a un bénéfice pour les patients qui ont une réponse partielle d'intensifier la fréquence d'administration de l'ustekinumab toutes les 8 semaines, et ce, jusqu'à 244 semaines. Toutefois, lors de l'évaluation antérieure, l'INESSS n'avait pas reconnu un avantage à cette intensification sur la base des résultats de PHOENIX 2, un essai d'une durée de 52 semaines. De fait, ces résultats avaient été jugés insuffisants pour apprécier les bénéfices cliniques et l'innocuité à long terme de l'intensification du traitement. Or, les nouvelles données soumises permettent maintenant de reconnaître un bénéfice à cette intensification chez la faible proportion de patients qui présentent une réponse partielle avec une administration toutes les 12 semaines. De plus, le profil d'innocuité demeure acceptable.

Besoin de santé

Lors de l'utilisation de l'ustekinumab, toutes les 12 semaines, une majorité de patients obtient une réponse au traitement. Par contre, certains patients n'obtiennent qu'une réponse partielle. De l'avis des experts consultés, ces derniers tendent à avoir une maladie plus grave, une présence plus importante d'arthrite psoriasique, une réponse inadéquate à au moins un agent biologique ou un poids corporel plus élevé. Ainsi, l'intensification toutes les 8 semaines de l'ustekinumab peut représenter une solution de dernier recours pour traiter le psoriasis en plaques.

En conclusion, l'INESSS reconnaît le bénéfice d'intensifier la fréquence d'administration de l'ustekinumab toutes les 8 semaines chez les patients qui ont une réponse partielle après au moins 28 semaines de traitement lors d'une administration toutes les 12 semaines. De plus, le profil d'innocuité demeure acceptable.

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

Le coût de traitement avec l'ustekinumab, administré toutes les 12 semaines, s'élève à 21 559 \$ pour chacune des 2 premières années. Lorsque la fréquence est augmentée à toutes les 8 semaines, le coût de traitement est alors de 25 870 \$ pour la première année et de 30 182 \$ pour la deuxième.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a fourni une analyse de minimisation des coûts non publiée dans laquelle sont comparées les 2 fréquences d'administration de l'ustekinumab, soit toutes les 8 semaines et toutes les 12 semaines. Toutefois, elle n'est pas retenue puisque l'INESSS est d'avis qu'une efficacité incrémentale est observée avec l'optimisation du traitement chez les sujets qui répondent partiellement à l'ustekinumab administré toutes les 12 semaines. Ainsi, les bénéfices cliniques doivent être mis en parallèle avec le différentiel des coûts de traitement dans une étude pharmacoéconomique afin de pouvoir évaluer l'efficacité du traitement toutes les 8 semaines. L'INESSS n'est donc pas en

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

mesure de conclure quant aux critères économique et pharmacoéconomique, par manque de données.

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)

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique de la peau. Elle se caractérise par des lésions rouges et squameuses du cuir chevelu, des genoux et des coudes, associées à une atteinte des ongles. Dans les cas sévères, l'atteinte cutanée peut être généralisée et il peut exister des atteintes articulaires. Les plaques peuvent être très visibles et causer une faible estime de soi ainsi qu'un niveau de stress plus important. Cette maladie peut donc avoir des conséquences importantes sur les relations interpersonnelles, la réussite professionnelle ou scolaire lorsque que le traitement s'avère inefficace. Parmi les patients atteints de cette maladie, la prévalence de dépression est plus importante que dans la population générale.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- L'intensification de la fréquence d'administration de l'ustekinumab toutes les 8 semaines permet d'atteindre un score PASI 75 chez environ 50 % des patients qui présentaient une réponse partielle à la suite d'un traitement toutes les 12 semaines.
- Le bénéfice de l'intensification chez les patients ayant une réponse partielle est maintenu jusqu'à 244 semaines et le profil d'innocuité demeure acceptable.
- Le psoriasis de forme grave peut entraîner chez certains patients qui n'obtiennent pas de réponse au traitement des conséquences psychologiques, professionnelles et sociales importantes.
- Le coût de traitement avec l'ustekinumab, administré toutes les 8 semaines, est supérieur à celui obtenu avec une administration toutes les 12 semaines. Puisque l'INESSS reconnaît une efficacité incrémentale avec l'optimisation du traitement, il est d'avis que les différentiels de coûts et d'efficacité doivent être mis en parallèle dans une étude pharmacoéconomique afin d'évaluer son efficience.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas modifier l'indication reconnue pour le traitement du psoriasis en plaques de forme grave avec Stelara^{MC}.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Kimball AB, Gordon KB, Fakhrazadeh S, et coll.** Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis : results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years. *Br J Dermatol.* 2012;116:861-72.
- **Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, et coll.** Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:1535-45.
- **Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et coll.** Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008;371:1665-74.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et coll.** Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008;371:1675-84.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

5 ÉVALUATION DE MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX

ALIMTA^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Alimta

Dénomination commune : Pemetrexed disodique

Fabricant : Lilly

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneurs : 100 mg et 500 mg

Ajout d'une indication reconnue à la Liste Établissements – Médicament d'exception

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Alimta^{MC} sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement d'entretien en continu du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) non épidermoïde au stade avancé ou métastatique.

L'indication reconnue proposée pour le pemetrexed est la suivante :

- ◆ en monothérapie pour le traitement d'entretien des personnes atteintes d'un cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde au stade avancé ou métastatique sans évolution de la maladie immédiatement après 4 cycles d'une chimiothérapie de première intention à base de cisplatine et de pemetrexed et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

À l'intention du public

Alimta^{MC} est utilisé afin de traiter le cancer du poumon non à petites cellules avancé ou métastatique. Il s'agit d'une maladie fréquente, grave et qui progresse rapidement. Sans traitement, les patients atteints de cette maladie n'auront pas la chance de vivre plus de 5 ans. Les traitements offerts visent tous à améliorer leur confort, mais il est actuellement impossible de guérir à ce stade de la maladie.

Alimta^{MC} est actuellement remboursé chez les patients en traitement d'entretien séquentiel (c'est-à-dire à la suite d'une chimiothérapie qui exclut Alimta^{MC}). Dans les présents travaux, l'INESSS réévalue les bénéfices cliniques d'Alimta^{MC} lorsqu'il est utilisé en traitement d'entretien en continu (c'est-à-dire à la suite d'une chimiothérapie qui inclut Alimta^{MC}). Le fabricant a soumis une étude qui démontre qu'Alimta^{MC} permet de retarder la progression de la maladie, mais surtout de prolonger la vie des patients d'environ 3 mois, et ce, sans détériorer leur qualité de vie. De plus, ce médicament permet de retarder l'administration d'autres chimiothérapies.

Au nouveau prix soumis, Alimta^{MC} administré en traitement d'entretien en continu reste coûteux. Le rapport entre son coût et l'efficacité qu'il procure (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est donc élevé. Toutefois, l'INESSS juge que le nouveau rapport entre le coût et l'efficacité du produit est acceptable dans cette indication.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues oncologues, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus à la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le pemetrexed est un antinéoplasique de la classe des antagonistes des folates. La présente évaluation porte sur l'indication suivante : « en monothérapie pour le traitement d'entretien des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde au stade local avancé ou métastatique qui présentent une bonne capacité fonctionnelle sans évolution de la maladie immédiatement après 4 cycles d'une chimiothérapie de première intention avec un doublet à base de platine ». Présentement, le pemetrexed est notamment inscrit sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) en première intention, en traitement d'entretien séquentiel et en deuxième intention, selon certaines conditions. Il s'agit de la deuxième évaluation d'Alimta^{MC}, pour le traitement d'entretien du CPNPC à la suite d'une chimiothérapie incluant le pemetrexed (traitement en continu), par l'INESSS. Le fabricant a soumis une baisse de prix.

BREF HISTORIQUE (TRAITEMENT D'ENTRETIEN EN CONTINU)

Février 2014 Recommandation de l'INESSS : [Avis de refus – À moins que le rapport entre le coût et l'efficacité soit modifié pour atteindre un niveau acceptable](#)

Décision du ministre : Refus d'ajouter une indication reconnue

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du poumon est une maladie fréquente et grave (environ 8 200 nouveaux cas en 2014 au Québec). Il s'agit du deuxième et du troisième type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes et chez les hommes, respectivement, ainsi que la première cause de décès par cancer au Québec. Plus spécifiquement, le CPNPC représente environ 80 % à 85 % des cas de cancers du poumon et la plupart de ceux-ci sont de type histologique non épidermoïde. La majorité des patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde à un stade avancé ou métastatique ne sont pas admissibles à la chirurgie et leur pronostic est sombre (1 % à 7 % de survie à 5 ans). Le traitement de première intention, à visée palliative, consiste à administrer une chimiothérapie (pemetrexed, gemcitabine) à base de platine (cisplatine, carboplatine) pour un total de 4 à 6 cycles. Par la suite, chez les patients qui présentent une réponse tumorale partielle ou complète ou une maladie stable, un traitement d'entretien peut être administré. Actuellement, le pemetrexed est la seule option inscrite pour le traitement d'entretien du CPNPC non épidermoïde au stade avancé ou métastatique. Il est possible de l'administrer aux patients seulement s'il n'a pas été utilisé en première intention de traitement (traitement d'entretien séquentiel). Ce traitement prolonge la survie globale de 5 mois chez les

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

personnes atteintes d'un CPNPC de type histologique non épidermoïde (Ciuleanu 2009). À la progression de la maladie, des chimiothérapies de deuxième intention sont administrées.

Analyse des données et besoin de santé

Lors de la précédente évaluation, la valeur thérapeutique du pemetrexed, administré en monothérapie, a été reconnue à l'unanimité par les membres du CSEMI-CEPO pour le traitement d'entretien en continu des patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde au stade avancé ou métastatique. L'évaluation portait sur les résultats d'une étude de phase III (Paz-Ares 2012), de bonne qualité méthodologique, complétée par les analyses de Paz-Ares (2013) et de Gridelli (2012). Les résultats observés chez 539 patients, après un suivi médian de 5 mois, démontrent que le pemetrexed prolonge la survie médiane sans progression de 1,3 mois par rapport au placebo. L'ampleur de ce gain est jugée cliniquement modeste. Après un suivi médian de 12,5 mois, les résultats démontrent que le pemetrexed procure un gain de survie médiane globale de 2,9 mois comparativement au placebo. Il s'agit d'un gain jugé cliniquement significatif. En ce qui concerne l'innocuité, le pemetrexed entraîne des effets indésirables connus, tels la fatigue, l'anémie et la neutropénie. De plus, la qualité de vie observée avec le pemetrexed est semblable à celle observée dans le groupe placebo. L'usage de ce produit ne modifie donc pas la qualité de vie des patients. Finalement, l'usage du pemetrexed pour le traitement d'entretien en continu du CPNPC constitue une approche thérapeutique additionnelle et permet de retarder l'administration d'une thérapie de deuxième intention.

Dans les présents travaux, aucune nouvelle donnée clinique n'est soumise.

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

Le pemetrexed s'administre par perfusion intraveineuse à raison de 500 mg/m² de surface corporelle le premier jour de chaque cycle de 21 jours, en traitement d'entretien. Au nouveau prix soumis, le coût du pemetrexed par cycle de traitement est maintenant de ■■■ \$, chez un adulte de surface corporelle moyenne. Les pertes de médicament sont considérées selon la durée de stabilité du pemetrexed.

En réponse à la conclusion précédente de l'INESSS, le fabricant présente une baisse de prix afin que les ratios coût-efficacité et coût-utilité du pemetrexed atteignent un niveau acceptable. Le prix révisé est de ■■■ \$ pour une fiole de 500 mg sur la base d'un usage pour toutes les indications déjà reconnues à la *Liste de médicaments - Établissements*. Ce nouveau prix est obtenu en tenant compte de l'usage attendu du produit pour le traitement d'entretien en continu après 3 ans. Pour la fiole de 500 mg, il s'agit du prix moyen pondéré calculé d'une part à partir du prix actuel de ■■■ \$ pour le traitement du CPNPC en première et deuxième intentions et en traitement d'entretien séquentiel et d'autre part, d'un prix suggéré de ■■■ \$ pour la nouvelle indication demandée, soit pour le traitement d'entretien en continu.

Du point de vue pharmacoéconomique, une mise à jour de l'analyse non publiée précédemment soumise par le fabricant a été fournie. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du pemetrexed, en comparaison avec le placebo, tous deux en association avec les meilleurs soins de soutien, pour le traitement d'entretien en continu des personnes atteintes d'un CPNPC non épidermoïde au stade avancé ou métastatique sans évolution de la maladie immédiatement après 4 cycles d'une chimiothérapie de première intention à base de cisplatine et de pemetrexed. Cette étude :

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- se base sur un modèle élaboré à partir des résultats d'efficacité de l'étude de Paz-Ares (2012). L'évolution de la maladie y est simulée selon trois phases : le traitement en préprogression, la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel à vie (5 ans);
- intègre des données de qualité de vie des patients selon leur évolution. Les valeurs d'utilité ont été estimées à partir des données de l'étude de Paz-Ares;
- est réalisée selon les perspectives sociétale et d'un ministère de la santé. Les coûts considérés sont ceux des médicaments, de leur préparation et de leur administration, ceux des meilleurs soins de soutien, des soins palliatifs, du traitement des effets indésirables, ainsi que d'autres coûts directs et indirects comme ceux associés à la perte de productivité.

Les principaux résultats de l'analyse ainsi que ceux estimés par l'INESSS selon les scénarios retenus sont présentés au tableau suivant.

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du pemetrexed comparativement au placebo, tous deux en association avec les meilleurs soins de soutien, pour le traitement d'entretien en continu des patients atteints d'un CPNPC métastatique, sans évolution de la maladie, immédiatement après 4 cycles d'une chimiothérapie de première intention à base de cisplatine et de pemetrexed, selon un horizon temporel de 5 ans

Perspective sociétale	Année de vie différentielle moyenne par patient	QALY différentiel moyen par patient	Coût différentiel total moyen par patient ^a
Fabricant – █ \$/fioule de 500 mg et █ \$/fioule de 100 mg			
Pemetrexed comparativement au placebo	█	█	█ \$
Ratio coût-efficacité différentiel	█ \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	█ \$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	De █ \$/QALY gagné à █ \$/QALY gagné		
Probabilistes	La probabilité est de █ % que le ratio coût-utilité soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné. Elle est de près de █ % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
INESSS – █ \$/fioule de 500 mg et █ \$/fioule de 100 mg			
Pemetrexed comparativement au placebo	0,26	0,20	16 959 \$
Ratio coût-efficacité différentiel	65 665 \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	82 649 \$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité univariées	De 73 451 \$/QALY gagné à 102 269 \$/QALY gagné		
Autres ratios coût-efficacité différentiels	13 045 \$ par mois de survie sans progression 130 454 \$ par personne en vie à 1 an 154 173 \$ par personne en vie à 2 ans		

a Coûts additionnels moyens induits par le pemetrexed comparativement au placebo, tous deux associés aux meilleurs soins de soutien, par patient

Dans l'ensemble, il s'agit d'un modèle pharmacoéconomique d'une bonne qualité méthodologique. L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés de l'analyse des aspects cliniques et pharmacoéconomiques susceptibles d'affecter l'estimation des ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels. Ces mesures permettent d'apprécier si le médicament procure des bénéfices cliniques qui justifient les coûts de traitement plus élevés par rapport au placebo.

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 à 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 principaux éléments clés de l'analyse sont les suivants :

- Les données de survie générées par le modèle : les bénéfices additionnels du pemetrexed par rapport au placebo sont un peu plus élevés que les gains médians observés dans l'étude principale, tant sur le temps avant que la maladie progresse que sur le temps jusqu'au décès. Notamment, l'estimation d'un gain de survie globale moyen de ■■■ mois dans la modélisation pharmacoéconomique, comparativement à un gain médian de 2,9 mois dans l'étude, quoique jugée plausible par les experts, représente tout de même une source d'imprécision.
- Les valeurs d'utilité sont jugées adéquates dans leur ensemble. Toutefois, elles ont été estimées non seulement en fonction de l'état des patients avant ou après la progression, mais aussi spécifiquement en fonction du nombre de cycles de traitement reçus. Les valeurs ainsi considérées pour ceux qui ont reçu un nombre plus élevé de cycles sont jugées élevées compte tenu de la condition moyenne des patients à ce stade de la maladie. Une analyse de sensibilité avec les données d'utilité qui avaient été considérées lors de l'étude du pemetrexed en traitement d'entretien séquentiel a permis de montrer que le ratio coût-utilité différentiel augmente jusqu'à 102 269 \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité.
- Dans le contexte de la pratique au Québec, les experts sont d'avis qu'une proportion plus faible de patients que celle estimée par le fabricant recevra un traitement de deuxième intention.

En somme, les ratios coût-efficacité estimés par le fabricant pour le traitement d'entretien en continu sont jugés élevés. Toutefois, lorsque l'INESSS prend en considération le contexte d'un coût de traitement qui correspond à un prix réduit à ■■■ \$/fiolle de 500 mg et à ■■■ \$/fiolle de 100 mg, le rapport entre le coût et l'efficacité du pemetrexed dans le traitement d'entretien en continu est alors jugé acceptable.

Autres indicateurs pharmacoéconomiques

L'INESSS a considéré d'autres ratios pharmacoéconomiques afin de mettre en perspective l'efficacité du traitement. Ces autres indicateurs reposent sur différentes variables d'efficacité et permettent d'apprécier dans son ensemble le rapport différentiel entre le coût et l'efficacité du pemetrexed, dans cette indication, par rapport au placebo. Notamment, au prix de ■■■ \$/fiolle de 500 mg et de ■■■ \$/fiolle de 100 mg, les ratios coût-efficacité différentiels suivants ont été considérés :

- de 13 045 \$ par mois de survie sans progression;
- de 130 454 \$ par personne en vie à 1 an;
- de 154 173 \$ par personne en vie à 2 ans.

Ces ratios doivent être interprétés chacun comme étant les coûts supplémentaires associés à l'usage du pemetrexed par rapport au placebo pour obtenir une unité additionnelle des variables d'efficacité retenues. Les coûts considérés proviennent du scénario de base de l'INESSS ayant permis l'estimation des ratios coût-utilité différentiels. Malgré les limites de telles comparaisons, le ratio en coût par mois de survie sans progression est jugé modérément élevé comparativement à ceux estimés récemment pour d'autres médicaments anticancéreux au sens des orientations proposées par l'INESSS pour l'évaluation des médicaments anticancéreux (INESSS 2012). Les ratios des coûts par personne additionnelle toujours en vie à un an et à

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

deux ans ont aussi permis de mettre en perspective la valeur pharmacoéconomique du pemetrexed dans cette indication et ont alimenté les délibérations.

Conclusion sur les aspects économiques et pharmacoéconomiques

Selon l'INESSS, le ratio coût-efficacité différentiel est de 65 665 \$/année de vie gagnée par rapport au placebo, alors que le ratio coût-utilité différentiel est de 82 649 \$/QALY gagné. Ces ratios sont jugés élevés, mais acceptables. D'autres indicateurs pharmacoéconomiques ont été considérés pour apprécier le rapport entre le coût et l'efficacité du pemetrexed. Ces autres ratios sont jugés plus ou moins élevés et ont permis de mettre en perspective la valeur pharmacoéconomique du pemetrexed dans cette indication. Par ailleurs, l'INESSS juge raisonnable la présentation d'un prix unique soumis pour l'ensemble des indications reconnues en lien avec la réduction de prix proposée pour la nouvelle indication de traitement évaluée. En conséquence, le rapport entre le coût et l'efficacité du pemetrexed pour le traitement d'entretien en continu est jugé acceptable.

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

Le fabricant présente un impact budgétaire pour le remboursement du pemetrexed en traitement d'entretien en continu des personnes atteintes d'un CPNPC non épidermoïde au stade avancé ou métastatique. L'analyse est basée sur des données épidémiologiques de la maladie ainsi que sur des hypothèses découlant des données des études cliniques, de l'opinion d'experts ainsi que d'autres sources de données pertinentes. Le fabricant prévoit que l'ajout de cette indication affectera à la [REDACTED] les parts de marché [REDACTED] : les parts de marché détenues par le pemetrexed seraient de [REDACTED] %, [REDACTED] % et [REDACTED] % pour chacune des 3 années suivant son inscription. À la suite de l'utilisation du pemetrexed en première intention, il estime que les parts de marché du produit seraient de [REDACTED] %, [REDACTED] % et [REDACTED] % par année pour le traitement d'entretien en continu, ce qui correspond à [REDACTED], [REDACTED] et [REDACTED] patients additionnels au cours des 3 premières années suivant l'ajout de la nouvelle indication souhaitée. Le fabricant estime que le pemetrexed serait administré pour [REDACTED] cycles en première intention puis pour une moyenne de [REDACTED] cycles en traitement d'entretien en continu, pour un total de [REDACTED] cycles en moyenne.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Impact budgétaire net pour diverses indications reconnues pour le paiement d'Alimta^{MC} à la Liste de médicaments – Établissements

Scénario établissements		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	Traitement d'entretien en continu ^a	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			■ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			■ \$
	Ensemble des indications ^b	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
INESSS	Traitement d'entretien en continu ^a	2 946 091 \$	3 969 534 \$	4 985 778 \$	11 901 403 \$
	Indications déjà inscrites	-1 065 673 \$	-1 062 188 \$	-1 058 716 \$	-3 186 577 \$
	Ensemble des indications ^c	1 880 418 \$	2 907 346 \$	3 927 062 \$	8 714 826 \$
	Analyses de sensibilité ^d	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			6 233 805 \$
Pour 3 ans, coûts les plus élevés			12 561 288 \$		

a Pour le traitement d'entretien en continu d'un CPNPC métastatique

b Les estimations excluent les économies liées au traitement du mésothéliome pleural malin.

c Les estimations incluent les économies liées aux indications reconnues existantes et au coût additionnel de la nouvelle indication évaluée.

d Les analyses de sensibilité correspondent au coût de l'ensemble des indications reconnues, soit celle évaluée et les autres déjà existantes.

L'INESSS juge l'estimation du fabricant sous-estimée. Certaines hypothèses ont été modifiées, notamment :

- Le pemetrexed en monothérapie est administré après seulement 4 cycles d'une chimiothérapie de première intention à base de cisplatine et de pemetrexed.
- Un pourcentage plus élevé de personnes atteintes d'un CPNPC métastatique diagnostiquées est retenu.
- Une proportion plus importante de patients seraient traités en première intention de traitement.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 11,9 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements pour les 3 premières années à la suite de l'ajout de l'indication pour le traitement d'entretien en continu. Ces estimations correspondent à 230, 247 et 264 patients additionnels par année au cours des 3 premières années (nombre moyen annuel de 247 patients) traités avec le pemetrexed.

Notons que le prix soumis dans la présente évaluation est de ■ \$ pour 500 mg de pemetrexed. Ce nouveau prix s'applique à son usage pour ses différentes indications déjà reconnues à la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules de même que pour le traitement du mésothéliome pleural malin. Ainsi, des économies d'environ 3,2 M\$ sur 3 ans sur le budget des établissements seraient réalisées avec cette baisse de prix pour un bilan net pour l'ensemble des indications, incluant la nouvelle proposée, de 8,7 M\$ (moyenne de 2,9 M\$/an).

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'ajout de la nouvelle indication du pemetrexed, disponible à un coût de traitement individuel très élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 2,9 M\$ pour le traitement d'une moyenne de 247 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'usage en traitement d'entretien en continu du CPNPC métastatique du pemetrexed. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout d'une nouvelle indication reconnue à la *Liste de médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

Coût d'opportunité lié à l'inscription de la nouvelle indication du pemetrexed - exemples comparatifs de coûts pour un montant annuel de 2 904 875 \$^a

Comparaison	Coût additionnel annuel moyen par patient	Nombre de personnes ciblées
Coûts en médicaments		
Traitement d'entretien en continu du cancer du poumon non à petites cellules avec le pemetrexed	11 745 \$	247
Coûts en soins de santé		
Équivalent en soins infirmiers pour les soins à domicile	1 001 \$	2 902
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	60 460 \$	48
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$	43
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'un période de 24 heures)	215 \$	13 500

a Les estimations incluent également l'impact des économies sur les diverses indications reconnues selon un prix de ■■■ \$/fiolle de 500 mg et ■■■ \$/fiolle de 100 mg.

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues des patients ou des groupes de patients au cours de l'évaluation.

Le patient atteint d'un CPNPC non épidermoïde au stade local avancé ou métastatique est confronté à un pronostic sombre, quant à sa qualité de vie ou à son espérance de vie. L'accès à une thérapie qui retarde la progression de la maladie et qui prolonge la survie est jugé comme important, particulièrement quand celle-ci permet de préserver la qualité de vie. En effet, le pemetrexed retarde de 1,3 mois la progression de la maladie lorsqu'il est utilisé en traitement d'entretien en continu. Ce bénéfice modeste peut être significatif pour certains patients dont l'espérance de vie est réduite. Le gain de 2,9 mois de survie qu'il procure est considéré comme majeur aux yeux de certains patients. De plus, les effets indésirables qu'il entraîne peuvent être pris en charge. Il permet également de retarder l'administration d'une thérapie de deuxième intention, laquelle présente un profil d'innocuité plus défavorable.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Perspective du clinicien

L'efficacité du pemetrexed en première intention, pour le traitement d'entretien séquentiel et en deuxième intention est bien démontrée chez les personnes atteintes d'un CPNPC de type histologique non épidermoïde. Ainsi, ce médicament a une certaine plausibilité biologique puisqu'il agit sur un sous-type particulier du CPNPC. Pour le traitement d'entretien en continu, les données d'efficacité et d'innocuité pour le pemetrexed proviennent d'une étude présentant un niveau de preuve élevé et concernent un sous-groupe spécifique de patients. En effet, il s'agit de la première étude à répartition aléatoire et contrôlée à démontrer les bénéfices cliniques d'une chimiothérapie pour le traitement d'entretien en continu. De plus, seuls les patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde, qui présentent un bon état de santé global (ECOG 0 ou 1) et dont la maladie n'a pas progressé à la suite d'une chimiothérapie de première intention (4 cycles de pemetrexed/cisplatine) ont été sélectionnés pour le traitement d'entretien. L'ampleur du bénéfice observé sur la survie sans progression (1,3 mois) est considérée comme modeste, mais celui sur la survie globale (2,9 mois) est jugé important par rapport au placebo. De plus, le profil d'innocuité du pemetrexed est connu et pris en charge en clinique. Actuellement, le pemetrexed ne peut être administré qu'une seule fois dans l'algorithme de traitement du CPNPC. L'intention de traitement à laquelle il est offert semble varier d'un clinicien ou d'un établissement à l'autre. Ainsi, la poursuite du pemetrexed en traitement d'entretien à la suite du traitement d'induction constitue une approche thérapeutique additionnelle. L'inscription du pemetrexed pour cette indication pourrait rendre son usage plus répandu en première intention.

Perspective du citoyen

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener dossier par dossier car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les dossiers en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux, par exemple : un allongement modeste de la vie à un coût potentiellement très élevé, l'attitude souhaitable devant des données de qualité modestes quand nous savons pertinemment qu'il serait illusoire d'espérer la publication de données de meilleure qualité, la difficulté de comparer le traitement des maladies chroniques avec celui des maladies aiguës.

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux patients et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un autre type que scientifiques. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'état doit promouvoir. Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du payeur de taxes, ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures qui rendent le débat démocratique possible : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal, le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre ensemble qui assume la diversité.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

C'est dans cette perspective que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive ainsi que sur différents éléments issus d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux face aux traitements en oncologie ainsi qu'à la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. La perspective citoyenne n'est pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants. Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération en termes de représentation et d'information, ce point de vue doit être construit de façon critique en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et informé.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé car la santé est considérée comme une valeur importante. De plus, les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. Cependant, cet « accès raisonnable » exige la prise en compte des ressources disponibles, il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

Il est également important de reconnaître que la maladie et la santé peuvent être considérées comme un objet économique et politique. Elles sont soumises à des pressions par différents groupes dont la mission n'est pas le bien commun dans son aspect de recherche de la santé des personnes et de la collectivité. Cette dimension de l'économie du médicament doit être prise en compte dans l'analyse réflexive des données étudiées. Il est aussi important d'adopter une position critique qui prenne en compte cette réalité. La maladie est non seulement une donnée organique, elle est également une création de la culture. Les forces du marché et les idéologies participent à la construction sociale de la maladie.

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. Ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines, néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être créé dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et la disponibilité de l'information pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

À cet égard, prenant acte de cet a priori, l'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen non atteint de la maladie, il serait raisonnable de convenir que le pemetrexed utilisé pour le traitement d'entretien en continu du CPNPC non épidermoïde représente une avancée clinique qui peut être jugée importante, puisqu'elle permet de traiter une condition clinique mortelle. Les données appuyant l'usage de ce produit pour cette indication proviennent d'une étude ayant un niveau de preuve élevé. Les bénéfices cliniques observés sur la survie globale (2,9 mois)

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

pourraient représenter, pour les citoyens qui ne sont pas affligés de cette maladie, mais souffrant d'autres maladies ou étant sains, un gain de survie modeste, mais néanmoins important. De plus, les effets indésirables du pemetrexed sont pris en charge et les patients traités maintiennent une qualité de vie semblable à ceux qui recevraient un placebo. Cependant, une autre option pour le traitement d'entretien du CPNPC est actuellement disponible, soit le traitement d'entretien séquentiel avec ce même produit. Le besoin médical est actuellement comblé, mais cette nouvelle approche thérapeutique est intéressante. En effet, la poursuite d'un traitement déjà utilisé en première intention, dont le profil d'innocuité et l'effet sur la qualité de vie est connu, représente un avantage.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis qu'il est raisonnable d'ajouter une indication reconnue à Alimta^{MC} pour le traitement d'entretien en continu des patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde au stade local avancé ou métastatique à la *Liste de médicaments – Établissements*. De plus, une indication reconnue comprenant des mesures strictes d'utilisation et d'arrêt s'avère un choix raisonnable et responsable. La recommandation unanime des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- L'usage du pemetrexed pour le traitement d'entretien en continu du CPNPC constitue une approche thérapeutique additionnelle et permet de retarder l'administration d'une thérapie de deuxième intention.
- Les résultats proviennent d'une étude ayant un niveau de preuve élevé.
- Le pemetrexed offre un gain de survie médiane sans progression de 1,3 mois par rapport au placebo, qui est jugé cliniquement modeste.
- Il procure un gain de survie médiane globale de 2,9 mois comparativement au placebo qui est jugé cliniquement significatif.
- Le pemetrexed entraîne des effets indésirables connus et leur prise en charge permet d'en réduire la gravité et la fréquence.
- La qualité de vie observée avec le pemetrexed est semblable à celle observée dans le groupe placebo. L'usage de ce produit ne modifie donc pas la qualité de vie des sujets.
- En tenant compte de la baisse de prix liée à l'ajout de l'indication du traitement d'entretien en continu, le rapport entre le coût et l'efficacité du pemetrexed est jugé acceptable.
- L'usage du pemetrexed pour cette indication conduit à des coûts additionnels pour les établissements de santé d'environ 8,7 M\$ pour les 3 années suivant l'inscription du produit. Cela inclut des économies réalisées à la suite de la baisse de prix portant également sur les autres indications reconnues actuellement présentes à la *Liste de médicaments - Établissements*.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Ciuleanu T, Brodowicz T, Belani C, et coll. Maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC for non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374:1432-40.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Gridelli C, de Marinis F, Pujol JL, et coll.** Safety, resource use, and quality of life in paramount: a phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo after induction pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012 Nov;7(11):1713-21.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur : État des lieux et bilan du projet pilote. Septembre 2012. <http://www.inesss.qc.ca/>
- **Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et coll.** Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):247-55.
- **Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et coll.** PARAMOUNT: Final Overall Survival Results of the Phase III Study of Maintenance Pemetrexed Versus Placebo Immediately After Induction Treatment With Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(23):2895-902.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

BOSULIF^{MC} – Leucémie myéloïde chronique

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Bosulif

Dénomination commune : Bosutinib

Fabricant : Pfizer

Forme : Comprimé

Teneurs : 100 mg et 500 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Bosulif^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC), car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

À l'intention du public

Bosulif^{MC} a pour but de traiter les personnes atteintes d'un cancer de la moelle osseuse : la leucémie myéloïde chronique. Il s'agit d'une maladie grave qui progresse en 3 phases (chronique, accélérée et blastique) jusqu'au décès. Sans traitement, les patients ont une espérance de vie d'environ 5 ans. Les traitements qui leur sont offerts visent à ralentir la progression de la maladie, permettent généralement de conserver un bon état de santé ainsi que de vivre pendant plusieurs années. À des phases plus avancées de la maladie, certains patients ont accès à l'allogreffe de moelle, une option qui peut en guérir un certain nombre.

Santé Canada a accepté Bosulif^{MC} à certaines conditions. Il est indiqué, quelle que soit la phase de la maladie, chez les patients chez qui la maladie continue de progresser malgré l'usage d'au moins un traitement avec Gleevec^{MC}, Sprycel^{MC} ou Tasigna^{MC} ou qui sont intolérants à au moins une de ces options et chez qui leur administration n'est pas possible par la suite. Actuellement, il n'existe pas de traitement reconnu pour ces patients si l'allogreffe de moelle n'est pas une option.

L'INESSS n'est pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique de Bosulif^{MC} et recommande donc au ministre de ne pas l'inscrire. Les données sur Bosulif^{MC} proviennent d'une étude non comparative, de très faible niveau de preuve. Les résultats montrent que ce médicament, administré en deuxième ou troisième intention de traitement, entraîne des réponses cliniques positives chez plusieurs patients ayant une maladie en phase chronique. Par contre, il n'est pas possible de déterminer les bénéfices que procure Bosulif^{MC} comparativement à Sprycel^{MC} et Tasigna^{MC}. De plus, l'étude réalisée en première intention de traitement montre que Bosulif^{MC} apparaît moins efficace et plus toxique que Gleevec^{MC}. Finalement, pour les phases plus avancées de la maladie, les données sur Bosulif^{MC} sont jugées insuffisantes.

En conséquence, puisque la valeur thérapeutique de Bosulif^{MC} n'est pas reconnue, les 4 autres aspects prévus à la loi (la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du traitement, les conséquences de l'inscription du médicament à la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

système de santé et l'opportunité de l'inscription du médicament à la liste en regard de l'objet du régime général) n'ont pas été considérés.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus à la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le bosutinib appartient à la classe des inhibiteurs des tyrosines-kinases (ITK). Il agit en inhibant de façon sélective l'activité de la tyrosine-kinase BCR-ABL ainsi que celle de kinases de la famille Src, telles que Src, Lyn et Hck, impliquées dans la pathogénèse des leucémies à chromosome Philadelphie (Ph). Santé Canada a émis un avis de conformité conditionnel pour le bosutinib. Il s'administre par voie orale et est indiqué « pour le traitement des adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positif (Ph+) en phase chronique, en phase accélérée ou en crise blastique qui ont présenté une résistance ou une intolérance à un traitement préalable par un inhibiteur de tyrosine kinase et pour qui un traitement subséquent par l'imatinib, le nilotinib ou le dasatinib n'est pas indiqué d'un point de vue clinique ». Il s'agit de la première évaluation de Bosulif^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La LMC est un cancer hématologique de la moelle osseuse. Il est estimé qu'en 2014 environ 1 240 nouveaux cas de leucémie seront diagnostiqués et que 620 personnes décèderont de ce cancer au Québec. Notons que la LMC compte pour environ 15 % de ces cas. Il s'agit d'une maladie grave qui progresse en 3 phases (chronique, accélérée et blastique) jusqu'au décès. Sans traitement, l'espérance de vie des patients est d'environ 5 ans. Actuellement, l'imatinib (Gleevec^{MC}), le nilotinib (Tasigna^{MC}) et le dasatinib (Sprycel^{MC}) sont inscrits en médicaments d'exception pour le traitement de première intention de la LMC en phase chronique, selon certaines conditions. En présence d'une résistance ou d'une intolérance à un traitement de première intention, les options remboursées en deuxième intention sont l'imatinib à haute dose, le nilotinib ou le dasatinib. Le choix du traitement dépend de celui reçu auparavant. En présence d'une maladie réfractaire ou d'une intolérance à au moins 2 ITK, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, potentiellement curative, est envisagée. Cependant, certains patients refusent cette thérapie et d'autres ne sont pas admissibles à la recevoir en raison de leur âge ou de la présence de comorbidités. Un autre ITK leur est alors administré. Par ailleurs, l'imatinib est le seul produit inscrit en première intention de traitement de la LMC en phase accélérée, tandis que le nilotinib et le dasatinib constituent des options de deuxième intention. Seul l'imatinib est inscrit sur les listes de médicaments pour le traitement de la LMC en phase blastique. Notons que l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est l'option privilégiée à ces phases avancées de la maladie. Ces thérapies permettent de prolonger la vie

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

des patients pendant plusieurs années.

Analyse des données

Les données concernant le bosutinib proviennent de l'étude 200, un essai de phase I/II à devis ouvert, multicentrique et non comparatif. Diverses publications issues de cette étude ont été considérées pour l'évaluation de la valeur thérapeutique du bosutinib pour le traitement de deuxième intention ou plus de la LMC en phase chronique dont celle de Cortes (2011), complétée par les analyses de Gambacorti-Passerini (2014) et de Trask (2012), ainsi que celle de Khoury (2012). Une comparaison indirecte non publiée est également analysée. De plus, pour le traitement de la LMC en phase accélérée et en phase blastique, l'abrégé de publication de Gambacorti-Passerini (2010) est considéré.

LMC en phase chronique - deuxième intention de traitement

La publication de Cortes (2011) présente les résultats d'efficacité et d'innocuité observés chez une cohorte de 288 adultes atteints de LMC Ph + en phase chronique, résistants ou intolérants à l'imatinib. La première partie de l'essai a permis de déterminer la dose maximale tolérée de bosutinib, soit 500 mg par jour. Les patients inclus dans la seconde partie de l'étude n'avaient pas reçu d'autre ITK que l'imatinib et présentaient un bon état de santé global (ECOG de 0 ou 1). Ils ont reçu le bosutinib à la dose quotidienne de 500 mg jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La dose pouvait être augmentée à 600 mg par jour ou réduite par tranches de 100 mg jusqu'à 300 mg par jour, selon la tolérance du patient. Les principaux résultats d'efficacité obtenus après un suivi médian de 24,2 mois sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de la publication de Cortes (2011)

Patients (nombre)	RHC ^a cumulée	RCyM ^b à 24 semaines	RCyM ^b cumulée	RCyC ^c cumulée	RMM ^d cumulée	SSP ^e estimée à 2 ans	SG ^f estimée à 2 ans
Tous les patients (n = 288)	86 % (n = 287)	31 %	53 % (n = 266)	41 % (n = 266)	64 % (n = 78)	79 %	92 %
Résistants à l'imatinib (n = 200)	86 % (n = 199)	33 %	54 % (n = 186)	41 % (n = 186)	64 % (n = 55)	73 %	89 %
Intolérants à l'imatinib (n = 88)	85 % (n = 88)	27 %	49 % (n = 80)	41 % (n = 80)	65 % (n = 23)	95 %	98 %

a Pourcentage de patients ayant une réponse hématologique complète

b Pourcentage de patients ayant une réponse cytogénétique majeure (complète ou partielle) selon les critères d'évaluation de l'European LeukemiaNet (ELN 2006)

c Pourcentage de patients ayant une réponse cytogénétique complète selon les critères d'évaluation de l'ELN (2006)

d Pourcentage de patients ayant une réponse moléculaire majeure (complète ou partielle) confirmée par RT-PCR dans un laboratoire central

e Pourcentage de patients dont la maladie n'a pas progressé à 2 ans

f Pourcentage de patients en vie à 2 ans

Les éléments clés identifiés lors de l'analyse de la méthodologie de l'étude sont les suivants :

- Il s'agit d'un essai de très faible niveau de preuve, soit une étude de phase I/II, non comparative et à devis ouvert.
- L'absence de comparateur pourrait s'expliquer par le fait que le nilotinib et le dasatinib

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

n'étaient pas encore approuvés pour cette condition lors du recrutement des patients de cette cohorte (2006 à 2008).

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. La majorité des patients sont résistants à l'imatinib (69 %). La plupart des sujets ont reçu un seul traitement antérieur (68 %). Ceux qui ont reçu 2 thérapies antérieures avaient tous reçu de l'interféron alfa. Notons que ce produit n'est plus utilisé en pratique.
- La population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- Les critères utilisés pour définir la résistance ou l'intolérance à l'imatinib sont rigoureux, bien détaillés et concordent avec ceux utilisés en pratique.
- L'objectif d'évaluation principal, le pourcentage de réponse cytogénétique majeure (RCyM) à 24 semaines, est jugé acceptable dans le contexte du traitement de la LMC.

Les résultats montrent que l'usage du bosutinib permet d'obtenir des réponses cytogénétiques et hématologique chez les patients atteints de LMC en phase chronique qui présentent une résistance ou une intolérance à l'imatinib. L'effet du traitement observé est rapide (délai médian avant l'obtention d'une RCyM = 12,3 semaines) et se maintient tout au long de l'étude. Ces résultats sont jugés cliniquement significatifs. En ce qui concerne les réponses moléculaires, le faible nombre de patients évalués ne permet pas d'en tirer des conclusions. Notons que les patients qui présentent la mutation T315I ne semblent pas bénéficier du traitement. En ce qui a trait aux médianes de survie sans progression et de survie globale, elles ne sont pas atteintes à cette durée de suivi, mais les pourcentages de survie estimés à 2 ans sont significatifs.

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés sont les troubles d'ordre gastro-intestinal (diarrhée, nausée, vomissements) ou hématologique (anémie, thrombocytopenie, neutropénie). Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus souvent observés sont la thrombocytopenie (24 %), la neutropénie (18 %), l'anémie (13 %), l'hypermagnésémie (12 %), l'augmentation des transaminases hépatiques (ALT : 10 % et AST : 5 %), la diarrhée (9 %) et les éruptions cutanées (9 %). Le pourcentage de patients ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables est de 21 %. Par ailleurs, 66 % des patients inclus dans l'étude ont eu une interruption temporaire du traitement et 47 % ont eu une réduction de dose. De l'avis des experts, les troubles gastro-intestinaux qui apparaissent au cours des 2 premières semaines de traitement sont transitoires. Ils peuvent disparaître d'eux-mêmes ou être résolus avec l'administration de traitements de support. En ce qui concerne les troubles hématologiques, ils ne sont pas inhabituels à ce stade de la maladie. De plus, la prise en charge des effets indésirables, notamment par une interruption temporaire du traitement ou une réduction de dose, permet d'en réduire la gravité et la fréquence.

La publication de Gambacorti-Passerini (2014) présente les résultats d'une analyse intermédiaire additionnelle des données concernant le sous-groupe de patients décrit précédemment dans la publication de Cortes (2011). Les résultats obtenus après 9 mois additionnels de suivi abondent dans le même sens que ceux observés précédemment et montrent que l'efficacité du traitement est durable. Les effets indésirables hématologiques ou non-hématologiques ainsi que la proportion de ceux-ci sont semblables à ceux observés au cours du suivi précédent. De l'avis des experts, ces données indiquent que les patients qui obtiennent une réponse cytogénétique avec le bosutinib en tirent un bénéfice significatif.

Des données de qualité de vie sont également issues de l'étude 200 (Trask). L'évaluation de la qualité de vie et des symptômes liés à la maladie des patients de la cohorte décrite

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

précédemment a été effectuée jusqu'à l'abandon du traitement. Les patients devaient apprécier eux-mêmes leur qualité de vie. Le module *Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia* (FACT-Leu) utilisé, qui comprend le questionnaire *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G) et une échelle spécifique à la leucémie, est reconnu et validé. Les résultats observés pendant 96 semaines semblent démontrer que la qualité de vie des patients s'améliore au cours du traitement. En effet, une augmentation statistiquement significative de plusieurs scores sur les échelles du module FACT-Leu est observée au cours du traitement. Cependant, le seuil de changement minimal cliniquement significatif a été atteint seulement chez le sous-groupe de patients intolérants à l'imatinib, et ce, exclusivement lors des 3 dernières évaluations sur 7 analyses effectuées pour quelques paramètres d'évaluation. En somme, l'usage du bosutinib ne semble pas détériorer la qualité de vie des patients, mais une incertitude est présente en raison de l'absence d'insu.

LMC en phase chronique - troisième intention de traitement

La publication de Khoury présente, quant à elle, les résultats d'une analyse qui porte chez un sous-groupe de 118 adultes atteints de LMC Ph + en phase chronique, résistants ou intolérants à l'imatinib ainsi qu'au nilotinib ou au dasatinib. Parmi ceux-ci, 115 patients recevaient une troisième intention de traitement et 3 patients, une quatrième intention. Ils présentaient tous un bon état de santé global (ECOG de 0 ou 1). Les principaux résultats obtenus, après un suivi médian de 28,5 mois, sont présentés au tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité de la publication de Khoury (2012)

Patients (nombre)	RHC ^a cumulée	RCyM ^b cumulée	RCyC ^c cumulée	RMM ^d cumulée	SSP ^e estimée à 2 ans	SG ^f estimée à 2 ans	Transformation en PA ou PB ^g
Tous les patients (n = 118)	73 % (n = 116)	32 % (n = 108)	24 % (n = 108)	15 % (n = 105)	73 %	83 %	4 %
Imatinib ^h et résistants au dasatinib (n = 37)	62 %	31 % (n = 35)	14 % (n = 35)	3 % (n = 35)	n.d.	n.d.	n.d.
Imatinib ^h et intolérants au dasatinib (n = 50)	80 % (n = 49)	30 % (n = 43)	28 % (n = 43)	25 % (n = 48)	n.d.	n.d.	n.d.
Imatinib ^h et résistants au nilotinib (n = 27)	77 % (n = 26)	35 % (n = 26)	27 % (n = 26)	11 % (n = 19)	n.d.	n.d.	n.d.

a Pourcentage de patients ayant une réponse hématologique complète

b Pourcentage de patients ayant une réponse cytogénétique majeure (complète ou partielle) selon les critères d'évaluation de l'European LeukemiaNet (ELN 2006)

c Pourcentage de patients ayant une réponse cytogénétique complète selon les critères d'évaluation de l'ELN 2006

d Pourcentage de patients ayant une réponse moléculaire majeure (complète ou partielle) confirmée par RT-PCR dans un laboratoire central

e Pourcentage de patients dont la maladie n'a pas progressé à 2 ans

f Pourcentage de patients en vie à 2 ans

g Pourcentage de patients dont la maladie a progressé en phase accélérée (PA) ou en phase blastique (PB)

h Patients résistants ou intolérants à l'imatinib

n.d. Non disponible

Les éléments clés suivants doivent être retenus :

- Les données issues de cette cohorte proviennent de l'étude 200, jugée de très faible niveau de preuve.
- Le recrutement des patients de cette cohorte s'est effectué de 2006 à 2010, ce qui explique que certains ont pu recevoir le dasatinib ou le nilotinib après résistance ou intolérance à l'imatinib.
- Les caractéristiques des patients sont bien détaillées. La population étudiée est représentative de celle à traiter au Québec.

Des résultats positifs sont observés avec le bosutinib sur les réponses cytogénétiques ou hématologique ainsi que sur la survie globale. Ainsi, les patients qui se trouvent en troisième intention de traitement de la LMC en phase chronique, à la suite d'une résistance ou d'une intolérance à l'imatinib ainsi qu'au dasatinib ou au nilotinib peuvent obtenir des réponses cliniques significatives avec le bosutinib.

LMC en phase chronique - Comparaison entre le bosutinib, le dasatinib et le nilotinib

Les comparateurs jugés les plus appropriés pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du bosutinib en deuxième intention de traitement de la LMC sont le nilotinib et le dasatinib. Actuellement, il

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

n'existe pas d'étude qui compare directement les traitements entre eux. Ainsi, une mise en parallèle non publiée des résultats d'études portant sur le nilotinib et le dasatinib a été analysée. Certaines de ces études correspondent à celles retenues lors de l'évaluation de la valeur thérapeutique de ces produits. Il ressort de cette comparaison indirecte que l'efficacité du bosutinib en deuxième intention de traitement de la LMC en phase chronique apparaît semblable à celle du dasatinib et du nilotinib. Quant à son profil d'innocuité, il apparaît différent de celui des deux autres ITK. En effet, le bosutinib semble entraîner autant d'effets indésirables de grade 3 ou 4 que le dasatinib et le nilotinib, mais ceux-ci sont principalement d'ordre gastro-intestinal. Toutefois, une conclusion ferme ne peut être tirée en raison des nombreuses limites inhérentes à ce type de comparaison.

Par ailleurs, les résultats d'une étude ouverte (Cortes 2012) réalisée en première intention ont été considérés pour apprécier l'efficacité globale du traitement. Les résultats observés chez 502 patients après 12 mois de traitement laissent croire que le bosutinib a une efficacité moindre que celle de l'imatinib et un profil d'innocuité plutôt défavorable. Notons que le bosutinib n'a pas encore reçu d'avis de conformité de Santé Canada en première intention de traitement de la LMC. Le nilotinib et le dasatinib, pour leur part, avaient démontré leur supériorité par rapport à l'imatinib en première intention de traitement.

LMC en phase accélérée ou en phase blastique

L'abrégé de publication de Gambacorti-Passerini (2010) présente les résultats d'une analyse qui porte, entre autres, sur 111 patients atteints de LMC Ph + en phase accélérée (n = 63) ou en phase blastique (n = 48). Ces patients se trouvaient tous à leur deuxième intention de traitement ou plus. Bien que les résultats semblent favorables, les experts sont d'avis qu'aucune conclusion ne peut en être tirée, car il s'agit de données préliminaires qui sont jugées de très faible niveau de preuve. Ainsi, les données actuelles sont jugées insuffisantes pour évaluer adéquatement les bénéfices du bosutinib pour le traitement de la LMC en phase accélérée ou en phase blastique.

Besoin de santé

L'arrivée des thérapies ciblées, à l'aide des ITK (imatinib, dasatinib et nilotinib), a permis d'améliorer le pronostic des patients atteints de LMC en phase chronique. La majorité des patients traités de façon continue conservent un bon état de santé global. La progression vers les phases avancées de la maladie est retardée et s'étend sur plusieurs années. Cependant, certains patients deviennent résistants ou intolérants à ces options thérapeutiques. L'accès au bosutinib permettrait la prise en charge des patients atteints de LMC qui ne sont pas admissibles à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à la suite d'une résistance ou d'une intolérance aux autres ITK. Le bosutinib représenterait donc une option thérapeutique additionnelle pour ces patients. Ainsi, cette thérapie comblerait un besoin de santé chez une faible proportion de patients.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont majoritairement d'avis que le bosutinib ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de deuxième intention ou plus de la LMC Ph + en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique. La recommandation majoritaire des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Motifs de la position majoritaire

- L'étude 200 est de très faible niveau de preuve (étude de phase I/II, non comparative, à devis ouvert) et présente des limites méthodologiques importantes.
- Les données d'efficacité montrent que le bosutinib entraîne des réponses cliniques positives chez plusieurs patients en deuxième ou troisième intention de traitement.
- Toutefois, aucune donnée comparative n'est disponible. L'ampleur de l'effet du bosutinib ne peut pas être confirmée par rapport au dasatinib et au nilotinib.
- Une étude de phase III, à répartition aléatoire et contrôlée permettrait d'apprécier et de mieux quantifier les bénéfices du bosutinib.
- Les données d'efficacité disponibles pour le bosutinib en première intention de traitement sont défavorables par rapport à l'imatinib. Le nilotinib et le dasatinib, pour leur part, avaient démontré leur supériorité par rapport à l'imatinib en première intention de traitement.
- En ce qui concerne l'innocuité, le bosutinib entraîne des effets indésirables de grade 3 ou 4 fréquents, principalement d'ordre hématologique ou gastro-intestinal, et certains sont préoccupants.
- Les données de qualité de vie sont incertaines. En effet, les patients devaient apprécier eux-mêmes leur qualité de vie, ce qui a pu surestimer les bénéfices du bosutinib compte tenu de l'absence d'insu.
- Les données sont insuffisantes pour reconnaître la valeur thérapeutique du bosutinib pour le traitement de deuxième intention ou plus de la LMC en phase accélérée ou en phase blastique.

Motifs de la position minoritaire

- Le niveau de preuve de l'étude 200, bien qu'il soit très faible, est semblable à celui de l'étude principale qui a permis de reconnaître la valeur thérapeutique du nilotinib en deuxième intention de la LMC en phase chronique après résistance ou intolérance à l'imatinib.
- Une étude à répartition aléatoire comparant le bosutinib au nilotinib ou au dasatinib en deuxième intention de traitement de la LMC en phase chronique aurait été idéale, mais une telle étude ne sera probablement jamais réalisée.
- Sur la base de comparaisons indirectes, l'efficacité du bosutinib en deuxième intention apparaît semblable à celle du dasatinib et du nilotinib. Quant à son profil d'innocuité, il apparaît différent de celui des 2 autres ITK. Le bosutinib semble entraîner autant d'effets indésirables de grade 3 ou 4 que le dasatinib et le nilotinib, mais ceux-ci sont principalement d'ordre gastro-intestinal.
- La toxicité du bosutinib est importante, mais la réduction de dose ou l'interruption du traitement permet de réduire la fréquence et la gravité de ces effets indésirables.
- Le bosutinib ne semble pas détériorer la qualité de vie des patients.
- Le bosutinib constituerait une option additionnelle de traitement. Il permettrait de combler un besoin chez une faible proportion de patients non admissibles à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et coll.** European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122(6):872-84.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et coll.** Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006 15;108(6):1809-20.
- **Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, et coll.** Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood* 2011;118(17):4567-76.
- **Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, et coll.** Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol.* 2012 Oct 1;30(28):3486-92.
- **Gambacorti-Passerini C, Brümmendorf TH, Kim DW, et coll.** Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. *Am J Hematol.* 2014 Apr 8. DOI: 10.1002/ajh.23728.
- **Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Khoury HJ, et coll.** Safety and efficacy of bosutinib in patients with AP and BP CML and Ph+ ALL following resistance/intolerance to imatinib and other TKIs : Update from study SKI-200. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* May 2010 vol. 28 no. 15_suppl 6509.
- **Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, et coll.** Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood* 2012;119(15):3403-12.
- **Trask PC, Cella D, Besson N, et coll.** Health-related quality of life of bosutinib (SKI-606) in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2012;36(4):438-42.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

PERJETA^{MC} – Cancer du sein métastatique

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Perjeta

Dénomination commune : Pertuzumab

Fabricant : Roche

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneur : 30 mg/ml (14 ml)

Avis de refus – À moins que le rapport entre le coût et l'efficacité soit modifié pour atteindre un niveau acceptable

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Perjeta^{MC} sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2 : *human epidermal growth factor receptor-2*), à moins que ce produit fasse l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre son rapport entre le coût et l'efficacité acceptable, et cela, dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

L'indication reconnue proposée pour le pertuzumab est la suivante :

- ◆ en association avec le trastuzumab et le docetaxel, pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur HER2, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1.

La dose maximale de pertuzumab est de 840 mg pour le premier cycle de traitement et de 420 mg pour les cycles suivants.

La mesure d'atténuation du fardeau économique proposée est la suivante :

- Une contribution financière importante du fabricant pour améliorer le rapport entre le coût et l'efficacité.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

À l'intention du public

Perjeta^{MC} est utilisé pour traiter les femmes atteintes d'un cancer du sein avec des métastases. À ce stade de la maladie, même avec un traitement, l'état des patientes se détériore rapidement et elles vivent habituellement moins de 5 ans. Les traitements offerts visent tous à améliorer leur confort ou à gagner quelques mois en bonne forme, mais il est actuellement impossible de guérir à ce stade de la maladie.

Selon les résultats de l'étude fournie par le fabricant, l'ajout de Perjeta^{MC} à Herceptin^{MC} et à Taxotere^{MC} a permis de prolonger la durée de la vie des patientes sans que la maladie ne progresse de près de 6 mois. Ce médicament permet aussi de maintenir la qualité de vie des patientes.

Le coût de traitement par patient de ce médicament est très élevé. Ce médicament doit être utilisé avec Herceptin^{MC}, qui lui aussi coûte très cher, notamment par rapport au bienfait de santé qu'il permet d'offrir. Ajouter Perjeta^{MC} fait en sorte que le rapport coût-efficacité est près de 290 000 \$ pour une année de vie de qualité gagnée; ce qui est très élevé en comparaison à ceux obtenus pour d'autres maladies.

L'INESSS est conscient qu'un gain en survie de quelques mois est un argument majeur pour les patients et aux yeux des citoyens, la lutte pour la vie étant une valeur fondamentale dans notre société. Mais dans un contexte de ressources limitées, l'INESSS doit émettre une recommandation pour que celles-ci soient investies de façon responsable afin de permettre d'aider le plus de patients possibles dans l'ensemble du système de santé.

Puisque le prix de Perjeta^{MC} est très élevé par rapport aux bienfaits que celui-ci apporte et que les coûts qu'il entraînerait sont élevés (30 millions de dollars sur 3 ans), l'INESSS juge plus responsable que le fabricant contribue à la diminution du fardeau économique sur le système de santé.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues oncologues, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus à la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant et le premier agent de la classe des inhibiteurs de la dimérisation du récepteur HER2. Il possède un mode d'action distinct et complémentaire à celui du trastuzumab sur ce récepteur, entraînant l'arrêt de la croissance cellulaire et l'apoptose. Le pertuzumab est indiqué « en association avec Herceptin^{MC} (trastuzumab) et le docetaxel dans le traitement du cancer du sein métastatique surexprimant HER2, quand le cancer métastatique n'a pas été traité préalablement par une chimiothérapie ou un anti-HER2 ». Actuellement, le trastuzumab est notamment inscrit à la *Liste de médicaments - Établissements* pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2 positif (HER2+), selon certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation de la fiole de Perjeta^{MC} par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Février 2014 Recommandation de l'INESSS pour Perjeta^{MC} - Herceptin^{MC} emballage combiné : [Avis de refus – À moins que le rapport entre le coût et l'efficacité soit modifié pour atteindre un niveau acceptable](#)

Décision du ministre : Refus d'inscription

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du sein est une maladie fréquente et grave (environ 6 000 nouveaux cas en 2014 au Québec). Il s'agit du cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes au Québec. La majorité des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ont habituellement eu une récurrence après un diagnostic de stade précoce et ont reçu un traitement adjuvant. Environ 5 % des femmes présenteraient une maladie d'emblée métastatique. La surexpression du récepteur HER2, présente chez 10 % à 30 % des cancers du sein invasifs, est associée à une forme agressive de la maladie et à un mauvais pronostic. Les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ont un taux de survie relatif à 5 ans de 15 % à 18 %. Le traitement du cancer du sein métastatique demeure à visée palliative dans le but de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie, et possiblement d'améliorer la survie. Le traitement standard de première intention du cancer du sein métastatique HER2+ consiste à associer le trastuzumab à une taxane (docetaxel ou paclitaxel). D'autres thérapies peuvent être administrées telles les associations trastuzumab/capécitabine ou trastuzumab/vinorelbine.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Analyse des données et besoin de santé

Lors de l'évaluation de Perjeta^{MC} - Herceptin^{MC} emballage combiné, la valeur thérapeutique du pertuzumab, administré en association avec le trastuzumab et le docetaxel, a été reconnue à l'unanimité par les membres du CSEMI-CEPO pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2+. L'évaluation portait sur les résultats d'une étude de phase III (Baselga 2012), complétée par les analyses de Swain (2013) et de Cortés (2013). Les résultats observés chez 808 patients atteints d'un cancer du sein à un stade localement récurrent, non résécable ou métastatique et HER2+, après un suivi médian de 19,3 mois, démontrent que l'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel prolonge la survie médiane sans progression de 6,1 mois. Ce gain est jugé d'une ampleur cliniquement importante. La survie médiane globale et la réponse tumorale objective sont également en faveur de l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel. De plus, l'ajout du pertuzumab au trastuzumab/docetaxel entraîne peu d'effets indésirables additionnels et il ne modifie pas la qualité de vie des sujets. Finalement, son usage permet de retarder l'administration d'une thérapie de deuxième intention. Les bénéfices cliniques observés avec cette nouvelle option thérapeutique sont jugés comme comblant un besoin de santé important.

Dans les présents travaux, aucune nouvelle donnée clinique n'est soumise.

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

Le prix d'une fiole à usage unique de pertuzumab est de ■■■ \$. Pour une personne de 1,73 m² de surface corporelle ou de 70 kg de poids, le coût du premier cycle de 21 jours de traitement avec le pertuzumab est de ■■■ \$, tandis qu'il est de ■■■ \$ pour les cycles subséquents. Ces coûts s'ajoutent à ceux de l'association trastuzumab/docetaxel qui sont de 4 094 \$ pour le premier cycle puis de 3 235 \$ pour les cycles suivants, ce qui augmente d'environ le ■■■ les coûts de traitement par cycle. Les autres options offertes telles les associations trastuzumab/paclitaxel (3 495 \$), trastuzumab/capécitabine (3 877 \$ puis 3 018 \$) ou trastuzumab/vinorelbine (3 504 \$ puis 2 645 \$) présentent des coûts par cycle nettement moindres. Les pertes de médicament sont considérées dans le calcul des coûts selon la durée de stabilité du médicament.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du pertuzumab en comparaison avec le placebo, tous deux en association avec le trastuzumab et le docetaxel, pour le traitement des personnes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ quand celui-ci n'a pas été traité préalablement par une chimiothérapie ou un anti-HER2. Cette analyse :

- se base sur un modèle qui simule l'évolution de la maladie selon 3 états de santé : la survie sans progression de la maladie, la survie avec progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans considéré comme un horizon à vie;
- les données d'efficacité s'appuient sur les résultats de l'étude de Baselga;
- inclut les valeurs d'utilité provenant d'une étude publiée (Lloyd 2006);
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés les coûts en médicaments, les coûts d'administration et de surveillance des médicaments, ceux des visites médicales, des services hospitaliers, des tests de laboratoire et des procédures de diagnostic, les coûts associés à la prise en charge des effets indésirables ainsi que ceux des meilleurs soins de soutien nécessaires à la suite de la progression de

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

la maladie, tout comme ceux des ressources nécessaires aux soins palliatifs. Une perspective sociétale qui inclut ces coûts ainsi que ceux de perte de productivité des patientes est également présentée.

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du pertuzumab comparativement au placebo, tous deux en association avec le trastuzumab et le docetaxel, pour le traitement de première intention d'un cancer du sein métastatique surexprimant HER2

Pertuzumab comparativement au placebo	Année de vie différentielle moyenne par patient	QALY différentiel moyen par patient	Coût différentiel total moyen par patient ^a
Fabricant – perspective d'un ministère de la santé			
			\$
Ratio coût-efficacité différentiel	\$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	\$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	\$/QALY gagné à \$/QALY gagné		
Probabilistes	La probabilité est de % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
Fabricant – perspective sociétale			
			\$
Ratio coût-efficacité différentiel	\$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	\$/QALY gagné		
INESSS – perspective d'un ministère de la santé			
Ratio coût-efficacité différentiel	232 308 \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	295 089 \$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	166 311 \$/QALY gagné à 332 325 \$/QALY gagné		
Probabilistes	La probabilité est de 0 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de 0 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
INESSS – perspective sociétale			
Ratio coût-efficacité différentiel	228 154 \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	289 812 \$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	283 106 \$/QALY gagné à 289 825 \$/QALY gagné		
Autres ratios coût-efficacité différentiels	23 672 \$ par mois de survie sans progression 1 368 170 \$ par personne ayant une réponse tumorale objective 2 761 676 \$ par personne en vie à 1 an 1 319 739 \$ par personne en vie à 2 ans 968 380 \$ par personne en vie à 3 ans		

a Coûts additionnels moyens par patient engendrés par le pertuzumab sur un horizon temporel à vie, selon les coûts considérés de chacune des perspectives

Dans l'ensemble, il s'agit d'un modèle pharmacoéconomique d'une bonne qualité méthodologique. L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés de l'analyse des aspects cliniques et pharmacoéconomiques susceptibles d'affecter l'estimation des ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels. Ces mesures permettent d'apprécier si le pertuzumab procure des bénéfices cliniques qui justifient les coûts de traitement plus élevés par rapport au placebo.

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 à 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 principaux éléments clés de l'analyse sont les suivants :

- Les données de survie générées par le modèle : les bénéfices additionnels moyens du pertuzumab par rapport au placebo sont un peu plus élevés que les gains médians observés dans l'étude principale, tant sur le temps avant que la maladie progresse que sur le temps jusqu'au décès. L'estimation d'un gain de survie globale moyen de ■■■ mois dans la modélisation pharmacoéconomique, quoique jugée plausible par les experts, représente tout de même une source d'imprécision lorsqu'il est comparé au gain médian minimal de 4,8 mois dans l'étude. En effet, quoique la médiane de survie globale ne soit pas atteinte, le nombre de mois correspondant à la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la survie médiane globale (42,4 mois) permet d'estimer que le gain médian serait minimalement de 4,8 mois.
- Compte tenu qu'une plus grande proportion de patientes aura été traitée en adjuvant avec le trastuzumab dans le contexte de soins au Québec, il est possible que le bénéfice absolu soit moindre avec l'ajout du pertuzumab en première intention d'un cancer du sein métastatique, ce qui aurait pour effet d'augmenter le ratio coût-efficacité du pertuzumab.
- L'hypothèse du fabricant quant à l'absence de traitement chez 60 % des patientes en troisième intention est remise en question. Selon les experts, plus de 80 % des patientes auront un traitement en troisième intention, incluant plusieurs options de chimiothérapie si elles sont réfractaires au trastuzumab, notamment les anthracyclines, la gemcitabine et l'éribuline.
- La perspective sociétale incluant les coûts indirects en perte de productivité est jugée pertinente. Compte tenu de l'âge des patientes et de leur état général, cette perspective pourrait être favorable au pertuzumab. Par ailleurs, les proportions de femmes sur le marché du travail et les salaires correspondants à la population visée ont été révisés afin de mieux représenter la situation au Québec.

En conclusion, le rapport entre le coût et l'efficacité du pertuzumab n'est pas jugé favorable. Quoique le modèle soit dans son ensemble jugé réaliste et que la plupart des hypothèses soient jugées plausibles, certaines sont remises en question et ont fait l'objet d'autres analyses. De ces analyses, il ressort que le ratio est très élevé (295 089 \$/QALY gagné). Dans une perspective sociétale, le ratio demeure aussi très élevé, soit de 289 812 \$/QALY gagné. Ces 2 résultats pourraient être encore plus élevés si on considérait une hypothèse plus conservatrice sur le gain en survie globale. Pour l'ensemble de ces raisons, le pertuzumab ne représente pas une option de traitement efficace pour cette indication.

Autres indicateurs pharmacoéconomiques

L'INESSS a considéré d'autres ratios pharmacoéconomiques afin de mettre en perspective l'efficacité du traitement. Ces autres indicateurs reposent sur différentes variables d'efficacité et permettent d'apprécier dans son ensemble le rapport différentiel entre le coût et l'efficacité du pertuzumab par rapport au placebo, dans cette indication. Notamment, les ratios coût-efficacité suivants ont été considérés :

- 23 672 \$ par mois de survie sans progression;
- 1 368 170 \$ par personne ayant une réponse tumorale objective;
- 2 761 676 \$ par personne en vie à 1 an;
- 1 319 739 \$ par personne en vie à 2 ans;
- 968 380 \$ par personne en vie à 3 ans.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Impact budgétaire net de l'inscription de Perjeta^{MC} à la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur HER2

Scénario ^a		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	Établissements	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			■ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			■ \$
INESSS	Établissements	5 590 786 \$	11 575 812 \$	12 450 023 \$	29 616 621 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			23 020 000 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			32 680 000 \$

a Les estimations tiennent également compte de l'augmentation de l'usage du trastuzumab.

La majorité des hypothèses émises par le fabricant sont jugées réalistes. Toutefois, dans le scénario de l'INESSS, des parts de marché détenues par le pertuzumab supérieures sont retenues. De plus, les estimations de l'INESSS prennent en compte les pertes en médicament ainsi que l'actualisation des données statistiques sur le nombre de nouveaux cas de cancer en 2014.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 29,6 M\$ (moyenne de 9,9 M\$/an) pourraient s'ajouter au budget des établissements pour les 3 premières années suivant l'inscription du pertuzumab à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments – Établissements*. Ces estimations correspondent à 95, 102 et 110 personnes par année au cours des 3 premières années (nombre moyen annuel de 102 personnes) traitées avec le pertuzumab.

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'inscription du pertuzumab, dont le coût de traitement individuel est très élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 9,9 M\$ pour le traitement de 102 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouveaux médicaments à la *Liste de médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Coût d'opportunité lié à l'inscription du pertuzumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 9 872 207 \$

Comparaison	Coût additionnel annuel moyen par patient	Nombre de personnes ciblées
Coûts en médicaments		
Traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2+ par le pertuzumab/trastuzumab/docetaxel	96 471 \$	102
Coûts en soins de santé		
Équivalent en soins infirmiers pour les soins à domicile	1 001 \$	9 862
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	60 460 \$	163
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$	145
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	215 \$	45 881

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues des patients ou des groupes de patients au cours de l'évaluation.

La femme atteinte d'un cancer du sein métastatique est confrontée à un pronostic sombre, quant à sa qualité de vie ou à son espérance de vie. L'accès à une thérapie qui retarde la progression de la maladie et qui prolonge la survie est jugé comme significatif. L'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel retarde de 6,1 mois la progression de la maladie et prolonge la survie. Les effets indésirables qu'il entraîne peuvent être pris en charge et son effet sur la qualité de vie n'est pas différent de l'administration de l'association trastuzumab/docetaxel utilisée actuellement. Il s'agit de bénéfices considérés comme majeurs par les patientes.

Perspective du clinicien

Le pertuzumab représente une thérapie novatrice qui possède un mode d'action distinct et complémentaire à celui du trastuzumab sur le récepteur HER2. Il s'agit donc d'une thérapie ciblée pour un sous-groupe particulier de patientes atteintes du cancer du sein métastatique. De plus, les cliniciens consultés ont mentionné que la recherche de bio-marqueurs est en cours, ce qui pourrait permettre d'identifier les patientes qui bénéficieraient davantage du traitement. Les données d'efficacité et d'innocuité pour ce produit proviennent d'une étude ayant un niveau de preuve élevé, malgré une limite à la validité externe qui concerne l'administration du trastuzumab en traitement adjuvant. L'ampleur du bénéfice observé sur la survie sans progression (6,1 mois) est considérée comme significative et les résultats sur la survie globale sont en faveur de l'ajout du pertuzumab. Par ailleurs, le pertuzumab n'entraîne pas d'effet indésirable additionnel au regard de la fonction cardiaque et la qualité de vie des patientes est maintenue.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place le médecin dans une position difficile des points de vue éthique et déontologique. Le médecin, en face d'une personne atteinte d'un cancer du sein métastatique HER2+, a l'obligation morale de lui divulguer la disponibilité du pertuzumab. Si le médicament n'est pas inscrit, il doit

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

l'informer des motifs de la recommandation et de l'existence de la mesure de nécessité médicale particulière prévue à l'article 116 de la *Loi sur les services de santé et les services sociaux*. Il peut procéder à la demande s'il s'agit du meilleur traitement disponible pour elle. La demande doit alors être étudiée dans l'établissement par le comité de pharmacologie. Des décisions différentes peuvent être prises dans les différents établissements. Cela impose un fardeau budgétaire imprévu important pour les établissements et qui peut exiger de faire d'autres choix. Cette démarche soulève des questions quant à l'équité d'accès. De plus, il s'agit d'un processus administratif moins transparent et pour lequel il n'existe pas de mécanisme de reddition de compte explicite. Un suivi étroit est requis et le traitement serait arrêté lors de la progression de la maladie, et ce, d'autant plus que le coût est très élevé.

Perspective du citoyen

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener dossier par dossier car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les dossiers en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux, par exemple : un allongement modeste de la vie à un coût potentiellement très élevé, l'attitude souhaitable devant des données de qualité modestes quand nous savons pertinemment qu'il serait illusoire d'espérer la publication de données de meilleure qualité, la difficulté de comparer le traitement des maladies chroniques avec celui des maladies aiguës.

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux patients et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un autre type que scientifiques. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'état doit promouvoir. Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du payeur de taxes, ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures qui rendent le débat démocratique possible : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal, le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre ensemble qui assume la diversité.

C'est dans cette perspective que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive ainsi que sur différents éléments issus d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux face aux traitements en oncologie ainsi qu'à la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. La perspective citoyenne n'est pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants. Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération en termes de représentation et d'information, ce point de vue doit être construit de façon critique en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et informé.

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 à 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 Québec s'est doté d'un système public de soins de santé car la santé est considérée comme une valeur importante. De plus, les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. Cependant, cet « accès raisonnable » exige la prise en compte des ressources disponibles, il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

Il est également important de reconnaître que la maladie et la santé peuvent être considérées comme un objet économique et politique. Elles sont soumises à des pressions par différents groupes dont la mission n'est pas le bien commun dans son aspect de recherche de la santé des personnes et de la collectivité. Cette dimension de l'économie du médicament doit être prise en compte dans l'analyse réflexive des données étudiées. Il est aussi important d'adopter une position critique qui prenne en compte cette réalité. La maladie est non seulement une donnée organique, elle est également une création de la culture. Les forces du marché et les idéologies participent à la construction sociale de la maladie.

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. Ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines, néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être créé dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et la disponibilité de l'information pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

À cet égard, prenant acte de cet a priori, l'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen non atteint de la maladie, il serait raisonnable de convenir que Perjeta^{MC}, utilisé en association avec le trastuzumab et le docetaxel, représente une option clinique qui peut être jugée significative, puisqu'elle permet de répondre à une condition clinique mortelle, en offrant, pour certaines femmes, quelques mois de vie de plus en bonne santé. Dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne découlerait pas d'une décision responsable, juste et équitable compte tenu du coût soumis par le fabricant. Il serait donc nécessaire que ce dernier participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis que le pertuzumab, au prix soumis et selon les modalités actuelles, ne représente pas une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur la *Liste de médicaments – Établissements*, à moins que ce produit fasse l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre son rapport entre le coût et l'efficacité acceptable, et cela dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé. De plus, son

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

remboursement selon une indication reconnue comprenant des mesures strictes d'utilisation et d'arrêt s'avère un choix raisonnable et responsable plutôt que le recours à la mesure de nécessité médicale particulière. La recommandation unanime des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Le pertuzumab s'ajoute à l'une des thérapies d'association actuellement utilisées en première intention. Son usage permet de retarder l'administration d'une thérapie de deuxième intention. Les bénéfices cliniques observés avec cette nouvelle option thérapeutique sont jugés comme comblant un besoin de santé important.
- Les résultats proviennent d'une étude ayant un niveau de preuve élevé.
- L'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel offre un gain de survie médiane sans progression de 6,1 mois qui est jugé cliniquement important.
- La survie médiane globale et la réponse tumorale objective sont également en faveur de l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel.
- L'ajout du pertuzumab au trastuzumab/docetaxel entraîne peu d'effets indésirables additionnels et ne modifie pas la qualité de vie des sujets.
- Compte tenu du coût très élevé du pertuzumab au regard des bénéfices apportés, le rapport entre le coût et l'efficacité est jugé défavorable.
- En comparaison avec certains exemples économiques en termes de coût d'opportunité, les sommes à investir pour rembourser le pertuzumab posent des défis éthiques majeurs.
- Une mesure d'atténuation du fardeau économique permettrait d'améliorer son rapport coût-efficacité. Ainsi, les principes fondateurs du système de soins de santé seraient préservés, soit un accès équitable et raisonnable aux soins de santé requis par l'état de santé des patients.
- Comme il s'agit d'un cancer fréquent, le nombre de personnes qui pourraient utiliser ce traitement est élevé, ce qui entraîne un impact budgétaire très important, estimé à près de 30 M\$ sur 3 ans. Une mesure d'atténuation du fardeau économique permettrait de réduire l'impact budgétaire.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Baselga J, Cortés J, Kim SB, et coll.** Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(2):109-19.
- **Cortés J, Baselga J, Im YH, et coll.** Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2013;24(10):2630-5.
- **Lloyd A, Nafees B, Narewska J, et coll.** Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2006;95(6):683-90.
- **Swain SM, Kim SB, Cortés J, et coll.** Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;14(6):461-71.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur : État des lieux et bilan du projet pilote. Septembre 2012. <http://www.inesss.qc.ca/>

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

XOFIGO^{MC} – Cancer de la prostate

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Xofigo

Dénomination commune : Radium-223 (chlorure de)

Fabricant : Bayer

Forme : Solution injectable intraveineuse

Teneur : 1 000 kBq/ml (6 ml)

Avis de refus – À moins que le rapport entre le coût et l'efficacité soit modifié pour atteindre un niveau acceptable

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Xofigo^{MC} sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) à moins que ce produit fasse l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable, et cela, dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

L'indication reconnue proposée pour le radium-223 est la suivante :

- ◆ en monothérapie pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration chez les hommes :
 - qui présentent des métastases osseuses symptomatiques et qui n'ont pas de maladie métastatique viscérale;
 - dont la maladie a progressé pendant ou à la suite d'une chimiothérapie à base de docetaxel à moins d'une contre-indication ou d'une intolérance sérieuse;
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2;

L'autorisation est donnée pour une dose maximale de 50 kBq/kg par injection et pour un maximum de 6 injections.

La mesure d'atténuation du fardeau économique proposée est la suivante :

- Une contribution financière importante du fabricant pour améliorer le rapport entre le coût et l'efficacité.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

À l'intention du public

Xofigo^{MC} est utilisé pour traiter le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. Il s'agit d'un type de cancer relativement fréquent et grave qui affecte surtout les hommes de plus de 60 ans. On parle de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration lorsque le cancer se propage dans le corps (métastases) malgré un traitement avec des hormones qui crée une castration. Xofigo^{MC} ne peut être utilisé que chez les personnes qui présentent des métastases dans les os. Les patients à ce stade de la maladie vivent habituellement de 12 mois à 24 mois. Les traitements qui leur sont offerts visent tous à ralentir la progression de la maladie ou à améliorer leur confort, car aucun traitement ne permet de guérir ce cancer.

Xofigo^{MC} peut être administré lorsque la maladie est en progression et que les patients ressentent de la douleur en raison des métastases osseuses. Actuellement, les hommes ne pouvant recevoir de docetaxel en raison d'un état de santé fragile n'ont aucun traitement, on leur administre les meilleurs soins de soutien. Pour ceux dont la maladie progresse après le docetaxel, les traitements privilégiés sont Zytiga^{MC} et Xtandi^{MC}.

La recommandation de l'INESSS sur la valeur thérapeutique de Xofigo^{MC} est basée sur une étude de très bonne qualité qui incluait beaucoup de participants. Les résultats de cette étude démontrent que Xofigo^{MC} permet de prolonger la vie des patients d'environ 3 mois et demi, et ce, tout en ne détériorant pas leur qualité de vie.

Le coût de traitement par patient avec ce médicament est très élevé. Le rapport entre le coût et l'efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) de Xofigo^{MC} est très élevé lorsqu'il est comparé à l'usage du docetaxel. En effet, ce rapport n'est pas avantageux comme il ne l'est pas avec Zytiga^{MC} et Xtandi^{MC}. Par ailleurs, comme le prix de Xofigo^{MC} est très élevé, l'INESSS estime qu'il nécessiterait un budget de près de 40 millions de dollars sur 3 ans pour traiter les patients qui en auraient besoin.

L'INESSS croit que les citoyens jugent important que leur argent soit bien investi et qu'il le soit pour aider le plus de patients possibles. Puisque le coût de Xofigo^{MC} est très élevé par rapport aux bienfaits qu'il apporte et que les coûts qu'il entraînera sont extrêmement élevés, l'INESSS juge plus responsable que le fabricant contribue à la diminution du fardeau économique sur le système de santé.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues oncologues, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus à la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le radium-223 est un produit radiopharmaceutique thérapeutique émetteur de particules alpha. Il agit comme un mimétique du calcium en ciblant de façon sélective les régions osseuses où le taux de renouvellement cellulaire est élevé, en particulier les métastases osseuses. Le radium-223 produit un effet anti-tumoral localisé. Il s'administre par voie intraveineuse et est indiqué « pour le traitement des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration qui sont porteurs de métastases osseuses symptomatiques et chez qui il n'y a pas de maladie métastatique viscérale connue ». Il s'agit de la première évaluation de Xofigo^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer de la prostate est une maladie fréquente et grave. Hormis le cancer de la peau, il s'agit du premier type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la troisième plus importante cause de décès chez les hommes au Québec. On estime que 10 % à 20 % des cas de cancer de la prostate évolueront en CPRCm malgré une thérapie anti-androgénique. Le pronostic de ce type de cancer est sombre avec une espérance de vie estimée entre 12 mois et 24 mois. Les os constituent le site anatomique le plus souvent touché par les métastases, plus de 90 % des patients atteints d'un CPRCm en sont affectés. Actuellement, le traitement systémique standard offert aux patients qui présentent des métastases osseuses symptomatiques consiste en l'administration de docetaxel. Pour les patients ne pouvant recevoir ce traitement en raison de leur état de santé, les meilleurs soins de soutien leur sont proposés. Pour ceux dont la maladie progresse après le docetaxel, l'abiratérone et l'enzalutamide constituent les choix de traitement inscrits sur les listes de médicaments.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude de phase III ALSYMPCA (Parker 2013) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude ALSYMPCA est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du radium-223 à celles d'un placebo, tous deux administrés en association avec les meilleurs soins de soutien. Cette étude a été réalisée chez 921 adultes atteints d'un CPRC et porteurs de métastases osseuses symptomatiques. Ceux-ci pouvaient avoir reçu ou non le docetaxel, présentaient au moins 2 lésions visibles à la scintigraphie osseuse et un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2. Les sujets présentant des métastases viscérales ou une tumeur maligne des ganglions lymphatiques de plus de 3 cm n'étaient pas admissibles à l'étude. Le radium-223, à raison d'une dose de 50 kBq/kg, ou le

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

placebo, étaient administrés par voie intraveineuse toutes les 4 semaines, et ce, jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou pour un maximum de 6 injections. Aucun ajustement de dose n'était permis en raison d'effets indésirables, mais l'administration du radium-223 pouvait être retardée. Une analyse intermédiaire de la survie globale était prévue au protocole. Celle-ci a été effectuée lorsque environ 50 % du nombre total de décès attendus ont été observés. À la suite de cette analyse, le comité indépendant de surveillance a recommandé la levée de l'insu puisque les critères d'arrêt préétablis étaient satisfaits. Les patients du groupe placebo pouvaient alors recevoir le radium-223 à la progression de la maladie (*crossover*). L'objectif d'évaluation principal était la survie globale. Les principaux résultats, obtenus lors d'une analyse actualisée effectuée avant la levée de l'insu et le *crossover* des patients, sont les suivants.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude de Parker (2013)

Paramètre d'évaluation	Radium-223 (n = 614)	Placebo (n = 307)	RRI (IC95 %)ª
Population totale			
Survie médiane globale	14,9 mois	11,3 mois	0,70 (0,58 à 0,83)
Délai médian avant la progression du taux de la PA totale ^b	7,4 mois	3,8 mois	0,17 (0,13 à 0,22)
Délai médian avant la survenue du 1 ^{er} événement osseux ^c	15,6 mois	9,8 mois	0,66 (0,52 à 0,83)
Délai médian avant la progression de l'APS ^d	3,6 mois	3,4 mois	0,64 (0,54 à 0,77)
Patients n'ayant pas reçu de docetaxel antérieurement (43 % de la population totale)			
Survie médiane globale	16,1 mois n = 262	11,5 mois n = 133	0,74 (0,56 à 0,99)
Patients ayant reçu du docetaxel antérieurement (57 % de la population totale)			
Survie médiane globale	14,4 mois n = 352	11,3 mois n = 174	0,71 (0,56 à 0,89)

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 %

b Définie par une augmentation de la phosphatase alcaline (PA) totale de $\geq 25\%$ (mesurée à ≥ 12 semaines) par rapport aux valeurs de base ou aux plus faibles valeurs observées et confirmées ≥ 3 semaines plus tard.

c Définie par le délai avant l'usage d'une radiothérapie externe pour soulager les douleurs osseuses ou avant la survenue d'une intervention chirurgicale orthopédique liée à la tumeur, de nouvelles fractures osseuses pathologiques ou de la compression de la moelle épinière.

d Définie par une augmentation du taux d'antigène prostatique spécifique (APS) de $\geq 25\%$ (mesuré à ≥ 12 semaines) par rapport aux valeurs de base ou aux plus faibles valeurs observées et confirmées ≥ 3 semaines plus tard.

Les éléments clés identifiés lors de l'analyse de la méthodologie de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est jugée de très bonne qualité méthodologique.
- La répartition aléatoire est adéquate, une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents notamment l'usage antérieur de docetaxel, le double insu est respecté et peu de patients ont été perdus de vue durant le suivi.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées et ils sont bien répartis entre les groupes. La majorité d'entre eux ont reçu du docetaxel antérieurement (57 %). Les autres n'en ont pas reçu en raison d'une inadmissibilité au traitement ou un refus de le recevoir.
- La population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- L'objectif d'évaluation principal est jugé pertinent pour évaluer l'efficacité de ce traitement.
- Le traitement comparateur choisi, le placebo, est jugé acceptable notamment en raison de l'absence de traitement standard reconnu au moment de la réalisation de l'étude.

Les résultats de l'étude de Parker démontrent que le radium-223 prolonge la survie médiane globale de 3,6 mois chez les patients atteints d'un CPRC et présentant des métastases osseuses symptomatiques comparativement à un placebo. Ce gain est jugé d'une ampleur cliniquement importante. Il correspond à une diminution de 30 % du risque de décès. Par ailleurs, les résultats d'analyses prédéfinies montrent que l'effet favorable du radium-223 sur la survie globale est observé indépendamment des caractéristiques de base des patients, notamment l'usage antérieur de docetaxel. De plus, l'usage du radium-223 prolonge de 5,8 mois le délai avant l'apparition du premier événement osseux symptomatique, ce qui est cliniquement significatif. Notons toutefois que l'évaluation des événements osseux reposait sur des critères cliniques et non radiologiques comme il est habituellement de mise dans les études sur le CPRCm. Les résultats des autres objectifs d'évaluation secondaires tels que les délais avant la progression de la PA et de l'antigène prostatique spécifique (APS) sont aussi en faveur du radium-223.

En ce qui concerne l'innocuité, les principaux effets indésirables de tous grades rapportés par rapport au placebo sont la diarrhée (25 % contre 15 %), les thrombocytopénies (12 % contre 6 %) et les neutropénies (5 % contre 1 %). Le pourcentage d'effets indésirables de grade 3 ou 4 est légèrement moindre dans le groupe radium-223 comparativement au groupe placebo (56 % contre 62 %); les seuls d'intérêt particulier liés au radium-223 sont les thrombocytopénies (6 % contre 3 %) et les neutropénies (3 % contre 1 %). La fréquence des abandons en raison des effets indésirables est également légèrement inférieure dans le groupe recevant le radium-223 (16 % contre 21 %). En somme, le radium-223 est bien toléré.

En ce qui concerne la qualité de vie, le questionnaire utilisé, le *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* (FACT-P), est reconnu et validé. La réponse sur le plan de la qualité de vie est définie par une amélioration d'au moins 10 points du score FACT-P global comparativement à la valeur initiale. Il en ressort que le pourcentage de patients ayant une réponse est en faveur du radium-223 (25 % contre 16 %, $p = 0,02$). Par conséquent, l'usage de ce produit améliore légèrement la qualité de vie des patients comparativement au placebo.

Comparaison entre le radium-223, l'abiratérone et l'enzalutamide chez les patients ayant reçu une chimiothérapie à base de docetaxel

Les comparateurs actifs jugés les plus appropriés pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du radium-223 chez les patients atteints d'un CPRC, porteurs de métastases osseuses symptomatiques et ayant déjà reçu du docetaxel sont l'enzalutamide et l'abiratérone. Puisqu'aucune donnée comparative entre ces médicaments provenant d'études contrôlées à répartition aléatoire n'est disponible, une mise en parallèle des études de Parker, de Scher (2012) et de De Bono (2011) a été réalisée par l'INESSS. Le devis méthodologique de ces études ainsi que les caractéristiques de base des patients sont relativement semblables. Toutefois, environ 10 % des participants aux études sur l'abiratérone et l'enzalutamide présentaient des métastases viscérales. Malgré les limites inhérentes à de telles comparaisons, les gains de survie médiane globale ont été jugés, somme toute, comparables.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Au regard de l'innocuité, on constate que ces 3 médicaments ont un profil de toxicité différent, mais qu'ils sont bien tolérés. Le radium-223 peut notamment entraîner des thrombocytopénies et des neutropénies, l'enzalutamide des convulsions et l'abiratérone, de l'hépatotoxicité, des problèmes cardiaques ainsi que des effets indésirables liés à des concentrations sériques élevées de minéralocorticoïdes (œdème périphérique, hypertension et hypokaliémie).

Besoin de santé

Présentement, les patients atteints d'un CPRC et porteurs de métastases osseuses symptomatiques, mais sans métastase viscérale, peuvent recevoir le docetaxel. À la progression de la maladie, l'abiratérone ou l'enzalutamide constituent les choix de traitement remboursés si le patient n'a pas reçu d'abiratérone antérieurement. Cependant, la majorité en reçoit actuellement. Par conséquent, l'usage du radium-223 pour le traitement du CPRCm post chimiothérapie représenterait la seule option thérapeutique. Il comblerait un besoin de santé jugé important. Il en est de même pour les patients ne pouvant pas recevoir de docetaxel en raison de leur âge ou de leur état de santé. Pour ceux ne voulant pas recevoir de chimiothérapie en raison de ses effets indésirables potentiels, le besoin de santé, quoique présent, a été jugé plutôt faible. Par ailleurs, il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'un traitement à visée palliative, lequel a pour but de permettre à l'individu de vivre quelques mois de plus. L'objectif des thérapies palliatives est aussi d'assurer que les traitements permettent aux patients de demeurer dans un bon état général afin de pouvoir profiter de leurs derniers mois avec leur famille et leurs proches.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le radium-223 satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du CPRC chez les patients porteurs de métastases osseuses symptomatiques, mais sans métastase viscérale.

Motifs de la position unanime

- Les résultats de l'étude ALSYMPCA, de très bonne qualité méthodologique, permettent de reconnaître les bénéfices cliniques du radium-223.
- Les résultats démontrent que le radium-223 prolonge de 3,6 mois la survie médiane globale chez les patients atteints d'un CPRC et porteurs de métastases osseuses symptomatiques comparativement au placebo. L'ampleur de ce gain est jugée cliniquement importante. Il correspond à une réduction de 30 % du risque de décès.
- L'usage du radium-223 retarde de 5,8 mois l'apparition du premier événement osseux symptomatique comparativement au placebo, ce qui a été jugé cliniquement significatif.
- Les résultats des autres objectifs d'évaluation secondaires notamment les délais avant la progression de la PA et de l'APS sont également en faveur du radium-223.
- Le radium-223 est bien toléré.
- L'usage de ce produit améliore légèrement la qualité de vie des patients comparativement au placebo.
- Le radium-223 représente la seule option thérapeutique pour les patients atteints d'un CPRC, porteurs de métastases osseuses symptomatiques et ayant déjà reçu l'abiratérone et le docetaxel. Il comblerait un besoin de santé jugé important. Il en est de même pour les patients ne pouvant pas recevoir de docetaxel.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

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

Le prix d'une fiole de 6 000 kBq de radium-223 est de ■■■ \$. Le coût de traitement à raison d'une dose de 50 kBq/kg une fois par cycle de 28 jours est de ■■■ \$ alors qu'il est de ■■■ \$ pour les 6 cycles recommandés quel que soit le poids du patient. À titre comparatif, son coût pour un cycle de 28 jours est supérieur à celui de l'enzalutamide et de l'abiratérone (3 175 \$). Il est également plus élevé que le coût pour un cycle de traitement de 21 jours avec le docetaxel, qui est de 497 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant présente 2 analyses non publiées qui évaluent l'efficacité du radium-223 pour le traitement d'une part des patients atteints d'un CPRCm n'ayant jamais reçu de docetaxel et d'autre part de ceux en ayant déjà reçu. Les données d'efficacité proviennent de l'étude ALSYMPCA. Notons qu'elles n'ont pas été retenues afin d'apprécier l'efficacité du radium-223.

Ainsi, pour l'analyse principale, les ratios coût-efficacité et coût-utilité du radium-223 sont obtenus comparativement au placebo, soit pour les patients qui n'ont jamais reçu du docetaxel, soit pour ceux ayant déjà été traités avec ce dernier. Cette analyse n'est pas retenue parce que :

- Pour les patients qui n'ont jamais reçu du docetaxel, le choix du placebo comme comparateur n'est plus pertinent d'un point de vue clinique et pharmacoéconomique. En effet, le docetaxel est actuellement le traitement de référence pour cette population. Ainsi, le choix du docetaxel comme comparateur aurait été plus acceptable.
- Pour les patients ayant déjà reçu du docetaxel, les comparateurs les plus pertinents sont l'abiratérone et l'enzalutamide. Dans ce contexte, le placebo n'est pas un comparateur jugé acceptable pour cette population de patients.

Pour la seconde analyse, les ratios sont obtenus comparativement à l'abiratérone, à l'enzalutamide et au cabazitaxel. Toutefois, bien que ces comparaisons soient utiles d'un point de vue clinique, cette analyse n'est pas retenue pour les raisons suivantes :

- Le cabazitaxel n'est pas inscrit sur la *Liste de médicaments – Établissements* au Québec. Il ne peut être considéré comme un comparateur pertinent.
- L'absence de données cliniques basées sur des comparaisons directes entre le radium-223 et l'abiratérone ou l'enzalutamide, rend les résultats pharmacoéconomiques obtenus en faveur du radium-223 incertaines.

Patients qui n'ont jamais reçu de docetaxel

L'INESSS retient le docetaxel comme comparateur le plus approprié pour les patients qui n'en ont jamais reçu, car celui-ci est le traitement standard à cette étape. Toutefois, en l'absence d'essais cliniques de comparaison directe entre le radium-223 et le docetaxel permettant d'établir les bénéfices cliniques comparatifs entre ces 2 produits, l'INESSS ne retient pas l'analyse coût-utilité et tente de réaliser une analyse coût-conséquences à partir de la mise en parallèle des données cliniques.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Analyse coût-conséquences réalisée par l'INESSS comparant le radium-223 et le docetaxel pour le traitement des patients atteints de CPRCm et qui n'ont jamais reçu de docetaxel

	Radium-223 Essai ALSYMPCA (Parker 2013)	Docetaxel Essai Tax-327 (Tannock 2004)
DONNÉES CLINIQUES		
Survie médiane globale	16,1 mois c. 11,5 mois Différence de 4,6 mois	18,9 mois c. 16,5 mois Différence de 2,4 mois
Délai médian avant la progression de l'APS	3,6 c. 3,4 mois ^a Différence de 0,2 mois	7,7 mois c. 7,8 mois Différence de -0,1 mois
Bilan comparatif de l'efficacité	Efficacité semble similaire	
Effets indésirables (EI)	Bien toléré : EI grades 3-4 c. placebo (< 6 %) : thrombocytopenie et neutropénie	Toxicité importante : EI grades 3-4 : neutropénie (32 %), anémie et fatigue (< 6 %)
Bilan comparatif de l'innocuité	Profil d'innocuité semble en faveur du radium-223	
Qualité de vie	Absence de données probantes démontrant un avantage comparatif pour un des deux produits	
DONNÉES ÉCONOMIQUES		
Coût par cycle	█ \$	497 \$
Coût de traitement théorique par patient	█ \$ (coût maximal)	4 722 \$ (coût médian)
Bilan comparatif des coûts	Le coût de traitement théorique avec le radium-223 est largement supérieur à celui du docetaxel	
BILAN	<p><i>Sur le plan clinique, efficacité semble comparable malgré quelques différences.</i></p> <p><i>Innocuité en faveur du radium-223.</i></p> <p><i>Absence de données probantes comparatives sur la qualité de vie.</i></p> <p><i>Coût de traitement théorique du radium-223 très supérieur à celui du docetaxel.</i></p> <p><i>Radium-223 est un traitement non efficient.</i></p>	

a Résultats obtenus chez la population totale de l'étude ALSYMPCA

c. Contre

n.d. Non disponible

Au regard de cette comparaison indirecte, l'INESSS identifie plusieurs différences entre les études des 2 produits qui en limitent sa portée, soit :

- Les devis des études sont différents : l'étude ALSYMPCA est un essai multicentrique, à répartition aléatoire (2:1), à double insu et contrôlé par placebo. Celui pour le docetaxel est également multicentrique et à répartition aléatoire (1:1), mais le devis est ouvert et contrôlé avec un comparateur actif, soit la mitoxantrone.
- Les populations sont différentes : contrairement aux patients de l'essai Tax-327, ceux inclus dans l'étude ALSYMPCA ne sont pas porteurs de métastases viscérales.
- Les résultats cliniques présentés pour les patients n'ayant jamais reçu de docetaxel sont issus d'analyses de sous-groupes pour le radium-223.

Dans ce contexte, l'INESSS est d'avis que les données cliniques des 2 études doivent être comparées avec une prudence et sont empreintes d'une grande incertitude.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

En somme, le bilan des coûts et des conséquences du radium-223 comparativement au docetaxel est incomplet. En effet, l'absence de données d'efficacité comparative fiables entre le radium-223 et le docetaxel ainsi que l'absence de données de qualité de vie comparatives empêchent la réalisation d'un bilan adéquat. Dans ces circonstances, l'INESSS ne peut pas se prononcer sur l'efficacité du radium-223 chez les patients qui n'ont jamais reçu de docetaxel par insuffisance de données.

Patients qui ont déjà reçu du docetaxel

L'enzalutamide et l'abiratérone sont les comparateurs les plus appropriés pour les patients qui ont déjà reçu le docetaxel, car ceux-ci représentent actuellement les standards de traitement après l'échec de ce dernier. Toutefois, en absence d'essais cliniques comparant directement ces produits et qui permettraient d'établir les bénéfices cliniques, l'INESSS ne retient pas l'analyse coût-utilité et réalise une analyse coût-conséquences.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Analyse coût-conséquences réalisée par l'INESSS comparant le radium-223, l'enzalutamide et l'abiratérone pour le traitement des patients atteints de CPRCm et qui ont déjà reçu du docetaxel

Études cliniques	Radium-223 Essai ALSYMPCA	Enzalutamide Essai AFFIRM Scher 2012	Abiratérone Essai COU-AA-301 De Bono (2011)
DONNÉES CLINIQUES			
Survie médiane globale	14,4 c. 11,3 mois ^a Différence de 3,1 mois	18,4 c. 13,6 mois Différence de 4,8 mois	14,8 c. 10,9 mois Différence de 3,9 mois
Délai médian avant la progression de l'APS	3,6 c. 3,4 mois ^b Différence de 0,2 mois	8,3 c. 3 mois Différence de 5,3 mois	10,2 c. 6,6 mois Différence de 3,6 mois
Délai médian avant la survenue du premier événement osseux	13,5 c. 7,8 mois ^c Différence de 5,7 mois	16,7 c. 13,3 mois Différence de 3,4 mois	9,9 c. 4,9 mois ^d Différence de 3,4 mois
Bilan comparatif de l'efficacité	<i>L'efficacité du radium-223, de l'abiratérone et de l'enzalutamide semble comparable</i>		
Effets indésirables (EI)	Bien toléré Principaux EI c. placebo : diarrhée, thrombocypénie et neutropénie	Bien toléré Principaux EI c. placebo : convulsion	Bien toléré Principaux EI c. placebo : hépatotoxicité, problème cardiaque, hypertension, hypokaliémie
Bilan comparatif de l'innocuité	<i>Profil d'innocuité différent avec tolérabilité similaire</i>		
Qualité de vie (QDV)	Améliore la QDV c. placebo	Améliore la QDV c. placebo	Améliore la QDV c. placebo
Bilan comparatif de la qualité de vie	<i>Avantage sur la qualité de vie similaire</i>		
DONNÉES ÉCONOMIQUES			
Coût par cycle	█ \$	3 175 \$	3 175 \$
Coût de traitement théorique par patient	(Coût maximal)	(Coût médian)	(Coût médian)
Bilan comparatif des coûts	<i>Coûts de traitement de même ampleur</i>		
BILAN	<p><i>Sur le plan clinique, efficacité semble comparable. Innocuité similaire. Effet sur la qualité de vie comparable. Coûts de traitement théoriques de même ampleur. Conclusion pharmacoéconomique pour le radium-223 semblable à celle des 2 autres produits : donc 3 traitements non efficaces.</i></p>		

a Résultats provenant de la publication de Parker 2013

b Résultats obtenus chez la population totale de l'étude ALSYMPCA (Parker 2013)

c Résultats provenant de la publication de Sarto 2014

d Délai médian avant la survenue du premier événement osseux chez au moins 25 % des patients

c. Contre

En ce qui concerne cette comparaison indirecte, quoique les devis des études soient semblables, l'INESSS identifie quelques différences qui limitent la portée de la comparaison :

- Il s'agit d'essais contrôlés par un placebo.

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 à 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 populations sont différentes : contrairement aux patients des essais AFFIRM et COU-AA-301 où environ 10 % sont porteurs de métastases viscérales, ceux inclus dans l'étude ALSYMPCA n'en présentent pas.

En somme, malgré les limites inhérentes à ce type de comparaison basée sur la mise en parallèle de données, le bilan des coûts et des conséquences du radium-223 est comparable au bilan obtenu avec l'enzalutamide et l'abiratérone. Ainsi, considérant que, lors de leur évaluation respective, l'abiratérone et l'enzalutamide n'ont pas été jugés des options de traitement efficaces pour l'indication visée, l'INESSS est d'avis que le radium-223 est lui aussi une option de traitement qui n'est pas coût-efficace.

Conclusion sur les aspects économique et pharmacoéconomique

Patients qui n'ont jamais reçu du docetaxel

Le bilan des coûts et des conséquences du radium-223 comparativement au docetaxel est incomplet. En effet, l'absence de données d'efficacité comparative fiables entre le radium-223 et le docetaxel ainsi que l'absence de données de qualité de vie comparative empêche la réalisation d'un bilan adéquat. Dans ces circonstances, l'INESSS ne peut pas se prononcer sur l'efficacité du radium-223 chez les patients qui n'ont jamais reçu de docetaxel par insuffisance de données.

Patients qui ont déjà reçu du docetaxel

Selon l'INESSS, le bilan permet de conclure que sur le plan clinique, l'efficacité du radium-223 semble comparable à celle de l'abiratérone et de l'enzalutamide. De même, les profils d'innocuité et l'effet sur la qualité de vie des 3 traitements sont similaires. Enfin, leurs coûts de traitement théoriques sont du même ordre de grandeur. Le coût de traitement avec le radium-223 est très élevé. Pour toutes ces raisons, l'INESSS est d'avis que le radium-223, tout comme l'abiratérone et l'enzalutamide pour cette indication, ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique. Finalement, une mesure d'atténuation du fardeau économique par une contribution financière importante du fabricant permettrait d'améliorer le bilan entre les bénéfices cliniques et le coût de traitement du radium-223 pour cette indication.

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)

Le radium-223 présente certains inconvénients notamment son administration intraveineuse qui nécessite des ressources hospitalières comparativement à la prise orale de l'abiratérone et de l'enzalutamide. Notons également les précautions d'utilisation particulières de ce produit en raison de son caractère radioactif.

Certains patients atteints de CPRCm ne désirent pas recevoir de docetaxel en raison des effets indésirables que cette chimiothérapie peut potentiellement provoquer. Pour ceux qui ont déjà reçu de l'abiratérone, le radium-223 représenterait leur seule option thérapeutique. L'INESSS est sensible au choix personnel du patient dans son cheminement thérapeutique et cette considération a été prise en compte. Toutefois, le coût de traitement avec le radium-223 étant très important comparativement à celui du docetaxel, un traitement efficace de moindre coût, l'INESSS est d'avis qu'il ne serait pas équitable envers tous les patients que les personnes ne voulant pas recevoir de docetaxel puissent faire le choix de ce traitement, et ce, dans un contexte de ressources limitées du système de santé.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Analyse d'impact budgétaire

L'impact budgétaire présenté par le fabricant repose sur des données épidémiologiques, sur les parts de marché et sur les données des études cliniques. Il prévoit que le médicament sera utilisé chez les patients dont le traitement par le docetaxel a échoué, qui ne sont pas admissibles au traitement par le docetaxel ou qui le refusent. Il suppose que █ % des patients atteints de CPRC et porteurs de métastases osseuses ont reçu du docetaxel et que █ % n'en n'ont pas reçu. Le fabricant estime que des parts de marché de █ %, █ % et █ % seraient détenues par le radium-223 pour les patients ayant déjà été traités avec le docetaxel. De plus, il estime ses parts de marché à █ %, █ % et █ % pour les patients qui n'ont pas été traités avec le docetaxel. Ces parts proviendraient du transfert des patients recevant de l'█ ou de l'█ ou ne recevant pas d'autre traitement. Au total, cela correspond à █, █ et █ patients qui seraient traités avec le radium-223 au cours des 3 premières années suivant son inscription. Il a été supposé que la durée moyenne de traitement par patient serait de 5 cycles de 28 jours avec le radium-223.

Impact budgétaire net de l'inscription de Xofigo^{MC} à la Liste de médicaments – Établissements pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	Établissements et RAMQ	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			█ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			█ \$
INESSS ^b	RAMQ ^c	742 668 \$	764 903 \$	-1 074 740 \$	-2 582 311 \$
	Établissements	11 164 959 \$	14 014 669 \$	17 027 050 \$	42 206 678 \$
	Analyses de sensibilité ^d	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			21 264 151 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			52 481 138 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste pour les médicaments remboursés par la RAMQ.

b Pour les patients ayant déjà reçu du docetaxel ou ne pouvant pas en recevoir

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

d Les estimations représentent les coûts additionnels pour le budget médicament du système de santé.

L'INESSS juge l'estimation réalisée par le fabricant sous-estimée. Malgré que la majorité de ses hypothèses soient jugées réalistes, certaines ont été modifiées par l'INESSS :

- Le pourcentage des patients atteints de CPRC et porteurs de métastases osseuses ayant reçu du docetaxel est augmenté à 75 %.
- La durée de traitement avec le radium-223 est de 6 cycles, ce qui correspond à la durée médiane de traitement observée dans l'étude ALSYMPCA.
- Les parts de marché du radium-223 sont augmentées.
- Les estimations prennent en compte les patients ayant déjà reçu du docetaxel ou ne pouvant pas en recevoir en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance sérieuse.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 42,2 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements pour les 3 premières années suivant l'inscription du radium-223 à la section des médicaments d'exception. Toutefois, son inscription entrainerait des économies d'environ 2,6 M\$ pour le budget de la RAMQ pour les 3 premières années avec la diminution de l'utilisation de l'abiratéron et de l'enzalutamide. Donc au total,

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

des coûts additionnels d'environ 39,6 M\$ (moyenne de 13,2 M\$/an) pourraient s'ajouter au budget médicament du système de santé. Ces estimations correspondent à ■■■, ■■■ et ■■■ patients par année au cours des 3 premières années (nombre moyen annuel de ■■■ patients) traités avec le radium-223.

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'inscription du radium-223, dont le coût de traitement individuel est très élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 13,2 M\$ pour le traitement de ■■■ personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouveaux médicaments à la *Liste de médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

Coût d'opportunité lié à l'inscription du radium-223 – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 13 208 122 \$

Comparaison	Coût additionnel annuel moyen par patient	Nombre de personnes ciblées
Coûts en médicaments		
Traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration par le radium-223	■■■ \$	■■■
Coûts en soins de santé		
Équivalent en soins infirmiers pour les soins à domicile	1 001 \$	13 195
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	60 460 \$	218
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$	194
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	215 \$	61 385

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues des patients ou des groupes de patients au cours de l'évaluation.

Le patient atteint d'un CPRC qui est porteur de métastases osseuses symptomatiques est confronté à un pronostic sombre, son espérance de vie étant de moins de 24 mois. Par conséquent, l'accès à une thérapie qui retarde la progression de la maladie en agissant sur les métastases osseuses et qui prolonge la survie est considéré comme très important. En effet, en absence de traitement, les métastases osseuses peuvent entraîner de graves complications invalidantes susceptibles d'engendrer de la douleur, des fractures et une compression de la moelle épinière et de rendre nécessaire une radiothérapie ou des interventions chirurgicales. L'augmentation de la douleur et la réduction de la mobilité se traduisent par une détérioration de la qualité de vie des patients. De plus, le traitement standard à ce stade de la maladie est la chimiothérapie à base de docetaxel. Ce traitement entraîne des effets indésirables importants et certains patients ne peuvent le tolérer, car leur état de santé est fragile. Quoique la majorité des patients soient disposés à endurer des effets indésirables importants si le traitement proposé

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

est efficace, ils souhaitent avoir accès à un traitement qui entraîne moins d'effets indésirables tel que le radium-223. L'inscription du radium-223 permettrait à certains patients de recevoir un traitement, ce qui n'est pas possible présentement chez ceux ayant reçu de l'abiratéron avant le docetaxel.

Perspective du clinicien

Le radium-223 constitue une option thérapeutique novatrice, qui utilise un mécanisme d'action différent des thérapies actuelles, pour les patients atteints de CPRC qui sont porteurs de métastases osseuses symptomatiques. L'appréciation de l'efficacité et de l'innocuité repose sur des données de niveau de preuve élevé. L'ampleur du bénéfice observé sur la survie globale (3,6 mois) est considérée comme importante. Présentement, les patients à ce stade de la maladie se voient offrir du docetaxel, une chimiothérapie cytotoxique qui entraîne de nombreux effets indésirables. Quoique ceux-ci puissent être pris en charge de façon à ce que leur survenue ou leur intensité soient diminuées, un certain nombre de patients ne peuvent recevoir le docetaxel. Ces derniers ne bénéficient alors que des meilleurs soins de confort. Pour les patients admissibles au docetaxel, la chimiothérapie devrait être l'option de traitement. Toutefois, le médecin a l'obligation morale et légale de mentionner à son patient toutes les options thérapeutiques et de mentionner les effets indésirables associés à chacune de celles-ci. Le patient peut alors choisir son traitement en toute connaissance de cause.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place le médecin dans une position difficile des points de vue éthique et déontologique. Le médecin a l'obligation de divulguer à son patient la disponibilité du radium-223. Si le médicament n'est pas inscrit, il doit l'informer des motifs de la recommandation et de l'existence de la mesure de nécessité médicale particulière prévue à l'article 116 de la Loi sur les services de santé et les services sociaux. Il peut procéder à la demande s'il s'agit du meilleur traitement disponible pour lui. La demande doit alors être étudiée dans l'établissement par le comité de pharmacologie. Des décisions différentes peuvent être prises dans les différents établissements. Cela impose un fardeau budgétaire imprévu important pour les établissements et qui peut exiger de faire d'autres choix. Cette démarche soulève des questions quant à l'équité d'accès. De plus, il s'agit d'un processus administratif moins transparent et pour lequel il n'existe pas de mécanisme de reddition de compte explicite. Un suivi étroit est requis et le traitement serait arrêté lors de la progression de la maladie, et ce, d'autant plus que le coût est très élevé.

Perspective du citoyen

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener dossier par dossier, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les dossiers en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux, par exemple : un allongement modeste de la vie à un coût potentiellement très élevé, l'attitude souhaitable devant des données de qualité modestes quand nous savons pertinemment qu'il serait illusoire d'espérer la publication de données de meilleure qualité, la difficulté de comparer le traitement des maladies chroniques avec celui des maladies aiguës.

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux patients et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un autre

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

type que scientifiques. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée, mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'état doit promouvoir. Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du payeur de taxes, ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures qui rendent le débat démocratique possible : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal, le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre ensemble qui assume la diversité.

C'est dans cette perspective que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive ainsi que sur différents éléments issus d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux face aux traitements en oncologie ainsi qu'à la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. La perspective citoyenne n'est pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants. Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération en termes de représentation et d'information, ce point de vue doit être construit de façon critique en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et informé.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé car la santé est considérée comme une valeur importante. De plus, les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. Cependant, cet « accès raisonnable » exige la prise en compte des ressources disponibles, il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

Il est également important de reconnaître que la maladie et la santé peuvent être considérées comme un objet économique et politique. Elles sont soumises à des pressions par différents groupes dont la mission n'est pas le bien commun dans son aspect de recherche de la santé des personnes et de la collectivité. Cette dimension de l'économie du médicament doit être prise en compte dans l'analyse réflexive des données étudiées. Il est aussi important d'adopter une position critique qui prenne en compte cette réalité. La maladie est non seulement une donnée organique, elle est également une création de la culture. Les forces du marché et les idéologies participent à la construction sociale de la maladie.

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. Ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines, néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être créé dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et la disponibilité de l'information pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

À cet égard, prenant acte de cet a priori, l'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen non atteint de la maladie, il serait raisonnable de convenir que Xofigo^{MC} représente une option clinique qui peut être jugée significative, puisqu'elle permet au patient de vivre quelques mois de plus avec sa famille, avec une certaine qualité de vie. Dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne découlerait pas d'une décision responsable, juste et équitable compte tenu du coût soumis par le fabricant. Il serait donc nécessaire que ce dernier participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis que le radium-223, au prix soumis et selon les modalités actuelles, ne représente pas une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur les listes de médicaments, à moins que ce produit fasse l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable, et cela dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé. De plus, seule une indication reconnue comprenant des mesures strictes d'utilisation peut s'avérer un choix raisonnable et responsable. La recommandation unanime des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Les résultats proviennent d'une étude ayant un niveau de preuve élevé.
- Le radium-223 procure un gain de survie médiane globale de 3,6 mois par rapport au placebo. Ce gain est jugé cliniquement important.
- Le radium-223 est bien toléré.
- Le radium-223 améliore la qualité de vie des patients comparativement au placebo.
- Le radium-223 représente la seule option thérapeutique pour les patients atteints d'un CPRC, porteurs de métastases osseuses symptomatiques et ayant déjà reçu de l'abiratérone et du docetaxel. Il comblerait un besoin de santé jugé important. Il en est de même pour les patients ne pouvant pas recevoir de docetaxel.
- Chez les patients qui n'ont jamais reçu de docetaxel, l'INESSS ne peut se prononcer sur l'efficacité du radium-223 en raison de l'insuffisance des données.
- Chez les patients qui ont déjà reçu du docetaxel, le bilan des coûts et des conséquences du radium-223 est jugé comparable au bilan obtenu avec l'enzalutamide et l'abiratérone. Ainsi, considérant que, lors de leur évaluation respective, l'abiratérone et l'enzalutamide n'ont pas été jugés des options de traitement efficaces pour l'indication visée, l'INESSS est d'avis que le radium-223 est lui aussi une option de traitement qui n'est pas coût-efficace.
- En comparaison avec certains exemples économiques en termes de coût d'opportunité, les sommes à investir pour rembourser le radium-223 posent des défis éthiques majeurs au sein des établissements de santé.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Comme il s'agit d'un cancer fréquent, le nombre de personnes qui pourraient utiliser ce traitement est élevé, ce qui entraîne un impact budgétaire très important, estimé à près de 40 M\$ sur 3 ans.
- Une mesure d'atténuation du fardeau économique par une contribution financière importante du fabricant permettrait de rendre le radium-223 efficient.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et coll.** Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995-2005.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur : État des lieux et bilan du projet pilote. Septembre 2012. <http://www.inesss.qc.ca/>
- **Parker C, Nilsson D, Heinrich SI, et coll.** Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-23.
- **Sarto O, Coleman R, Nilsson S, et coll.** Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):738-46.
- **Scher HI, Fizazi K, Saad F, et coll.** Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97.
- **Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et coll.** Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

6 ÉVALUATION DE CERTAINS PANSEMENTS

RECOMMANDATIONS RELATIVES AUX DEMANDES POUR DES PANSEMENTS APPARTENANT À UNE CLASSE DÉJÀ INSCRITE ET AUX DEMANDES D'AJOUT DE FORMATS POUR DES PANSEMENTS DÉJÀ INSCRITS

Nom commercial	Fabricant	Recommandation
Aquacel Extra hydrofiber (5 cm x 5 cm – 25 cm ²)	Convatec	Ajout à la liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste - Établissements
Allevyn Life sacrum (17,2 cm x 17,5 cm – 93 cm ²)	S. & N.	Avis de refus
Allevyn Life sacrum (21,6 cm x 23 cm – 152 cm ²)	S. & N.	Avis de refus
Comfeel Plus Clear (5 cm x 15 cm – 75 cm ²)	Coloplast	Ajout à la liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste - Établissements
Comfeel Plus Clear (5 cm x 25 cm – 125 cm ²)	Coloplast	Ajout à la liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste - Établissements
Comfeel Plus Clear (9 cm x 25 cm - 225 cm ²)	Coloplast	Ajout à la liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste - Établissements

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation
ABBVIE	Humira	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	40 mg	Ajout d'une indication reconnue - Médicament d'exception - Avis de refus - Valeur thérapeutique
ACTAVIS	Actonel DR	risédronate sodique	Co. Ent.	35 mg	Avis de refus
ACTAVIS	Lolo	éthinyloestradiol/noréthindrone (acétate de) - éthinylestradiol	Co.	0,01 mg - 1 mg (24 co.) / 0,01 mg (2 co.)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
ACTELION	Opsumit	macitentan	Co.	10 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
AEGERION	Juxtapid	lomitapide (mésylate de)	Caps.	10 mg	Avis de refus - Valeur thérapeutique
AEGERION	Juxtapid	lomitapide (mésylate de)	Caps.	20 mg	Avis de refus - Valeur thérapeutique
AEGERION	Juxtapid	lomitapide (mésylate de)	Caps.	5 mg	Avis de refus - Valeur thérapeutique
ALCON	Jetrea	ocriplasmine	Sol. Inj.	2,5 mg/mL (1 mL)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
BAYER	Xofigo	radium-223 (chlorure de)	Sol. Inj. I.V.	1 000 kBq/mL (6 mL)	Avis de refus - À moins que le rapport entre le coût et l'efficacité soit modifié pour atteindre un niveau acceptable
BIOGEN	Tecfidera	diméthyle (fumarate de)	Caps. L.A.	240 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
BIOSYENT	Cathejell	lidocaïne (chlorhydrate de)	Gel	2 %	Ajout à la Liste Établissements
CIPHER	Epuris	isotrétinoïne	Caps.	10 mg	Avis de refus - Valeur thérapeutique
CIPHER	Epuris	isotrétinoïne	Caps.	20 mg	Avis de refus - Valeur thérapeutique
CIPHER	Epuris	isotrétinoïne	Caps.	30 mg	Avis de refus - Valeur thérapeutique
CIPHER	Epuris	isotrétinoïne	Caps.	40 mg	Avis de refus - Valeur thérapeutique
COLOPLAST	Comfeel Plus Clear (5 cm x 15 cm - 75 cm ²)	pansement de rétention de l'humidité	Pans. mince	Moins de 100 cm ² (surface active)	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste Établissements
COLOPLAST	Comfeel Plus Clear (5 cm x 25 cm - 125 cm ²)	pansement de rétention de l'humidité	Pans. mince	100 cm ² à 200 cm ² (surface active)	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste Établissements
COLOPLAST	Comfeel Plus Clear (9 cm x 25 cm - 225 cm ²)	pansement de rétention de l'humidité	Pans. mince	201 cm ² à 500 cm ² (surface active)	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste Établissements
CONVATEC	Aquacel Extra hydrofiber (5 cm x 5 cm - 25 cm ²)	pansement absorbant - fibres géliantes	Pans.	Moins de 100 cm ² (surface active)	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste Établissements
GENZYME	Lemtrada	alemtuzumab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/mL (1,2 mL)	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
GILEAD	Sovaldi	sofosbuvir (gen2-3)	Co.	400 mg	Ajout d'une indication reconnue - Médicament d'exception
GILEAD	Sovaldi	sofosbuvir (gen3 naïfs)	Co.	400 mg	Ajout d'une indication reconnue - Médicament d'exception - Avis de refus - À moins que le fardeau économique soit modifié pour atteindre un niveau acceptable
GSK	Anoro Ellipta	vilantérol (trifénatate de)/umécliclinium (bromure d')	Pd. pour inh. (App.)	25 mcg - 62,5 mcg	Sous étude
GSK	Revolade	eltrombopag (TCP-VHC)	Co.	25 mg	Ajout d'une indication reconnue - Médicament d'exception - Avis de refus
GSK	Revolade	eltrombopag (TCP-VHC)	Co.	50 mg	Ajout d'une indication reconnue - Médicament d'exception - Avis de refus
HOSPIRA	Precedex	dexmédétomidine (chlorhydrate de) (SSI)	Sol. Inj. I.V.	100 mcg/mL	Avis de refus
JAMP	Jamp Ferrous Polysaccharide	complexe polysaccharide-Fer	Caps.	150 mg	Avis de refus - Valeur thérapeutique
JAMP	Jamp-Pyrantel Pamoate Suspension	pyrantel (pamoate de)	Susp. Orale	50 mg/mL (30 mL)	Avis de refus
JANSS. INC	Remicade	infliximab (CU)	Pd. Perf. I.V.	100 mg	Ajout d'une indication reconnue - Médicament d'exception - Avis de refus
JANSS. INC	Stelara	ustekinumab (arthrite psoriasique)	Seringue	45 mg/0,5 mL	Ajout d'une indication reconnue - Médicament d'exception
JANSS. INC	Stelara	ustekinumab (arthrite psoriasique)	Seringue	90 mg/1 mL	Ajout d'une indication reconnue - Médicament d'exception
JANSS. INC	Stelara	ustekinumab (psoriasis)	Seringue	45 mg/0,5 mL	Modification d'une indication reconnue - Médicament d'exception - Avis de refus
JANSS. INC	Stelara	ustekinumab (psoriasis)	Seringue	90 mg/1 mL	Modification d'une indication reconnue - Médicament d'exception - Avis de refus
LILLY	Alimta	pemetrexed disodique	Pd. Perf. I.V.	100 mg	Ajout d'une indication reconnue à la Liste Établissements - Médicament d'exception
LILLY	Alimta	pemetrexed disodique	Pd. Perf. I.V.	500 mg	Ajout d'une indication reconnue à la Liste Établissements - Médicament d'exception
LUNDBECK	Abilify Maintena	aripiprazole	Pd. Inj. I.M.	300 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
LUNDBECK	Abilify Maintena	aripiprazole	Pd. Inj. I.M.	400 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
MERCK	Grastek	extrait allergénique de pollen de graminées	Co. S-Ling.	2800 UAB	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
MERCK	Janumet XR	sitagliptine/metformine	Co. L.A.	50 mg - 1000 mg	Avis de refus - Valeur thérapeutique
NOVARTIS	Lucentis	ranibizumab (NVC-MP)	Sol. Inj.	10 mg/mL (0,23 mL)	Ajout d'une indication reconnue - Médicament d'exception
NOVARTIS	Ultibro Breezhaler	indacatérol (maléate d')/glycopyrronium (bromure de)	Pd. pour inh. (App.)	110 mcg - 50 mcg	Sous étude

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation
PALADIN	Metadol-D	méthadone (chlorhydrate de)	Sol. Orale	10 mg/mL	Ajout aux listes de médicaments
PALADIN	Oralair	extrait allergénique de pollen de graminées	Co. S-Ling.	toutes	Modification d'une indication reconnue - Médicament d'exception
PENDOPHARM	Ibavyr	ribavirine	Co.	400 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
PENDOPHARM	Ibavyr	ribavirine	Co.	600 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
PENDOPHARM	Ocphyl	octréotide (acétate d')	Sol. Inj. (ser)	100 mcg/mL	Ajout aux listes de médicaments
PENDOPHARM	Ocphyl	octréotide (acétate d')	Sol. Inj. (ser)	50 mcg/mL	Ajout aux listes de médicaments
PENDOPHARM	Ocphyl	octréotide (acétate d')	Sol. Inj. (ser)	500 mcg/mL	Ajout aux listes de médicaments
PFIZER	Bosulif	bosutinib	Co.	100 mg	Avis de refus - Valeur thérapeutique
PFIZER	Bosulif	bosutinib	Co.	500 mg	Avis de refus - Valeur thérapeutique
PFIZER	Cytarabine	cytarabine	Sol. Inj.	20 mg/mL (5 mL)	Ajout à la Liste Établissements
ROCHE	Perjeta	pertuzumab	Sol. Perf. I.V.	30 mg/mL (14 mL)	Avis de refus - À moins que le rapport entre le coût et l'efficacité soit modifié pour atteindre un niveau acceptable
S. & N.	Allebyn Life sacrum (17,2 cm x 17,5 cm - 93 cm ²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Sacrum ou triangulaire		Avis de refus
S. & N.	Allebyn Life sacrum (21,6 cm x 23 cm - 152 cm ²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Sacrum ou triangulaire		Avis de refus
SANDOZ	Clindamycin IV Infusion	clindamycine (phosphate de)	Sol. Perf. I.V.	12 mg/mL (50 mL)	Avis de refus
SANDOZ	Clindamycin IV Infusion	clindamycine (phosphate de)	Sol. Perf. I.V.	18 mg/mL (50 mL)	Avis de refus
SUNOVION	Latuda	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	120 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
SUNOVION	Latuda	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	20 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
SUNOVION	Latuda	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	40 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
SUNOVION	Latuda	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	60 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
SUNOVION	Latuda	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	80 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
TAKEDA	Kazano	alogliptine (benzoate d')/metformine (chlorhydrate de)	Co.	12,5 mg - 1000 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
TAKEDA	Kazano	alogliptine (benzoate d')/metformine (chlorhydrate de)	Co.	12,5 mg - 500 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
TAKEDA	Kazano	alogliptine (benzoate d')/metformine (chlorhydrate de)	Co.	12,5 mg - 850 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
TAKEDA	Nesina	alogliptine (benzoate d')	Co.	12,5 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
TAKEDA	Nesina	alogliptine (benzoate d')	Co.	25 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
TAKEDA	Nesina	alogliptine (benzoate d')	Co.	6,25 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
U.C.B.	Cimzia	certolizumab pegol (SA)	Sol. Inj. S.C (ser)	200 mg/mL (1 mL)	Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception – Avis de refus – Valeur thérapeutique
UMAN	Méthotrexate pour Injection BP	méthotrexate	Sol. Inj. (ser)	10 mg/0,4 mL	Ajout aux listes de médicaments
UMAN	Méthotrexate pour Injection BP	méthotrexate	Sol. Inj. (ser)	15 mg/0,6 mL	Ajout aux listes de médicaments
UMAN	Méthotrexate pour Injection BP	méthotrexate	Sol. Inj. (ser)	20 mg/0,8 mL	Ajout aux listes de médicaments
UMAN	Méthotrexate pour Injection BP	méthotrexate	Sol. Inj. (ser)	25 mg/mL	Avis de refus
UMAN	Méthotrexate pour Injection BP	méthotrexate	Sol. Inj. (ser)	7,5 mg/0,3 mL	Ajout aux listes de médicaments