

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 2013

**Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
30 août 2013**

1^{er} octobre 2013

TABLE DES MATIÈRES

1	STATISTIQUES SUR LES TRAVAUX EFFECTUÉS POUR LA MISE À JOUR DES LISTES ENTRANT EN VIGUEUR LE 1^{ER} OCTOBRE 2013	6
2	SECTION RÉGULIÈRE DE LA LISTE	9
2.1	RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS	9
	▪ <i>METHADOSE^{MC} – Dépendance aux opiacés</i>	<i>9</i>
	▪ <i>MONUROL^{MC} SACHET – Cystite</i>	<i>14</i>
	▪ <i>PENTASA^{MC} – Colite ulcéreuse et maladie de Crohn</i>	<i>20</i>
	▪ <i>SMOFLIPID^{MC} – Nutrition parentérale</i>	<i>22</i>
	▪ <i>STRIBILD^{MC} – Infection par le VIH – Traitement de première intention</i>	<i>25</i>
3	MÉDICAMENTS D'EXCEPTION.....	29
3.1	RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS D'EXCEPTION.....	29
	▪ <i>CARIPUL^{MC} – Hypertension artérielle pulmonaire</i>	<i>29</i>
	▪ <i>CAYSTON^{MC} – Infections respiratoires chroniques – Fibrose kystique</i>	<i>33</i>
	▪ <i>CIMZIA^{MC} – Polyarthrite rhumatoïde (PAR)</i>	<i>42</i>
	▪ <i>ELIQUIS^{MC} – Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique en présence de fibrillation auriculaire</i>	<i>49</i>
	▪ <i>JENTADUETO^{MC} – Diabète de type 2</i>	<i>56</i>
	▪ <i>KOMBOGLYZE^{MC} – Diabète de type 2</i>	<i>63</i>
	▪ <i>ORENCIA^{MC} – Polyarthrite rhumatoïde</i>	<i>70</i>
	▪ <i>STELARA^{MC} – Psoriasis</i>	<i>77</i>
	▪ <i>XEOMIN^{MC} – Spasticité</i>	<i>80</i>
3.2	RECOMMANDATION DE MODIFICATION DES INDICATIONS RECONNUES POUR DES MÉDICAMENTS D'EXCEPTION DÉJÀ INSCRITS	83
	▪ <i>CELSENTRI^{MC} – Infection par le VIH</i>	<i>83</i>
4	AVIS DE REFUS	88
4.1	RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS – VALEUR THÉRAPEUTIQUE.....	88
	▪ <i>ALOXI^{MC} – Prévention des nausées et des vomissements liés à la chimiothérapie (P.O.)</i>	<i>88</i>
	▪ <i>AXIRON^{MC} – Hormonothérapie substitutive androgénique</i>	<i>91</i>
	▪ <i>ESBRIET^{MC} – Fibrose pulmonaire idiopathique</i>	<i>94</i>
	▪ <i>ESTROGEL PROPAK^{MC} – Hormonothérapie substitutive</i>	<i>96</i>
	▪ <i>HÉPARINE SODIQUE INJECTABLE, USP^{MC} – Anticoagulothérapie</i>	<i>98</i>
	▪ <i>JAMP-VITAMINE D LIQUIDE (GOUTTES)^{MC} – Supplément de vitamine D</i>	<i>100</i>
	▪ <i>LATUDA^{MC} – Schizophrénie</i>	<i>102</i>
	▪ <i>MYRBETRIQ^{MC} – Hyperactivité vésicale</i>	<i>108</i>
	▪ <i>PICATO^{MC} – Kératose actinique</i>	<i>112</i>
	▪ <i>TRAJENTA^{MC} – Diabète de type 2</i>	<i>115</i>
	▪ <i>YAZ PLUS^{MC} – Contraception</i>	<i>118</i>

4.2	RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS	121
	▪ <i>ALOXI^{MC} – Prévention des nausées et des vomissements liés à la chimiothérapie (I.V.)</i>	121
	▪ <i>BYSTOLIC^{MC} – Hypertension artérielle (HTA)</i>	126
	▪ <i>CAMBIA^{MC} – Traitement aigu des migraines</i>	132
	▪ <i>DECAPEPTYL^{MC} – Procréation assistée</i>	137
	▪ <i>DIFICID^{MC} – Infection à Clostridium difficile</i>	142
	▪ <i>DIVIGEL^{MC} – Symptômes vasomoteurs associés à la ménopause</i>	148
	▪ <i>EDARBYCLOR^{MC} – Hypertension artérielle (HTA)</i>	152
	▪ <i>HUMIRA^{MC} – Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire</i>	161
	▪ <i>JAMP-CALCIUM CITRATE + VITAMINE D 1 000 UI^{MC} – Supplément de calcium et de vitamine D</i>	168
	▪ <i>JAMP-VITAMINE D LIQUIDE 1 000 IU^{MC} – Supplément de vitamine D</i>	171
	▪ <i>LUTREPULSE^{MC} ET SYSTÈME LUTREPULSE^{MC} – Procréation assistée</i>	173
	▪ <i>NICORETTE VAPOÉCLAIR^{MC} – Aide à la cessation tabagique</i>	177
	▪ <i>SUBLINOX^{MC} – Traitement des symptômes de l'insomnie</i>	181
5	ÉVALUATION DE MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX	185
	▪ <i>ADCETRIS^{MC} – Lymphome de Hodgkin</i>	185
	▪ <i>STIVARGA^{MC} – Cancer colorectal métastatique</i>	190
6	ÉVALUATION DE CERTAINS PANSEMENTS	199
	▪ <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>	199
7	DEMANDE D'EXEMPTION DE L'APPLICATION DE LA MÉTHODE DU PRIX LE PLUS BAS (PPB)	200
	▪ <i>GLEEVEC^{MC} – Toutes indications</i>	200

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 : **Madame Gertrude Bourdon**
Directrice générale, Centre hospitalier universitaire de Québec

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)

Docteur Pierre J. Durand, M. Sc., CSPQ, FRCP
Médecin gériatre et spécialiste en santé communautaire, professeur titulaire
au département de médecine sociale et préventive à l'Université Laval,
chercheur au Centre d'excellence sur le vieillissement du Centre hospitalier
affilié de Québec

Docteur Juan Roberto Iglesias, M.D., M. Sc.
Président-directeur général, Institut national d'excellence en santé et en
services sociaux

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

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.
Médecin au CSSSAD-CHAU de Lévis.

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 adjoint de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal, co-directeur, Secteur évaluation et éthique, Centre de pédagogie appliquée aux sciences de la santé, 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 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 2013 :

Cardiologie, dermatologie, diététique, endocrinologie, gynécologie, hémato-oncologie, médecine familiale, médecine interne, microbiologie infectiologie, neurologie, pharmacie, pneumologie, psychiatrie, oncologie médicale, rhumatologie, 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 2013, apparaissent à l'annexe I. Le présent rapport décrit les principaux dossiers traités ainsi que les données statistiques liées à 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 2013

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.)

pour un fabricant donné.

RÉSULTAT DES TRAVAUX		Octobre 2013		
	RÉGIME GÉNÉRAL		ÉTABLISSEMENTS	
Recommandations quant à l'inscription				
Nouveaux produits / nouvelles indications	Nombre	Répartition	Nombre	Répartition
Recommandation d'inscription	25	33,8%	31	38,8 %
Section régulière	5	6,8%	9	11,3 %
Médicament d'exception	20	27,0%	17	21,3 %
Ajout indication (RGAM) / critère reconnu (Étab)	0	0,0%	5	6,3 %
Recommandation de refus	36	48,6%	36	45,0 %
Valeur thérapeutique	15	20,3%	14	17,5 %
Autre	21	28,4%	22	27,5 %
Autre*	0	0,0%	0	0,0 %
Demande retirée par le fabricant	0	0,0%	0	0,0 %
Dossiers dont l'étude demeurerait en cours **	12	16,2%	12	15,0 %
Sous-total	73	98,6 %	79	98,8 %
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)	1	1,4%	1	1,3%
Acceptées	0	0,0%	0	0,0%
Refusées	1	1,4%	1	1,3%
Recommandation de retrait	0	0,0%	0	0,0%
Maintien du statut	0	0,0%	0	0,0%
Sous-total	1	1,4 %	1	1,3 %
TOTAL	74	100,0 %	80	100,0 %

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

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).

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

**** Dossiers maintenus à l'étude**

- Le dossier **Kuvan^{MC}** a fait l'objet de travaux complémentaires lors de la présente liste. Les implications pharmacoéconomiques et sociétales propres à ce dossier sont complexes et exigent des analyses novatrices. De plus, l'évaluation se poursuivra dès la réception d'une publication, demandée au fabricant, sur un paramètre clinique important.
- La demande d'évaluation pour **Eliquis^{MC} (apixaban)** s'adresse à deux clientèles de patients atteints de fibrillation auriculaire :
 - ✓ chez les patients chez qui l'anticoagulothérapie avec un antagoniste de la vitamine K est considérée comme inadéquate (deuxième intention);
 - ✓ chez les patients naïfs à l'anticoagulothérapie avec un haut risque thromboembolique (première intention).

Dans le présent avis, une recommandation d'inscription en médicament d'exception est formulée au ministre en ce qui concerne l'usage en deuxième intention. Cependant, la demande d'inscription pour l'usage en première intention est maintenue à l'étude. Les données soumises pour appuyer cette demande sont jugées insuffisantes. Des données supplémentaires, de nature clinique et pharmacoéconomique, ont été demandées au fabricant.

- Le dossier **Toctino^{MC}** pour le traitement des formes graves d'eczéma chronique des mains demeure à l'étude. Cette condition affecte les domaines fonctionnel, psychologique, social et professionnel de la personne atteinte. Les implications sociétales propres à ce dossier exigent de poursuivre les travaux d'évaluation à cet égard.

Médicaments anticancéreux

- Dans la foulée des diverses réflexions de l'INESSS sur l'accès aux médicaments et des travaux complémentaires demandés par le ministre en avril dernier, l'INESSS maintient à l'étude les dossiers : **Afinitor^{MC}** pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique et **Xalkori^{MC}** pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules.

Priorité de traitement des demandes d'autorisation pour les médicaments d'exception

L'INESSS peut recommander, en lien avec l'inscription d'un médicament d'exception, que l'indication reconnue pour le remboursement soit précédée d'une étoile (★) afin de favoriser le traitement de la demande d'autorisation dans les plus brefs délais. Ainsi, dans le cadre de l'évaluation des médicaments de la liste d'octobre 2013, l'INESSS recommande au ministre qu'une étoile soit ajoutée à l'indication reconnue pour le remboursement du dabigatran etexilate.

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

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 2013
Expertise externe ¹	49
Expertise interne ²	16
Incomplets	2
Total	67

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

METHADOSE^{MC} – Dépendance aux opiacés

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Methadose

Dénomination commune : Méthadone (chlorhydrate de)

Fabricant : Mallinckro

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. Methadose^{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 en comprimés de 1 mg, 5 mg, 10 mg et 25 mg ainsi qu'en solution orale de 1 mg/ml et de 10 mg/ml (Metadol^{MC}). Metadol^{MC} est, quant à lui, indiqué « dans le soulagement de la douleur intense ». La méthadone est également disponible en poudre pour la préparation magistrale d'une solution orale. Il s'agit de la première évaluation de Methadose^{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.

Par ailleurs, l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) et le Collège des médecins (1999) ont publié conjointement des lignes directrices quant à l'utilisation de la méthadone dans le traitement de la toxicomanie aux opiacés. Un résumé de ces lignes est présenté ci-après :

- Lors de l'utilisation d'une préparation magistrale, afin de faciliter la manipulation et de limiter les risques d'erreurs, il est suggéré de préparer une solution mère de façon à diminuer les calculs. Il est recommandé d'utiliser une solution mère de méthadone dosée à 1 mg/ml afin de diminuer les risques pour le patient lors des dilutions pour obtenir la dose requise.
- Afin d'éviter la croissance bactérienne, il est recommandé de conserver les solutions mères de préparation magistrale au réfrigérateur pour une période maximale de deux semaines.
- Une dose individuelle de méthadone doit être préparée dans un volume de 100 ml d'un excipient ne se prêtant pas facilement à une injection (Kool-Aid^{MC}, Tang^{MC}, Allen's^{MC} et Crystal Light^{MC}). La dose doit être prise devant le pharmacien et la personne doit parler après l'ingestion du liquide.

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 plus, considérant que :

- la Politique sur la fabrication et la préparation en pharmacie de produits pharmaceutiques au Canada (POL-0051) de Santé Canada (2009) ne permet pas la préparation de médicament magistral correspondant à « la production d'un produit identique à un produit déjà homologué » à moins d'une pénurie ou d'un manque de disponibilité de ce dernier. Les solutions orales de méthadone déjà manufacturées facilitent la conformité avec cette politique pour les pharmaciens;
- la norme sur les préparations magistrales non stériles en pharmacie de l'OPQ (2012), mentionne que « les préparations magistrales de toutes les catégories doivent être faites, [...] conformément aux recommandations de Santé Canada dans sa politique 0051 »;
- lors de la préparation d'une magistrale, une erreur lors de la pesée ou de la dilution de la poudre de méthadone peut conduire à une solution mère de concentration erronée, pouvant engendrer des conséquences néfastes chez plusieurs patients (FARPOPQ 2013);
- les professionnels de la santé qui préparent des produits en pharmacie doivent implanter des processus appropriés de gestion des risques. La préparation magistrale est alors particulièrement visée;

l'utilisation de la méthadone en solution orale aux concentrations de 1 mg/ml et de 10 mg/ml offerte commercialement est l'option de traitement privilégiée par l'INESSS.

Methadose^{MC} est offert en solution à saveur de cerise et en solution sans sucre, sans colorant et non aromatisée. La réfrigération de ces deux solutions n'est pas nécessaire puisqu'elles contiennent un agent de conservation. La solution à saveur de cerise ne nécessite pas le mélange avec un excipient et son hypertonie (sucrose à 40 %) la rend difficilement injectable. Cependant, la solution non aromatisée n'a pas cet avantage.

En conséquence, l'INESSS est d'avis que les solutions orales à la teneur de 10 mg/ml de Methadose^{MC} satisfont au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le prix de la solution orale de Methadose^{MC} est de 150 \$ pour une bouteille de 1 litre à la concentration de 10 mg/ml. En comparaison, le prix de la solution orale de Metadol^{MC} est de 25,18 \$ pour un format de 250 ml à une concentration de 1 mg/ml et de 36,42 \$ pour un format de 100 ml à une concentration de 10 mg/ml. Le coût par milligramme de méthadone de la solution de Methadose^{MC} est inférieur de 59 % par rapport à celui de la solution de Metadol^{MC} à la teneur de 10 mg/ml. Pour une dose de 90 mg/jour, le coût quotidien des solutions de Methadose^{MC} est de 19 \$, celui des solutions de Metadol^{MC} est de 30 \$ (1 mg/ml) et de 24 \$ (10 mg/ml) alors qu'il est de 16 \$ pour la préparation magistrale de méthadone. Notons que ces coûts incluent ceux du service professionnel du pharmacien et des excipients nécessaires.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant fournit une comparaison des coûts, non publiée. Il considère que Methadose^{MC} présente une efficacité et un profil d'innocuité semblables aux autres produits de méthadone. Le coût d'une ordonnance de la solution orale de Methadose^{MC} est comparé à celui de la solution dosée à 10 mg/ml (Metadol^{MC}) et de la mise en solution de la poudre de méthadone. Le fabricant conclut que le coût d'une ordonnance de Methadose^{MC} est inférieur à celui de Metadol^{MC} 10 mg/ml et à celui de la préparation magistrale de méthadone aux doses de moins de 75 mg 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).

Selon l'INESSS, une analyse de minimisation des coûts est justifiée, basée sur l'hypothèse d'une efficacité semblable entre les deux solutions orales de méthadone dosée à 10 mg/ml. Le coût de traitement avec la nouvelle solution orale de méthadone est comparé à celui de Metadol^{MC} 10 mg/ml, lorsqu'il est utilisé pour le traitement de la dépendance aux opiacés.

En effet, selon les données de facturation de la RAMQ, les solutions de Metadol^{MC} aux teneurs de 1 mg/ml et de 10 mg/ml sont utilisées pour le traitement de la dépendance aux opiacés. Un code de facturation spécifique à ce traitement permet de déterminer que 72 % des ordonnances de Metadol^{MC} à 1 mg/ml et 92 % de celles à 10 mg/ml sont destinées à cet usage pour la période disponible du 15 novembre 2012 au 12 mai 2013. Ces ordonnances de Metadol^{MC} représentent près de 20 % des ordonnances de méthadone dispensées pour cet usage, durant cette période, les autres étant dispensées à partir de la poudre de méthadone.

Analyse de minimisation des coûts de traitement quotidiens comparant Methadose^{MC} aux autres produits de méthadone utilisés pour le traitement de la dépendance aux opiacés

	Fabricant ^{a, b}			INESSS ^{c, d}	
	Methadose ^{MC} 10 mg/ml	Magistrale de méthadone	Metadol ^{MC} 10 mg/ml	Methadose ^{MC} 10 mg/ml	Metadol ^{MC} 10 mg/ml
Coût de traitement	■ \$ à ■ \$	■ \$	■ \$ à ■ \$	18,57 \$ à 19,37 \$	21,79 \$ à 23,73 \$
Coût différentiel	--	■ \$ à ■ \$	■ \$ à ■ \$	--	-3,22 \$ à -4,36 \$

- a Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* de janvier 2013, celui fourni par le fabricant et des données administratives québécoises. Ce coût tient compte du coût des services professionnels du pharmacien pour le traitement de substitution aux opioïdes (13,98 \$).
- b Calculs réalisés pour une dose quotidienne de 20 mg/jour et 100 mg/jour
- c Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* de juin 2013, d'un grossiste 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 \$).
- d Calculs réalisés pour une dose quotidienne de 40 mg/jour et 90 mg/jour. Pour la mise en solution de Metadol^{MC}, le coût tient également compte du coût des autres composantes de l'ordonnance (eau distillée et édulcorants, selon les quantités actuellement facturées). Pour Methadose^{MC}, aucun coût d'édulcorant n'a été ajouté.

Pour l'ensemble des éléments énoncés dans la section de la valeur thérapeutique, le principal comparateur retenu par l'INESSS est la solution de Methadol^{MC} à la teneur de 10 mg/ml. Le coût quotidien de traitement de Methadose^{MC} se révèle moins élevé que celui de la solution orale de Metadol^{MC} dosée à 10 mg/ml. En conséquence, l'INESSS est d'avis que Methadose^{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 présente une analyse d'impact budgétaire dans laquelle aucune expansion de marché n'est prévue avec l'ajout de Methadose^{MC}. Il estime que ■ % des patients qui utilisent Metadol^{MC} à 10 mg/ml recevraient ce produit pour traiter la dépendance aux opioïdes. Methadose^{MC} s'accaparerait ■ % des ordonnances pour cette indication la première année,

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 deuxième et % la troisième. Ses parts de marchés proviendraient, . Le coût de traitement a été calculé en fonction d'une dose moyenne quotidienne de mg.

Impact budgétaire net de l'ajout de Methadose^{MC} à la Liste de médicaments

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	\$	\$	\$	\$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, les économies les plus faibles			\$
		Pour trois ans, les économies les plus élevées			\$
INESSS ^b	RAMQ	-125 340 \$	-120 083 \$	-103 388 \$	-348 811 \$
	Analyse de sensibilité	-17 322 \$	14 627 \$	81 971 \$	79 276 \$

a Coût incluant les services professionnels du pharmacien pour le traitement de substitution aux opioïdes (13,98 \$), mais excluant la marge bénéficiaire du grossiste

b Coût incluant la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien pour le traitement de substitution aux opioïdes (13,98 \$). Estimation qui tient compte de l'application du prix le plus bas pour la solution orale de méthadone 10 mg/ml (économies d'environ 500 000 \$ pour trois ans).

L'INESSS juge que certaines hypothèses émises par le fabricant ne sont pas réalistes. Ainsi, il a réalisé une estimation d'impact budgétaire basée sur les hypothèses suivantes :

- après trois ans, Methadose^{MC} s'accaparerait tout le marché du traitement de substitution aux opiacés de Metadol^{MC} à 10 mg/ml;
- une réduction des parts de marché que Methadose^{MC} obtiendrait de la préparation magistrale de méthadone, selon l'expérience passée de l'arrivée d'une solution orale de méthadone;
- un coût de traitement calculé en fonction de la dose moyenne quotidienne de méthadone, légèrement plus faible que celle retenue par le fabricant, obtenue selon les données de facturation à la RAMQ lorsque le code de facturation du traitement de substitution aux opioïdes est employé;
- pour l'analyse de sensibilité, une diminution significative de l'utilisation de la préparation magistrale de méthadone au fil du temps.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'effet de l'inscription de Metadol^{MC} sur le budget de la RAMQ pourrait varier entre des économies d'environ 349 000 \$ et des coûts additionnels de plus de 79 000 \$, pour les trois premières années suivant son inscription sur la *Liste de médicaments*. Les coûts additionnels augmenteraient proportionnellement à l'abandon de la préparation magistrale de méthadone. Notons que les économies estimées dans le scénario de base reposent sur l'effet de l'application de la méthode du prix le plus bas à l'ensemble des solutions de méthadone à la teneur de 10 mg/ml.

Outre les considérations et les éléments d'information présentés précédemment, aucun autre n'a été retenu.

RECOMMANDATION

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

- Methadose^{MC} est indiqué pour le traitement de la dépendance aux opiacés et présente des avantages par rapport aux solutions orales commerciales et aux solutions magistrales de méthadone présentement utilisées.

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'utilisation de Methadose^{MC} permet de se conformer à la politique 0051 de Santé Canada sur la fabrication et la préparation en pharmacie de produits pharmaceutiques.
- Le coût de traitement quotidien de Methadose^{MC} est moins élevé que celui de son comparateur, la solution orale de Metadol^{MC} dosée à 10 mg/ml.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Collège des médecins du Québec et Ordre des pharmaciens du Québec.** Utilisation de la méthadone dans le traitement de la toxicomanie aux opiacés, Lignes directrices, 1999
- **Fonds d'assurance responsabilité professionnelle de l'Ordre des pharmaciens du Québec (FARPOPQ).** Bulletin FARPOPQ, La face cachée de la méthadone – un appel à la vigilance des pharmaciens. 2013; 13 :4p.
- **Ordre des pharmaciens du Québec.** Préparations magistrales non stériles en pharmacie, Norme 2012.01, 2012.
- **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).

MONUROL^{MC} SACHET – Cystite

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Monurol sachet

Dénomination commune : Fosfomycine (trométhamine de)

Fabricant : Triton

Forme : Poudre orale

Teneur : 3 g

Ajout aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La fosfomycine est un antibiotique à large spectre de la classe des acides phosphoniques qui agit en inhibant l'activité d'une enzyme impliquée dans la synthèse des cellules bactériennes. Elle réduit également l'adhérence de la bactérie aux cellules uroépithéliales. La fosfomycine est offerte en sachet unidose pour une administration par voie orale et est indiquée « dans le traitement des infections des voies urinaires inférieures non compliquées (cystites aiguës) de la femme âgée de 18 ans et plus, causées par les pathogènes sensibles suivants : *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* ». Plusieurs antibiotiques inscrits sur les listes de médicaments sont utilisés pour traiter cette condition dont les fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine, ofloxacine), l'association triméthoprim/sulfaméthoxazole (versions génériques), le triméthoprim (Trimethoprim^{MC}), les différentes formulations de nitrofurantoïne (Nitrofurantoin^{MC}, Novo-Furantoin^{MC}, Macrobid^{MC}) et les β -lactamines (amoxicilline, association amoxicilline/clavulanate, céphalexine, céfadroxil). Il s'agit de la cinquième évaluation de la fosfomycine par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Avril et juillet 2000, Avis de refus
avril 2001, janvier 2002

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de la fosfomycine a été reconnue pour le traitement des infections des voies urinaires basses non compliquées. Les données d'efficacité démontrent que la fosfomycine offre des bénéfices cliniques semblables à ceux de la norfloxacine et de la nitrofurantoïne, notamment en ce qui a trait aux taux de guérison clinique, de guérison bactériologique, de rechute ou de réinfection. Par ailleurs, la fosfomycine est bien tolérée; les troubles gastro-intestinaux sont les principaux effets indésirables observés.

Dans les présents travaux, la méta-analyse de Falagas (2010) s'ajoute à l'évaluation de la valeur thérapeutique. Elle a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de la fosfomycine à celles des principaux antibiotiques utilisés pour le traitement des personnes atteintes de cystite aiguë. Au total, 27 études dont 8 à répartition aléatoire, contrôlées et à double insu ont été retenues. Il en ressort notamment que :

- Le taux de guérison clinique avec la fosfomycine est semblable à celui de l'ensemble des autres antibiotiques chez les femmes non enceintes (rapport de risques (RR) de 1; IC95 % : 0,98 à 1,03).

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 taux de guérison microbiologique avec la fosfomycine est semblable à celui de l'ensemble des autres antibiotiques chez les femmes non enceintes (RR de 1,02; IC95 % : 0,97 à 1,07).
- Le profil d'innocuité de la fosfomycine est semblable à celui de l'ensemble des autres antibiotiques chez les femmes non enceintes (RR de 1,25; IC95 % 0,83 à 1,88).
- L'apparition de résistance à la fosfomycine est nulle parmi les cinq études retenues qui ont évalué ce paramètre.

L'approche méthodologique utilisée dans cette étude est jugée adéquate. Ces données supplémentaires viennent confirmer que l'efficacité et l'innocuité de la fosfomycine sont semblables à celles des principaux antibiotiques utilisés pour le traitement des infections des voies urinaires basses non compliquées, et ce, peu importe la bactérie en cause et son profil de résistance.

Résistance bactérienne

Le fabricant s'appuie sur des probabilités de résistance bactérienne aux principaux antibiotiques utilisés pour le traitement des cystites aiguës qui proviennent de données canadiennes (Zhanel 2013). L'INESSS juge que ces probabilités de résistance sont incertaines, notamment puisqu'elles ne portent que sur un faible pourcentage d'isolats urinaires (15 %). Ainsi, les taux de résistance rapportés dans cette étude pourraient différer de ceux observés au Québec dans le contexte de traitement étudié. Cependant, il n'existe pas de registre québécois de données sur les taux de résistance bactérienne aux antibiotiques. Certains laboratoires spécialisés dans l'analyse d'isolats urinaires disposent de telles données, mais celles-ci proviennent de patients qui présentent généralement des infections urinaires plus graves. En effet, il est rare qu'un antibiogramme soit réalisé lors d'une consultation en médecine générale pour une infection des voies urinaires basses non compliquée. Actuellement, le test de sensibilité à la fosfomycine n'est pas effectué en laboratoire.

En ce qui concerne la résistance à la fosfomycine, les données européennes disponibles laissent croire qu'elle est faible (Schito 2009). Cependant, aucune donnée ne permet de quantifier et d'apprécier l'ampleur de l'efficacité de la fosfomycine par rapport à celle des principaux antibiotiques utilisés pour le traitement des infections des voies urinaires basses non compliquées en présence de bactéries résistantes.

En conclusion, l'INESSS reconnaît toujours la valeur thérapeutique de la fosfomycine sur la base que son efficacité et son innocuité sont semblables à celles des principaux antibiotiques utilisés pour le traitement des infections des voies urinaires basses non compliquées chez les femmes adultes. Quant à son efficacité en présence de bactéries résistantes, des données seraient souhaitables afin de quantifier et d'apprécier l'ampleur de ses bénéfices par rapport aux autres options disponibles.

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

Le coût du traitement, à raison d'un sachet de 3 g de fosfomycine, est maintenant de 13 \$. Ce coût est supérieur à celui des principaux antibiotiques utilisés pour traiter cette condition, dont la ciprofloxacine (4 \$ ou 9 \$) et l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole (1 \$), administrées pendant 3 jours. Toutefois, il se situe à l'intérieur de l'intervalle de coûts des différentes formulations de nitrofurantoïne (5 \$ à 17 \$) utilisées pendant 7 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).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant soumet une étude non publiée. À l'aide d'un arbre décisionnel, elle compare le coût de traitement de la fosfomycine à celui d'autres antibiotiques utilisés pour le traitement des infections des voies urinaires basses non compliquées chez les femmes adultes, soit des fluoroquinolones, l'association triméthoprim/sulfaméthoxazole, le triméthoprim et les différentes formulations de nitrofurantoïne. Cette étude repose sur l'hypothèse d'équivalence d'efficacité et d'innocuité entre les différents antibiotiques. De plus, elle intègre différentes probabilités de résistance bactérienne aux divers agents (Karlowsky 2011, Schito 2009, Zhanel 2000 et 2013). L'étude présente les caractéristiques suivantes :

- un horizon temporel variable, couvrant deux cycles de traitement et les complications possibles à court terme;
- des probabilités d'infections selon le type de bactérie (Zhanel 2000);
- une réduction d'efficacité semblable pour tous les antibiotiques en présence d'infections causées par des bactéries résistantes (McNulty 2006);
- la probabilité de pyélonéphrite due à l'échec au traitement initial et le risque d'hospitalisation due à cette complication;
- la probabilité de recevoir un traitement empirique prolongé à cause de l'échec au traitement initial;
- une perspective du ministère de la santé où seuls les coûts médicaux directs sont considérés, soit ceux des visites chez le médecin, des tests de laboratoire, d'une hospitalisation, d'une visite à l'urgence et des antibiotiques. Le coût de chaque comparateur est obtenu en calculant un coût moyen pondéré pour la classe d'antibiotique. Ces derniers sont basés sur les posologies usuelles recommandées.

L'INESSS est en accord avec l'hypothèse que l'efficacité et l'innocuité de la fosfomycine sont semblables à celles des autres antibiotiques utilisés pour le traitement des infections des voies urinaires basses non compliquées. Toutefois, comme mentionné précédemment, les probabilités de résistance bactérienne retenues sont incertaines. De plus, la différence d'efficacité d'un antibiotique en présence de bactéries résistantes ou non n'est pas bien établie. Il est donc difficile de reconnaître la différence d'efficacité retenue dans l'étude. Dans ce modèle, le paramètre de résistance bactérienne aux antibiotiques crée une différence quant à l'efficacité des antibiotiques et génère beaucoup d'incertitude dans les résultats. L'INESSS n'a donc pas retenu les résultats de cette étude.

Une analyse de minimisation des coûts comparant le coût des médicaments seulement est plutôt privilégiée. Les comparateurs considérés sont les fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine, ofloxacine), l'association triméthoprim/sulfaméthoxazole, le triméthoprim, les différentes formulations de nitrofurantoïne et les β -lactamines (amoxicilline, association amoxicilline/clavulanate, céphalexine, céfadroxil). Lorsque les coûts sont calculés selon les posologies usuelles recommandées, le coût de traitement avec la fosfomycine (13 \$) est plus élevé que celui des comparateurs à l'exception d'une formulation de nitrofurantoïne en macrocristaux (Novo-Furantoïn^{MC}) administrée à raison de 100 mg quatre fois par jour pendant 7 jours. Selon les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2013, le coût moyen pondéré de ces antibiotiques utilisés par des femmes adultes ayant des symptômes relatifs à l'appareil urinaire ou ayant une infection des voies urinaires est de 9,24 \$. Donc, le coût de traitement avec la fosfomycine est plus élevé que le coût moyen pondéré des antibiotiques retenus comme comparateurs. Ainsi, l'INESSS est d'avis que Monurol^{MC} sachet ne satisfait pas 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).

L'ajout de la fosfomycine aux listes de médicaments permettrait d'avoir une option de traitement additionnelle considérant que la résistance aux antibiotiques, notamment les fluoroquinolones, est une préoccupation. En effet, l'usage considérable de cette classe d'antibiotiques pour le traitement de diverses infections, dont celles urinaires, a favorisé l'apparition de résistance bactérienne. D'ailleurs, afin de guider la prescription d'antibiotiques en milieu ambulatoire et en soins de longue durée, l'INESSS a publié une fiche informative sur la résistance bactérienne liée à l'antibiothérapie (INESSS 2012). Cette fiche, qui fait notamment référence au guide clinique en antibiothérapie pour le traitement des infections urinaires chez l'adulte (INESSS 2009), propose une approche clinique spécifique pour le traitement des infections urinaires non compliquées causées par *Escherichia coli*. En effet :

- Notons que l'International Infectious Disease Society of America (IDSA) et l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Uncomplicated Cystitis (ESCMID) recommandent l'usage de la fosfomycine en première intention de traitement des cystites aiguës, au même titre que l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole et la nitrofurantoïne (Gupta 2011).

Par ailleurs, la fosfomycine s'administre à raison d'une seule dose comparativement aux autres antibiotiques qui doivent être utilisés pour une durée minimale d'au moins trois jours. Ainsi, cet antibiotique vient simplifier le traitement des cystites aiguës et peut présenter un avantage au regard de l'observance. De plus, compte tenu que la fosfomycine appartient à une classe thérapeutique différente, il n'y a pas de résistance croisée avec les autres antibiotiques. En outre, la fosfomycine, qui est utilisée en Europe depuis plusieurs années, est associée à un faible taux de résistance.

En somme, l'usage de la fosfomycine entraîne certains avantages sur la prise en charge des femmes atteintes d'une infection des voies urinaires basses non compliquée et sur le système de santé. Ces différents aspects permettent de justifier le coût de traitement avec la fosfomycine supérieur au coût moyen pondéré des principaux antibiotiques utilisés pour traiter cette condition.

L'analyse d'impact budgétaire du fabricant repose sur un historique de demandes de remboursement des antibiotiques indiqués dans le traitement des infections urinaires non compliquées. Il estime que la fosfomycine s'accaparerait █ % du marché la première année, █ % la deuxième année et █ % la troisième année suivant son inscription sur la *Liste de médicaments* et que son remboursement ██████████. Ses parts de marché proviendraient à █ % de celles des ██████████, à █ % de celles des ██████████ et à █ % de celles du ██████████.

17

Le coût pour chaque antibiotique comparateur est établi en calculant la moyenne du coût par traitement selon des données d'utilisation.

Impact budgétaire net de l'ajout de Monurol Sachet^{MC} sur la *Liste de médicaments*

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	13 872 \$	27 735 \$	41 545 \$	83 152 \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, économies les plus élevées			-50 856 \$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			212 609 \$
INESSS ^b	RAMQ	16 461 \$	42 445 \$	82 260 \$	141 166 \$

a Estimation incluant un coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,40 \$ et la marge bénéficiaire du grossiste (6,5 %) et excluant la coassurance de 32 %.

b Estimation incluant le coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,50 \$ et la marge bénéficiaire du grossiste (6,5 %)

L'INESSS est en accord avec les hypothèses émises par le fabricant. Toutefois, la fosfomycine pourrait aussi prendre des parts de marché à certaines β -lactamines, dont la céphalexine. De plus, selon les statistiques de facturation de la RAMQ du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2013, certaines données concernant le marché des antibiotiques utilisés par des femmes adultes ayant des symptômes relatifs à l'appareil urinaire ou une infection des voies urinaires diffèrent de celles soumises par le fabricant. Une analyse d'impact budgétaire basée sur les données en provenance de la RAMQ a donc été réalisée.

Ainsi, l'INESSS a estimé que l'ajout de la fosfomycine sur la *Liste de médicaments* générerait des coûts supplémentaires d'environ 141 000 \$ sur le budget de la RAMQ pour les trois années suivant son inscription.

RECOMMANDATION

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

- Les données d'efficacité démontrent que la fosfomycine offre des bénéfices cliniques semblables à ceux des principaux antibiotiques utilisés pour traiter les infections des voies urinaires basses non compliquées chez la femme adulte.
- Aucune donnée ne permet de quantifier et d'apprécier l'ampleur de l'efficacité de la fosfomycine par rapport à celle des principaux antibiotiques utilisés pour le traitement de cette condition en présence de bactéries résistantes.
- Le coût de traitement avec la fosfomycine est plus élevé que le coût moyen pondéré des antibiotiques retenus comme comparateurs.
- L'ajout de la fosfomycine sur la *Liste de médicaments* générerait des coûts supplémentaires d'environ 141 000 \$ sur le budget de la RAMQ pour les trois années suivant son inscription.
- L'inscription de cet antibiotique sur les listes permettrait d'avoir une option de traitement additionnelle dans un contexte où la résistance à l'antibiothérapie est préoccupante.
- La fosfomycine simplifie le traitement des cystites aiguës et pourrait présenter un avantage au regard de l'observance.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Falagas ME, Vouloumanou EK, Togias AG, et coll.** Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(9):1862-77.
- **Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et coll.** International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52(5):e103-20.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Infections urinaires chez l'adulte. Guide clinique en antibiothérapie – Série 1. Octobre 2009. [En ligne. Page consultée le 11 juillet 2013] : <http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/UsageOptimal/Guides-seriel/CdM-Antibio1-InfectionsUrinaires-Adultes-fr.pdf>
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Fiche informative sur la résistance bactérienne. Juin 2012. [En ligne. Page consultée le 11 juillet 2013] : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Outils/Guides_antibio_II/GUIDE_RESISTANCE_2012_web_FR.pdf
- **Karlowisky JA, Lagace-Wiens PR, Simner PJ, et coll.** Antimicrobial resistance in urinary tract pathogens in Canada from 2007 to 2009: CANWARD surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(7):3169-75.
- **McNulty CA, Richard J, Livermore DM, et coll.** Clinical relevance of laboratory-reported antibiotic resistance in acute uncomplicated urinary tract infection in primary care. *J Antimicrob Chemother* 2006;58(5):1000-8.
- **Schito GC, Naber KG, Botto H, et coll.** The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34(5):407-13.
- **Zhanel GG, Adam HJ, Baxter MR, et coll.** Antimicrobial susceptibility of 22746 pathogens from Canadian hospitals: results of the CANWARD 2007-11 study. *J Antimicrob Chemother* 2013;68 (Suppl 1):i7-22.
- **Zhanel GG, Karlowisky JA, Harding GK, et coll.** A Canadian national surveillance study of urinary tract isolates from outpatients : comparison of the activities of trimethoprim-sulfamethoxazole ampicillin, mecillinam, nitrofurantoin and ciprofloxacin. The Canadian Urinary Isolate Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(4):1089-92.

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).

PENTASA^{MC} – Colite ulcéreuse et maladie de Crohn

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Pentasa

Dénomination commune : 5-aminosalicylique (acide)

Fabricant : Ferring

Forme : Comprimé entérique

Teneur : 1 g

Ajout aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Pentasa^{MC} est un anti-inflammatoire gastro-intestinal indiqué pour le traitement de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn. L'acide 5-aminosalicylique en comprimé est inscrit aux listes de médicaments à des teneurs de 400 mg (Asacol^{MC}, Novo-5-ASA^{MC}), de 500 mg (Mesasal^{MC}, Pentasa^{MC} et Salofalk^{MC}), de 800 mg (Asacol^{MC}) et de 1,2 g (Mezavant^{MC}). L'acide 5-aminosalicylique en comprimé est inscrit à l'annexe VII, ce qui l'exclut de la méthode de prix du prix le plus bas. Il s'agit de la première évaluation de la teneur de 1 g de Pentasa^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Janvier 1997 Pentasa^{MC} en comprimé de 500 mg - Ajout aux listes de médicaments

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de l'acide 5-aminosalicylique a déjà été reconnue par l'INESSS. La posologie usuelle de Pentasa^{MC} pour le traitement de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn est de 500 mg à 1 g, de une à quatre fois par jour. Une étude de dissolution montre que les comprimés de 1 g sont proportionnellement équivalents aux comprimés de 500 mg. De plus, la diminution de la quantité de comprimés à avaler représente un avantage pour les patients par rapport aux comprimés de 500 mg. En conséquence, la nouvelle teneur de 1 g de Pentasa^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le coût de traitement mensuel de Pentasa^{MC} à la teneur de 1 g (134 \$) est identique à celui de Pentasa^{MC} à la teneur de 500 mg à doses équivalentes.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Sur la base d'une efficacité thérapeutique et d'un profil d'innocuité similaires, elle compare le coût de traitement de Pentasa^{MC} à la teneur de 1 g à celui de Mezavant^{MC} à celle de 1,2 g.

L'INESSS a privilégié une analyse de minimisation des coûts réalisée sur la base d'une équivalence d'efficacité et d'innocuité entre le traitement avec Pentasa^{MC} à la teneur de 500 mg et celui à la teneur de 1 g. Ainsi, lorsque la comparaison est faite avec des posologies équivalentes, le coût de traitement de Pentasa^{MC} à la teneur de 1 g est égal à celui des comprimés de 500 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).

Pour cette raison, le comprimé de 1 g de Pentasa^{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)

Analyse d'impact budgétaire

Pour évaluer l'impact budgétaire de l'inscription du comprimé de 1 g de Pentasa^{MC}, une analyse basée sur les ordonnances est fournie par le fabricant. Les parts de marché de cette nouvelle teneur proviendraient entièrement de celles du comprimé de 500 mg administré à des posologies équivalentes. Le fabricant prévoit que la teneur de 1 g s'approprierait annuellement █ % du marché de la teneur de 500 mg prescrite.

Impact budgétaire net de l'inscription de la teneur de 1 g de Pentasa^{MC} sur la Liste de médicaments

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, économies les plus élevées ^b			█ \$
INESSS ^c	RAMQ	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$

a Estimation excluant la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien

b Scénario basé sur une prise de parts de marché à █

c Coût incluant la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien

Les principales hypothèses et résultats estimés par le fabricant sont jugés réalistes. L'INESSS est aussi d'avis que les parts de marché des comprimés de 1 g de Pentasa^{MC} proviendraient uniquement des comprimés de 500 mg. Ainsi, l'impact budgétaire de l'inscription des comprimés de 1 g de Pentasa^{MC} serait nul au cours des trois premières années suivant son inscription.

Outre les considérations et les éléments d'information déjà présentés, aucun autre point n'a été retenu.

RECOMMANDATION

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

- La teneur de 1 g de Pentasa^{MC} est concordante avec les posologies recommandées pour le traitement de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn.
- Des données de dissolution montrent que les comprimés de 1 g sont proportionnellement équivalents aux comprimés de 500 mg.
- À doses équivalentes, le coût de traitement de Pentasa^{MC} à la teneur de 1 g est égal à celui du traitement avec des comprimés de 500 mg.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire la teneur de 1 g de Pentasa^{MC} aux listes de médicaments.

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).

SMOFLIPID^{MC} – Nutrition parentérale

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Smoflipid

Dénomination commune : Huile de soja/ Triglycérides à chaîne moyenne/ Huile d'olive/
Huile de poisson

Fabricant : Fresenius

Forme : Émulsion injectable

Teneur : 20 %

Ajout à la Liste – Établissements

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Smoflipid^{MC} est une émulsion lipidique contenant de l'huile de soja, des triglycérides à chaîne moyenne (TCM), de l'huile d'olive et de l'huile de poisson dans des proportions respectives de 30 %-30 %-25 %-15 %. Smoflipid^{MC} est indiqué « pour fournir un apport d'énergie, d'acides gras essentiels et d'acides gras oméga-3 chez l'adulte dans le cadre d'une nutrition parentérale lorsque la nutrition orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée ». Actuellement, seul Travamulsion^{MC}, une solution pour injection intraveineuse d'huile de soja à une teneur de 10 % et de 20 % est inscrite sur la *Liste de médicaments – Établissements*. Toutefois, d'autres produits similaires sont utilisés en établissements. Il s'agit d'Intralipid^{MC} et de ClinOleic^{MC}. Il s'agit de la première évaluation de Smoflipid^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'apprécier la valeur thérapeutique de Smoflipid^{MC}, l'INESSS a retenu les études de Mertes (2006), de Klek (2012) et de Grimm (2006), ainsi que la méta-analyse de Pradelli (2012).

La première publication analysée (Mertes) est une étude multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Smoflipid^{MC} comparativement à une émulsion lipidique à base d'huile de soja (Lipovenoes^{MC}) chez 199 patients ayant eu une chirurgie abdominale ou thoracique élective. Le paramètre d'évaluation principal consiste à mesurer les taux sériques de triglycérides, de phospholipides et de cholestérol total après 5 jours d'alimentation parentérale continue. Au terme de cette période, les principaux résultats sont les suivants :

- Les concentrations sériques de triglycérides des patients recevant Smoflipid^{MC} sont équivalentes à celles des patients recevant l'émulsion lipidique à base d'huile de soja ($1,99 \pm 0,98$ mmol/l contre $2,00 \pm 0,83$ mmol/l). Il en est de même pour les concentrations de cholestérol total ($4,03 \pm 0,93$ mmol/l contre $3,89 \pm 0,987$ mmol/l) et de phospholipides ($2,68 \pm 0,51$ mmol/l contre $2,81 \pm 0,55$ mmol/l).
- Les niveaux sériques des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase ($18,7 \pm 16,8$ U/l contre $23,7 \pm 24,2$ U/l), alanine aminotransférase ($26,9 \pm 23,0$ U/l contre $34,8 \pm 34,8$ U/l), phosphatase alcaline ($167,1 \pm 91,3$ U/l contre $186,5 \pm 119,2$ U/l) et γ -glutamyltransférase ($74,1 \pm 81,7$ U/l contre $89,2 \pm 88,5$ U/l)) sont similaires dans les deux groupes.

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 d'hospitalisation chez les patients recevant Smoflipid^{MC} est de $15,7 \pm 6,3$ jours, alors qu'elle est de $17,8 \pm 13,2$ jours chez ceux du groupe contrôle.
- Aucune différence n'est observée entre les deux groupes de traitement quant à la nature des effets indésirables, à leur fréquence et à leur intensité.

Les publications de Klek, de Grimm ainsi que la méta-analyse de Pradelli corroborent l'efficacité et l'innocuité de Smoflipid^{MC}. Quoique ces études soient réalisées avec un comparateur différent, mais jugé semblable à celui actuellement inscrit à la *Liste de médicaments – Établissements*, l'INESSS les considère comme adéquates. Ainsi, il est d'avis que Smoflipid^{MC} est comparable aux autres émulsions lipidiques à base d'huile de soja utilisées en établissements et qu'il satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le coût de Smoflipid^{MC} est de 11 \$ pour un format de 250 ml et de 13,50 \$ pour un format de 500 ml. Ces coûts sont inférieurs à ceux des comparateurs : Travamulsion^{MC}, Intralipid^{MC}, et ClinOleic^{MC}, qui varient de 14,42 \$ à 15,02 \$ pour un format de 250 ml et de 18,44 \$ à 19,21 \$ pour un format de 500 ml.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coûts-conséquences non publiée. Sur la base d'un avantage sur les durées d'hospitalisation en faveur de Smoflipid^{MC}, elle compare le coût de traitement et d'hospitalisation des patients recevant Smoflipid^{MC} à celui des patients traités avec les émulsions d'huile de soja.

L'analyse coûts-conséquences réalisée par le fabricant n'est pas retenue. En effet, le bénéfice de Smoflipid^{MC} sur la réduction de la durée d'hospitalisation n'est pas clairement démontré par les données cliniques. Par conséquent, considérant une efficacité thérapeutique et un profil d'innocuité similaires entre Smoflipid^{MC} et les émulsions lipidiques d'huile de soja, l'INESSS est d'avis qu'une analyse de minimisation des coûts est plus pertinente. Ainsi, le coût de traitement journalier estimé pour une posologie de 1 g/kg à 2 g/kg, pour un poids moyen de 70 kg, avec Smoflipid^{MC} (14 \$ à 27 \$) est inférieur à celui de ses comparateurs (18 \$ à 46 \$). Pour l'ensemble de ces raisons, l'INESSS considère que Smoflipid^{MC}, aux formats de 250 ml et de 500 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

L'analyse d'impact budgétaire présentée repose sur une estimation du volume des ventes des émulsions lipidiques au Canada. Il est supposé que, pour 2012, ces ventes ont représenté ■■■ \$ et environ ■■■ \$ au Québec. Smoflipid^{MC} s'approprierait ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % des parts de marché au cours des trois prochaines années suivant son inscription. Le volume des ventes de Smoflipid^{MC} proviendrait ■■■■.

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 Smoflipid^{MC} à la *Liste de médicaments – Établissements*

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	Établissements	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour trois ans, économies les plus faibles			■ \$
		Pour trois ans, économies les plus élevées			■ \$
INESSS	Établissements				économies non quantifiées

Le coût de Smoflipid^{MC} en format de 250 ml et de 500 ml est inférieur à celui de ses comparateurs pour des teneurs équivalentes. Ainsi, l'INESSS est d'avis que l'inscription de Smoflipid^{MC} entraînerait des économies pour le budget des établissements de santé. Toutefois, l'ampleur de celles-ci ne peut être estimée faute de données sur le volume d'émulsions lipidiques utilisé par année au Québec.

Outre les considérations et éléments d'information présentés précédemment, aucun autre point n'a été retenu.

RECOMMANDATION

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

- L'efficacité et l'innocuité de Smoflipid^{MC} sont comparables à celles des émulsions lipidiques à base d'huile de soja actuellement utilisées.
- Le coût de traitement journalier avec Smoflipid^{MC} est inférieur à celui des émulsions d'huile de soja.
- L'inscription de Smoflipid^{MC} entraînerait des économies pour le budget des établissements de santé.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Mertes N, Grimm H, Fürst P, et coll.** Safety and Efficacy of a New Parenteral Lipid Emulsion (SMOFIpid) in Surgical Patients: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study. *Ann Nutr Metab* 2006;50:253-9.
- **Klek S, Chambrier C, Singer P, et coll.** Four-week parenteral nutrition using a third generation lipid emulsion (SMOFIpid) – A double-blind, randomised, multicentre study in adults. *Clin Nutr*. 2012;32(2):224-31.
- **Grimm H, Mertes N, Goeters C, et coll.** Improved fatty acid and leukotriene pattern with a novel lipid emulsion in surgical patients. *Eur J Nutr* 2006;45:55-60.
- **Pradelli L, Mayer K, Muscaritoli M, et coll.** n-3 fatty acid-enriched parenteral nutrition regimens in elective surgical and ICU patients: a meta-analysis. *Critical Care* 2012;16:R184.

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).

STRIBILD^{MC} – Infection par le VIH – Traitement de première intention

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Stribild

Dénomination commune : Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir disoproxil (fumarate de)

Fabricant : Gilead

Forme : Comprimé

Teneur : 150 mg - 150 mg - 200 mg - 300 mg

Ajout aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Stribild^{MC} est une association à doses fixes composée d'elvitegravir, de cobicistat, d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil. L'elvitegravir est un antirétroviral de la classe des inhibiteurs de l'intégrase du VIH-1 et le cobicistat est un inhibiteur sélectif des isoenzymes 3A4 et 3A5 du cytochrome P450 qui agit en tant qu'agent de potentialisation pharmacocinétique. Stribild^{MC} est indiqué « comme traitement complet pour les patients adultes de 18 ans et plus, infectés par le VIH-1, et qui n'ont jamais reçu de traitement antirétroviral ». Actuellement, aux listes de médicaments, on trouve deux associations qui peuvent être utilisées en tant que traitement complet de l'infection par le VIH-1, soit l'association éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil (Atripla^{MC}) et l'association emtricitabine/rilpivirine/ténofovir disoproxil (Complera^{MC}). D'autres antirétroviraux tels que l'atazanavir (Reyataz^{MC}), le darunavir (Prezista^{MC}), l'éfavirenz (Sustiva^{MC}), le lopinavir/ritonavir (Kaletra^{MC}), le raltégravir (Isentress^{MC}) et la rilpivirine (Edurant^{MC}) peuvent également être administrés, en association avec un traitement de base optimisé, chez les personnes infectées par le VIH-1 qui n'ont jamais été traitées. On entend par traitement de base optimisé les associations lamivudine/zidovudine (Combivir^{MC} et versions génériques), abacavir/lamivudine (Kivexa^{MC}) ou emtricitabine/ténofovir disoproxil (Truvada^{MC}). 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 révision à la suite du refus d'inscrire Stribild^{MC} sur les listes de médicaments. Le fabricant a soumis une baisse de prix.

BREF HISTORIQUE

Juin 2013 Avis de refus

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de Stribild^{MC} a été reconnue pour le traitement du VIH-1 chez les adultes n'ayant jamais été traités. Les données provenant de deux études de phase III démontrent que l'usage de Stribild^{MC} permet d'obtenir une réponse virologique (charge virale inférieure à 50 copies/ml) non inférieure à celle obtenue avec Atripla^{MC} (Sax 2012) et avec l'atazanavir/ritonavir combiné à l'emtricitabine/ténofovir (DeJesus 2012) à 48 semaines. De plus, des résultats intérimaires après une période de suivi de 96 semaines viennent confirmer ceux observés à 48 semaines et montrent que l'efficacité du traitement avec Stribild^{MC} sur cet objectif est durable (Zolopa 2012, Rockstroh 2012). Ce médicament est bien toléré; les troubles gastro-intestinaux sont les effets indésirables les plus fréquents. Par ailleurs, il entraîne moins d'éruptions cutanées, de troubles psychiatriques ou neurologiques qu'Atripla^{MC} ainsi que moins

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'hyperbilirubinémie et d'ictères oculaires que l'atazanavir/ritonavir combiné à l'emtricitabine/ténofovir.

Dans les présents travaux, aucune nouvelle donnée clinique n'est soumise.

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

Le coût de traitement mensuel avec Stribild^{MC}, à raison d'un comprimé par jour, est maintenant de 1 329 \$. Ce coût est supérieur à celui d'Atripla^{MC} (1 174 \$) et de Complera^{MC} (1 185 \$), mais inférieur à celui du raltégravir (1 490 \$), de l'atazanavir/ritonavir (1 500 \$), du darunavir/ritonavir (1 438 \$) et du lopinavir/ritonavir (1 444 \$), combinés à l'emtricitabine/ténofovir. Ces coûts incluent les services professionnels du pharmacien.

Du point de vue pharmacoéconomique, la même analyse de minimisation des coûts non publiée, évaluée précédemment, est présentée en considérant le nouveau prix de Stribild^{MC}. Elle compare le coût du traitement avec Stribild^{MC} à celui de diverses thérapies antirétrovirales administrées chez des patients infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais été traités. Celles-ci correspondent à Atripla^{MC} ainsi qu'à l'atazanavir/ritonavir, au darunavir/ritonavir et au raltégravir, combinés à l'emtricitabine/ténofovir. Cette étude repose sur l'hypothèse que l'efficacité virologique de Stribild^{MC} est semblable à celle de ses comparateurs.

L'analyse de minimisation des coûts présentée lors de l'évaluation précédente est adéquate. Le coût de traitement avec Stribild^{MC} est maintenant égal au coût moyen pondéré mensuel des thérapies antirétrovirales utilisées en première intention, qui contiennent de l'emtricitabine/ténofovir (calculé à l'aide des données de facturation de la RAMQ entre le 1^{er} décembre 2011 et le 30 novembre 2012). Ainsi, Stribild^{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)

L'usage de Stribild^{MC} entraîne certains avantages sur la prise en charge des patients infectés par le VIH. En effet, l'option de première intention en un seul comprimé par jour vient simplifier le traitement et peut favoriser le succès de la thérapie antirétrovirale qui repose notamment sur une bonne adhésion au traitement. Par ailleurs, comme Stribild^{MC} entraîne moins d'effets indésirables de type psychiatrique, cette option de traitement additionnelle est utile chez les personnes infectées par le VIH-1 et qui ont des antécédents de troubles psychiatriques. De plus, il pourrait alléger les soins médicaux requis comparativement à ceux nécessaires chez les patients recevant Atripla^{MC}, connu pour ses effets indésirables sur le système nerveux central.

Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire présentée repose sur un bon nombre d'hypothèses. Il est supposé que ■■■ % des ordonnances d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse sont destinées aux personnes n'ayant jamais été traitées pour le VIH. Stribild^{MC} s'approprierait ■■■ % de ces ordonnances au cours des trois prochaines années. Ces traitements avec Stribild^{MC} proviendraient à ■■■ % ■■■■, à ■■■ % ■■■■ 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).

Impact budgétaire net de l'inscription de Stribild^{MC} sur la Liste de médicaments

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	\$	\$	\$	\$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, économies les plus faibles			\$
		Pour trois ans, économies les plus élevées			\$
INESSS ^b	RAMQ	-23 946 \$	-149 015 \$	-334 527 \$	-507 488 \$

a Estimation excluant la marge bénéficiaire du grossiste et incluant le coût des services professionnels du pharmacien

b Estimation incluant la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien

Selon l'INESSS, Stribild^{MC} serait prescrit chez des personnes séropositives nouvellement diagnostiquées et chez des patients qui changeraient de traitement pour des raisons d'innocuité ou pour bénéficier d'une option en un seul comprimé.

Le pourcentage de cas incidents a été estimé à l'aide des données de facturation de la RAMQ chez une population n'ayant pas pris d'antirétroviraux depuis un an et qui a commencé le traitement entre le 1^{er} décembre 2011 et le 30 novembre 2012. Parmi ces personnes, il a été supposé que les parts de marché de Stribild^{MC} seraient de 10 %, 15 % et 20 % pour les trois premières années suivant son inscription. D'après l'INESSS, elles proviendraient à 20 % d'Atripla^{MC}, à 59 % des inhibiteurs de la protéase et à 20 % du raltégravir. Il en résulte que des économies de l'ordre de 465 635 \$ seraient observées au cours des trois prochaines années chez les personnes nouvellement diagnostiquées.

Selon des données de facturation de la RAMQ, la population actuellement traitée qui changerait de traitement correspond, dans l'analyse de l'INESSS, à des personnes qui n'ont pas pris d'antirétroviraux depuis un an avant le début de leur thérapie et qui les utilisent toujours entre le 1^{er} décembre 2011 et le 30 novembre 2012. Les personnes qui ont commencé à prendre leur traitement au cours de cette dernière période ont été exclues, puisqu'elles ont servi à l'estimation du pourcentage de cas incidents. Il a été supposé que Stribild^{MC} irait chercher 10 %, 12,5 % et 15 % des ordonnances d'Atripla^{MC} au cours des trois prochaines années suivant son inscription. De plus, il prendrait entre 12,5 % et 25 % des ordonnances de l'atazanavir/r ainsi qu'entre 7,5 % et 15 % de celles du darunavir/r à sa posologie quotidienne de 800 mg. Étant donné le bon profil d'innocuité du raltégravir, l'INESSS est d'avis que peu de personnes qui l'utilisent changeraient pour Stribild^{MC}. Ainsi, des économies de 41 853 \$ seraient à prévoir chez cette clientèle pour les trois années à venir. Lorsque les deux populations sont considérées, l'inscription de Stribild^{MC} engendrerait des économies totales d'environ 507 000 \$ au cours des trois premières années.

RECOMMANDATION

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

- Les données d'efficacité démontrent la non-infériorité de Stribild^{MC} par rapport à Atripla^{MC} et à l'atazanavir/ritonavir combiné à l'emtricitabine/ténofovir quant à l'obtention d'une charge virale inférieure à 50 copies/ml à la semaine 48 chez les adultes infectés par le VIH-1 et qui n'ont jamais été traités.
- L'usage de Stribild^{MC} entraîne certains avantages sur la prise en charge des patients infectés par le VIH, notamment en raison de son administration à raison d'un seul comprimé 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).

- Le coût de traitement avec Stribild^{MC} correspond maintenant au coût moyen pondéré des thérapies antirétrovirales utilisées en première intention, qui contiennent de l'emtricitabine/ténofovir.
- L'ajout de Stribild^{MC} aux listes de médicaments permettrait de générer des économies de l'ordre de 507 000 \$ au cours des trois premières années d'inscription. En effet, Stribild^{MC} s'approprierait principalement des ordonnances d'inhibiteurs de la protéase et du raltégravir qui sont des antirétroviraux plus coûteux.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, et coll.** Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379(9835):2429-38.
- **Rockstroh J, Dejesus E, Henry K, et coll.** Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF (Quad) has durable efficacy and differentiated safety compared to atazanavir boosted by ritonavir plus emtricitabine/tenofovir DF at week 96 in treatment-naïve HIV-1-infected patients. *J Int AIDS Soc.* 2012;15(6):18220. Abstract #O424b.
- **Sax PE, DeJesus E, Mills A, et coll.** Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 2012;379(9835):2439-48.
- **Zolopa A, Gallant J, Cohen C, et coll.** Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF (Quad) has durable efficacy and differentiated safety compared to efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF at week 96 in treatment-naïve HIV-1-infected patients. *J Int AIDS Soc.* 2012;15(6):18219. Abstract #O424a.

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 MÉDICAMENTS D'EXCEPTION

3.1 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS D'EXCEPTION

CARIPUL^{MC} – Hypertension artérielle pulmonaire

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Caripul

Dénomination commune : Époprosténol sodique

Fabricant : Actelion

Forme : Poudre pour solution injectable

Teneurs : 0,5 mg et 1,5 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'époprosténol est une prostaglandine qui exerce une action vasodilatatrice et qui inhibe l'agrégation plaquettaire. Cette molécule figure à la section des médicaments d'exception des listes sous la marque de commerce Flolan^{MC}. Caripul^{MC} diffère de ce dernier par la nature de ses ingrédients non-médicinaux qui lui confèrent une meilleure stabilité thermique de même qu'une plus grande durée de conservation. Tout comme Flolan^{MC}, Caripul^{MC} est indiqué pour « le traitement par voie intraveineuse à long terme de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive (HTAPP) et secondaire (HTAPS) causée par une maladie associée à la sclérodermie (MAS) chez les patients des classes fonctionnelles III et IV de la NYHA qui ont mal répondu à un traitement classique ». Il s'agit de la première évaluation de Caripul^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées pour évaluer la valeur thérapeutique de Caripul^{MC}, les études EPITOME-2 (non publiée) et EPITOME-4 (Tamura 2013) sont retenues.

Il s'agit d'études à devis ouvert qui regroupent des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) recevant, à doses stables, un traitement avec Flolan^{MC}. La transition vers Caripul^{MC} est réalisée sous supervision médicale. La dose et la vitesse de perfusion restent les mêmes qu'auparavant. Dès lors et pour une période de trois mois, les effets de cette transition sont évalués tant sur le plan de l'innocuité que de l'efficacité, notamment en analysant la variation des résultats obtenus pour les paramètres hémodynamiques. La satisfaction des patients à l'égard du traitement a aussi été évaluée à l'aide d'un questionnaire validé, rempli par les patients, le *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM-9). Les principaux résultats de ces études 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 études EPITOME-2 (non publiée) et EPITOME-4 (Tamura 2013)

Paramètres d'évaluation : Résultats par rapport aux valeurs initiales	EPITOME-2 Caripul ^{MC} n = 41 Résultats à 3 mois (Moyenne ± écart type)	EPITOME-4 Caripul ^{MC} n = 8 Résultats à 12 semaines (Moyenne ± écart type)
PARAMÈTRES HÉMODYNAMIQUES		
Pression artérielle pulmonaire moyenne (mm Hg)	-0,2 ± 7,0	0,3 ± 2,8
Résistance vasculaire pulmonaire (dyn*s/cm ⁵)	-8,0 ± 116,8	5,4 ± 78,3
Pression auriculaire droite (mm Hg)	-0,8 ± 3,6	0,0 ± 1,7
Index cardiaque (l/min/m ²)	0,0 ± 0,5	n.d.
Débit cardiaque (l/min)	n.d.	0,210 ± 0,790
MARQUEURS DE LA CONDITION CLINIQUE		
NT-proBNP ^a (pg/ml)	-13,6 ± 318,6	-43,3 ± n.d.
Index de dyspnée de Borg ^b	-0,7 ± 1,1	n.d.
Distance de marche en 6 minutes ^c (m)	-5,3 ± 29,1	n.d.
TSQM-9^d : SATISFACTION DES PATIENTS À L'ÉGARD DU TRAITEMENT		
Dimension « Efficacité »	-3,5 ± n.d.	2,06 ± 10,68
Dimension « Aspects pratiques »	12,7 ± 20,0	6,93 ± 5,73 ^e
Dimension « Satisfaction globale »	3,4 ± n.d.	0,18 ± 23,09

a Le fragment N-terminal du précurseur du peptide natriurétique de type B est un marqueur biologique de la présence d'insuffisance cardiaque.

b Quantifie l'essoufflement ressenti lors d'une activité physique sur une échelle de 0 à 10 où 10 représente une difficulté à respirer maximale

c Mesure de la capacité à l'effort

d Le *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* contient 9 éléments, soit 3 pour chacune des 3 dimensions dont le score varie de 0 à 100. L'augmentation du score indique une amélioration de la perception du patient.

e Différence statistiquement significative par rapport aux valeurs initiales

n.d. Résultat non disponible

Les résultats de ces études démontrent que la transition vers Caripul^{MC} n'a pas entraîné de changement significatif des paramètres hémodynamiques des patients et que leur condition clinique est demeurée stable. Les effets indésirables rapportés sont ceux typiquement associés à la thérapie avec l'époprosténol et l'absence de changement significatif à l'examen physique indique que le profil d'innocuité de Caripul^{MC} est semblable à celui de Flolan^{MC}. Sur le plan de la qualité de vie, la transition vers Caripul^{MC} a eu peu d'effet sur les dimensions « Efficacité » et « Satisfaction globale » du TSQM-9, mais on constate une amélioration pour la dimension « Aspects pratiques ». De plus, la dose d'époprosténol ainsi que la classification NYHA sont restées les mêmes pour tous les patients d'EPITOME-4 ainsi que pour la majorité des patients de l'étude EPITOME-2 (85,4 % et 87,5 %, respectivement).

Le niveau de preuve de l'étude EPITOME-4, tout comme celui d'EPITOME-2, est faible. Il s'agit d'une étude exploratoire qui inclut un nombre limité de patients. Aucune hypothèse statistique n'a été formulée et les analyses des résultats sont réalisées sans égard à la puissance statistique de la comparaison. Bien que l'étude exploratoire EPITOME-2 comporte un plus grand nombre de patients, il n'y a pas d'analyse statistique des résultats. Durant cette étude, il est permis de poursuivre, à doses stables, un traitement concomitant avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline ou un inhibiteur sélectif de la phosphodiesterase de type 5.

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).

Cependant, on ignore si les patients de l'étude EPITOME-4 utilisaient d'autres médicaments et s'ils ont pu poursuivre leur thérapie, le cas échéant. Cet élément réduit la validité externe de cette étude, tout comme le fait que la population à l'étude, des patients japonais, est peu représentative de la population québécoise. L'étude EPITOME-2 est vraisemblablement plus représentative de la pratique au Québec, les participants ayant été recrutés dans plusieurs centres en Europe et en Amérique du Nord, dont un au Québec.

En conclusion, les résultats d'études cliniques exploratoires indiquent que les profils d'efficacité et d'innocuité de Caripul^{MC} sont semblables à ceux de Flolan^{MC}. De plus, l'usage de Caripul^{MC} se traduit par une augmentation de la qualité de vie, notamment en raison de sa stabilité thermique qui rend son utilisation plus aisée. Ainsi, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de Caripul^{MC} pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

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

Le prix d'une fiole de Caripul^{MC} est de 17,18 \$ pour la teneur de 0,5 mg et de 34,45 \$ pour la teneur de 1,5 mg. Ces prix sont inférieurs à ceux des teneurs correspondantes de Flolan^{MC}, soit 18,13 \$ et 36,26 \$, respectivement. Le coût de traitement annuel varie grandement d'un patient à un autre. Aux doses de 20 ng/kg/min à 40 ng/kg/min, il varie, pour un patient de 70 kg, de 16 949 \$ à 33 485 \$ avec Caripul^{MC} et de 17 840 \$ à 35 245 \$ avec Flolan^{MC}.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée est soumise par le fabricant. Celle-ci compare les coûts du traitement annuel de Caripul^{MC} et de Flolan^{MC}. Cette analyse repose sur l'hypothèse que l'efficacité et l'innocuité de Caripul^{MC} sont semblables à celles de son comparateur. Le fabricant conclut que Caripul^{MC} est coût-efficace comparativement à Flolan^{MC} et que des économies annuelles de 3 934 \$ à 9 144 \$ par patient pourraient être réalisées, selon le solvant utilisé.

Étant donné que les profils d'efficacité et d'innocuité de Caripul^{MC} et de son comparateur sont jugés semblables, l'INESSS adhère aux conclusions de l'analyse de minimisation des coûts du fabricant. De plus, des économies en solvant sont envisagées, puisque ceux utilisés avec le produit à l'étude sont moins coûteux que ceux utilisés avec son comparateur. Par conséquent, l'INESSS juge que Caripul^{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 conséquences de l'inscription de Caripul^{MC}, et plus particulièrement celles liées au transfert de patients sous Flolan^{MC} vers Caripul^{MC}, ne peuvent être entièrement quantifiées et sont donc partiellement prises en considération dans l'analyse des aspects économique et pharmacoéconomique. Seule l'expérience permettra de discerner la pertinence de certaines hypothèses envisagées. Ainsi, des coûts additionnels pour le système de santé pourraient être engagés si le médecin traitant souhaite observer le patient pendant quelques heures lors de la transition. Cependant, considérant la plus grande durée de conservation de Caripul^{MC}, des économies pour le système de santé peuvent aussi être envisagées quant à l'achat de fournitures et d'autres éléments nécessaires à la perfusion. Par ailleurs, d'un point de vue sociétal, le recours à Caripul^{MC} devrait permettre de réduire le temps alloué à la préparation et à la gestion de la conservation de l'époprosténol. Cela pourrait se traduire par un gain en productivité des personnes concernées.

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

Le fabricant a fourni une analyse d'impact budgétaire selon laquelle ■■■ patients utilisent actuellement de l'époprosthénol au Québec. Il estime que les parts de marché acquises par Caripul^{MC}, au dépend de Flolan^{MC}, seraient de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % pour les trois prochaines années suivant son inscription.

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

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, économies les plus faibles			■■■ \$
		Pour trois ans, économies les plus élevées			■■■ \$
INESSS ^b	RAMQ	-20 080 \$	-18 001 \$	-15 585 \$	-53 666 \$

a Le montant exclut le coût des services professionnels du pharmacien.

b Le montant inclut la marge bénéficiaire du grossiste (6,5 %) et le coût moyen des services professionnels du pharmacien (8,50 \$). L'estimation tient compte de l'application du prix le plus bas pour l'époprosthénol sodique.

Pour sa part, l'INESSS adhère aux hypothèses du fabricant et il ne prévoit aucune expansion de marché avec l'ajout de Caripul^{MC} aux listes. Il juge toutefois que les parts de marché sont sous-estimées par le fabricant alors que le nombre de patients à traiter est surestimé. Ainsi, après un transfert graduel des parts de marché vers le produit à l'étude, des économies de près de 54 000 \$ sont anticipées pour les trois premières années suivant son inscription.

RECOMMANDATION

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

- Les profils d'efficacité et d'innocuité de Caripul^{MC} sont semblables à ceux de Flolan^{MC}.
- L'usage de Caripul^{MC} se traduit par une augmentation de la qualité de vie, notamment en raison de sa stabilité thermique qui rend son utilisation plus aisée.
- Le coût de traitement annuel avec Caripul^{MC} est moins élevé que celui avec son comparateur.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Tamura Y, Ono T, Fukuda K, et coll. Evaluation of a New Formulation of Epoprostenol Sodium in Japanese Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (EPITOME4). Adv Ther 2013;30(5):459-71.
- Tamura Y, Ono T, Fukuda K, et coll. Erratum to: Evaluation of a New Formulation of Epoprostenol Sodium in Japanese Patients with a Pulmonary Arterial Hypertension (EPITOME4). Adv Ther 2013;30(5):554-5.

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).

CAYSTON^{MC} – Infections respiratoires chroniques – Fibrose kystique

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Cayston

Dénomination commune : Aztréonam

Fabricant : Gilead

Forme : Solution pour inhalation

Teneur : 75 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'aztréonam, en solution pour inhalation, est un antibiotique de la classe des monobactames. Il est efficace contre les bactéries aérobies à gram négatif, incluant le *Pseudomonas aeruginosa*. Son spectre d'action est semblable à celui des aminosides comme la tobramycine, tout en ayant un mécanisme d'action différent. Il est indiqué « pour la prise en charge des personnes atteintes de fibrose kystique ayant des infections pulmonaires chroniques à *Pseudomonas aeruginosa* ». Plusieurs antibiotiques utilisés en inhalation aux mêmes fins figurent sur les listes de médicaments : la tobramycine en solution et en poudre pour inhalation (Tobi^{MC} et Tobi^{MC} Podhaler^{MC}) et en solution pour injection (Tobramycine^{MC}), ainsi que le colistiméthate (Coly-Mycin M Parentéral^{MC}). Il s'agit de la deuxième évaluation de l'aztréonam par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Juin 2010 Avis de refus

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation précédente, à la lumière des études AIR-CF1 (Retsch-Bogard 2009) et AIR-CF2 (McCoy 2008), l'INESSS était d'avis que l'efficacité de l'aztréonam en inhalation est supérieure à celle d'un placebo chez les personnes atteintes de fibrose kystique et infectées de façon chronique par le *Pseudomonas aeruginosa*. Les principaux bénéfices reconnus de l'aztréonam par rapport au placebo sont les suivants :

- une amélioration des symptômes respiratoires comparativement à leur détérioration ou à leur maintien avec le placebo;
- une prolongation du délai avant le recours à une autre antibiothérapie antipseudomonale;
- une amélioration du volume expiratoire maximum en une seconde (VEMS);
- une réduction de la charge bactérienne dans les expectorations.

Cependant, en l'absence d'une comparaison directe avec la thérapie standard, soit la tobramycine en inhalation, l'INESSS n'a pu reconnaître la valeur thérapeutique de l'aztréonam, ni pour la clientèle visée par l'indication approuvée par Santé Canada, ni spécifiquement pour des personnes dont l'état clinique se détériore malgré l'usage de la tobramycine en inhalation. En contrepartie, l'INESSS avait reconnu sa valeur thérapeutique en cas d'allergie à la tobramycine.

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'INESSS a examiné l'essai d'Assael (2012), une étude de non-infériorité et de supériorité, à devis ouvert, à répartition aléatoire et en groupes parallèles, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de deux antibiotiques en solution pour inhalation, l'aztréonam et la tobramycine. Cet essai est mené auprès de 273 sujets de 6 ans ou plus atteints de fibrose kystique, infectés de façon chronique par le *Pseudomonas aeruginosa* et dont le VEMS est de 75 % ou moins de la valeur prédite. Les sujets ont reçu de l'aztréonam à la posologie de 75 mg 3 fois par jour ou de la tobramycine (Tobi^{MC}) à raison de 300 mg 2 fois par jour, et ce, pendant 28 jours suivis d'une période sans traitement de 28 jours. Au terme de 3 cycles de 56 jours, les patients pouvaient poursuivre l'étude en recevant 3 cycles additionnels d'aztréonam, quel que soit l'antibiotique pris initialement.

Efficacité – Phase comparative

Les caractéristiques de base des participants révèlent qu'environ 85 % d'entre eux avaient déjà utilisé de la tobramycine en inhalation pendant au moins 84 jours au cours des 12 derniers mois. Le VEMS moyen des participants était de 52 % de la valeur prédite; environ 45 % d'entre eux avaient une atteinte pulmonaire grave (VEMS inférieur ou égal à 50 % de la valeur prédite). Les autres principaux résultats sont présentés ci-dessous.

Principaux résultats relatifs à la phase comparative de l'étude d'Assael (2012)

PARAMÈTRES D'ÉVALUATION Analyse en intention de traiter (ITT)	Aztréonam n = 136	Tobramycine n = 132	Différence et IC95 % ^a ou valeur p
PARAMÈTRES PRINCIPAUX			
Variation relative ^b du pourcentage de la valeur prédite du VEMS ^c au jour 28 du cycle ^d 1 par rapport au jour 0 (moyenne ajustée) (analyse de non-infériorité ^e)	8,35 %	0,55 %	7,80 % 3,86 % à 11,73 %
Variation absolue du pourcentage de la valeur prédite du VEMS ^c aux jours 28 des 3 cycles ^d de traitement par rapport au jour 0 (moyenne ajustée) (analyse de supériorité)	2,05 %	-0,66 %	2,7 % 0,98 % à 4,43 %
PARAMÈTRES SECONDAIRES (semaine 24)			
Hospitalisations pour des problèmes respiratoires	40	58	p = 0,044
Exacerbations respiratoires nécessitant des antibiotiques antipseudomonas par voie intraveineuse (I.V.) et/ou inhalée	84	121	p = 0,004
Patients qui ont pris des antibiotiques anti-pseudomonas par voie I.V. et/ou inhalée	52 (38 %)	76 (58 %)	p = 0,002
Pourcentage estimé de patients nécessitant des antibiotiques antipseudomonas par voie I.V. pour une exacerbation respiratoire	36 %	54 %	p = 0,003

a Différence entre les résultats de l'aztréonam et de la tobramycine et intervalle de confiance à 95 %

b Quotient de la différence entre la valeur absolue du VEMS au jour 28 et celle mesurée au jour 0 sur la valeur absolue du VEMS au jour 0

c Volume expiratoire maximal en une seconde

d Un cycle est constitué de 28 jours de traitement avec l'antibiotique suivis de 28 jours sans traitement.

e La non-infériorité de l'aztréonam par rapport à la tobramycine est démontrée si la borne inférieure de l'IC95 % de la différence entre les deux traitements est supérieure à -4 %.

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).

Outre les résultats ci-dessus, en voici d'autres relatifs à la phase comparative de l'étude :

- La variation absolue du pourcentage de la valeur prédite du VEMS aux semaines 4, 12 et 20 est toujours en faveur de l'aztréonam. Néanmoins, la différence entre les deux traitements a diminué numériquement entre les cycles 1 et 3.
- La variation absolue du pourcentage de la valeur prédite du VEMS par rapport à celui de base a descendu sous zéro avec la tobramycine aux semaines 4, 12 et 20, ce qui n'est pas le cas avec l'aztréonam.
- La variation relative du pourcentage de la valeur prédite du VEMS, induite par l'aztréonam, observée au jour 28 du cycle 1, est supérieure à celle induite par la tobramycine chez les sujets plus exposés antérieurement à cet antibiotique, selon une analyse de sous-groupes planifiée au préalable ($p < 0,05$).
- Les variations relatives du pourcentage de la valeur prédite du VEMS, induites par les deux antibiotiques au jour 28 du cycle 1, sont semblables chez les patients moins exposés à la tobramycine, selon l'analyse de sous-groupes précitée.

Efficacité – Phase de prolongation

Sur les 136 personnes traitées d'abord avec l'aztréonam, 133 ont participé à la phase de prolongation, alors que 68 des 132 personnes traitées avec la tobramycine l'ont fait.

La variation relative du pourcentage de la valeur prédite du VEMS, calculée par rapport à celui du début de l'étude, chez les sujets qui ont reçu trois nouveaux cycles d'aztréonam, se situe approximativement entre 4 % et 6 % au cours de ceux-ci. Elle a cependant diminué entre le 1^{er} cycle (environ 13 %) et le 6^e cycle. En contrepartie, la variation relative chez les sujets qui ont reçu 3 cycles d'aztréonam après 3 cycles de tobramycine se situe environ entre 1 % et 4 % au cours des cycles d'aztréonam. Ce pourcentage était toutefois plus faible durant les cycles de tobramycine (-3 % à 1 %, environ).

Innocuité

La fréquence des effets indésirables observés avec chaque antibiotique se ressemble, avec une prédominance pour la toux et la toux productive. Toutefois, la fréquence des effets indésirables liés spécifiquement au médicament est supérieure avec l'aztréonam, soit 22,8 % contre 12,9 % avec la tobramycine ($p = 0,039$).

Analyse de l'étude d'Assael

Cet essai comporte une faiblesse méthodologique du fait qu'il n'est pas réalisé à double insu. Toutefois, le devis ouvert est jugé acceptable. En effet, les différences (fréquence et dispositif d'administration et goût des antibiotiques) en compliquent la faisabilité. De plus, le choix des paramètres d'évaluation de l'efficacité est pertinent et leur nature rend leur évaluation objective. Par ailleurs, selon la pratique québécoise actuelle, l'aztréonam est rarement donné en monothérapie de façon cyclique comme dans l'étude d'Assael, si bien que sa validité externe en est affectée. Pour ce qui est de la population à l'étude, 85 % des sujets avaient été exposés à la tobramycine pendant plus de 84 jours dans l'année précédente. Pour ce motif, ceux qui ont été sélectionnés pour la prendre pouvaient être moins susceptibles d'en éprouver des bénéfices que ceux qui ont reçu l'aztréonam. Il aurait été intéressant de savoir s'il y avait eu des épisodes de mauvais contrôle de l'état clinique des patients alors qu'ils étaient traités avec la tobramycine. Néanmoins, étant donné qu'elle est le traitement standard lors d'infection chronique par le *Pseudomonas aeruginosa*, elle constitue le comparateur le plus approprié. Enfin, les analyses statistiques réalisées sont considérées comme adéquates; l'INESSS peut

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).

donc reconnaître, par rapport à la tobramycine, la non-infériorité de l'aztréonam et sa supériorité sur la variation relative du VEMS au 28^e jour du 1^{er} cycle ainsi que sa supériorité sur la variation absolue moyenne du VEMS au cours des 3 premiers cycles, selon l'analyse en intention de traiter. Au surplus, les conclusions non publiées d'une analyse *per protocole* confirment que le critère de non-infériorité est satisfait.

À première vue, la différence entre les deux antibiotiques de la variation absolue moyenne du pourcentage de la valeur prédite du VEMS sur trois cycles, en faveur de l'aztréonam, est plutôt de faible ampleur (2,7 %), d'autant plus que la majorité des participants avaient été longtemps exposés à la tobramycine. D'une part, un gain de 3 % à 4 % est, de l'avis d'experts, ce qui est attendu d'un nouveau médicament dans le traitement de la fibrose kystique, compte tenu de l'arsenal thérapeutique plus diversifié maintenant disponible et d'une approche globale de traitement plus agressive. D'autre part, il est connu que l'évolution normale de la maladie mène à une perte annuelle d'environ 2 % à 3 % du pourcentage de la valeur prédite du VEMS. Rappelons que ce paramètre est le principal facteur prédictif de morbidité et de mortalité en fibrose kystique (Corey 1996, Kerem 1992). L'amélioration du VEMS est donc souhaitable, mais considérant la progression irréversible de la pathologie, la stabilisation de la fonction respiratoire peut aussi être une cible valable. C'est pourquoi même une amélioration de faible ampleur est jugée bénéfique en cas de fibrose kystique.

Les résultats de la phase de prolongation permettent de conclure que l'effet favorable de l'aztréonam sur la variation relative du pourcentage de la valeur prédite du VEMS, au 28^e jour de chaque cycle, a tendance à diminuer avec le temps chez les sujets qui en ont reçu six. Cependant, l'aztréonam a permis de toujours maintenir, à ces moments précis, ce pourcentage au-dessus de sa valeur de base. Vu la chronicité de la maladie et le développement possible de résistance à cet antibiotique, la perpétuation de ses bénéfices sur ce paramètre d'efficacité peut difficilement être appréciée. Quoiqu'il en soit, les résultats montrent tout de même que le changement d'antibiotique, après trois cycles de tobramycine, a été bénéfique sur le VEMS d'une population qui, majoritairement, y avait été exposée longtemps. L'INESSS croit donc que son usage peut être avantageux à la suite d'un traitement prolongé avec la tobramycine.

Dans un autre ordre d'idées, les résultats témoignent de la supériorité de l'aztréonam par rapport à la tobramycine à diminuer, sur une période de 24 semaines, la fréquence des hospitalisations pour des problèmes respiratoires et celle des exacerbations qui ont conduit à la prise d'autres antibiotiques antipseudomonaux. La prévention de ces événements est également un objectif important. Dans une étude prospective sur trois ans d'une cohorte de 446 adultes ontariens, de Boer (2013) a établi qu'une fréquence d'exacerbations plus élevée a augmenté le risque de mortalité, de transplantation et d'un déclin du pourcentage de la valeur prédite du VEMS de 5 % ou plus, durant cette période. Amadori (2009) a aussi démontré une forte corrélation entre le nombre annuel d'exacerbations et de traitement intraveineux d'antibiotiques, et le déclin du VEMS. Ainsi, les exacerbations prédisposent à une détérioration irréversible de la fonction respiratoire.

En ce qui a trait à l'aztréonam en traitement de première intention, les données comparatives à la tobramycine sont limitées. À ce sujet, l'INESSS croit qu'il aurait été intéressant que plus d'un paramètre d'efficacité soit évalué, et ce, sur plus d'un cycle de traitement chez la population moins exposée à la tobramycine. Pour ces motifs, l'INESSS est d'avis que la tobramycine constitue encore le traitement de choix, sauf en cas d'allergie ou d'intolérance à celle-ci. En revanche, il appert que des patients exposés longtemps à cet aminoside ont tiré profit d'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).

changement d'antibiotique en raison des bénéfices supérieurs de l'aztréonam sur la fonction respiratoire, bien que modestes, ainsi que sur la réduction des hospitalisations pour des problèmes respiratoires et des exacerbations. Par conséquent, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de l'aztréonam pour contrôler l'infection respiratoire chronique par le *Pseudomonas aeruginosa* chez les personnes atteintes de fibrose kystique, lorsque leur état clinique se détériore malgré un traitement avec la tobramycine pour inhalation, tout comme pour celles qui y sont allergiques ou intolérantes.

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

Le coût de traitement annuel avec l'aztréonam est de 26 295 \$, à raison de 6,5 cycles de 28 jours. Ce coût est supérieur à celui de 6,5 cycles de Tobⁱ^{MC} ou de Tobⁱ^{MC} Podhaler^{MC}, qui est évalué à 18 724 \$. De plus, ce coût est également plus élevé que celui des formes injectables de tobramycine (3 395 \$) et de colistiméthate (11 242 \$), utilisées en nébulisation.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-efficacité non publiée. Elle a pour but d'évaluer le ratio différentiel de l'aztréonam comparativement à la tobramycine pour inhalation (Tobⁱ^{MC} et Tobⁱ^{MC} Podhaler^{MC}) pour le traitement des personnes atteintes de fibrose kystique ayant une infection pulmonaire chronique à *Pseudomonas aeruginosa*. Les traitements sont administrés pendant 28 jours puis cessés pendant 28 jours, et ce, en alternance durant l'horizon temporel de l'étude pharmacoéconomique. Cette analyse se caractérise par les éléments suivants :

- un modèle de Markov étudiant les transitions entre différents états soit un VEMS normal, légèrement altéré, modérément altéré ou gravement altéré, l'hospitalisation et la mort. Les probabilités de transition changent selon qu'il s'agit de la période de 28 jours de prise du médicament ou de repos thérapeutique;
- un horizon temporel d'un an;
- des données d'efficacité et d'innocuité provenant de l'étude d'Assael;
- une perspective sociétale tenant compte des coûts directs relatifs aux médicaments, aux hospitalisations et en perte de productivité pour les patients et leurs aidants.

Trois ratios coût-efficacité sont présentés dans l'étude. Il s'agit du coût par année de vie sauvée, du coût par hospitalisation évitée et du coût par variation relative, par rapport à la valeur initiale, du pourcentage de la valeur prédite du VEMS. Étant donné que le résultat en année de vie sauvée est très faible (■■■■), ■■■■■ de la tobramycine en inhalation, et que cette analyse comporte plusieurs limites, l'INESSS n'en retient pas les conclusions. Il en est de même pour l'analyse relative au VEMS, car l'INESSS la juge difficilement interprétable du point de vue pratique. En effet, le modèle ne développe pas les conséquences d'un changement de ce paramètre sur la qualité de vie des patients, sur le risque de faire des exacerbations et d'être hospitalisé. Par conséquent, l'INESSS s'est intéressé plus particulièrement au coût par hospitalisation évitée, puisqu'elles sont coûteuses et qu'elles constituent un événement clinique important.

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).

Ratio coût-efficacité différentiel entre l'aztréonam et la tobramycine en inhalation (Tobi^{MC} et Tobi Podhaler^{MC}) pour le traitement des personnes atteintes de fibrose kystique infectées de façon chronique par le *Pseudomonas aeruginosa*

Aztréonam comparativement à Tobi ^{MC} et Tobi ^{MC} Podhaler ^{MC}			Taux d'hospitalisations liées à des problèmes respiratoires évitées		Coût différentiel total moyen (par patient)	
Fabricant (horizon temporel d'un an)						
						\$
Ratio coût-efficacité différentiel			\$/hospitalisation évitée (première année de traitement)			
Analyse de sensibilité		n.d.				
INESSS (horizon temporel d'un an)						
Ratio coût-efficacité différentiel		> 25 000 \$/hospitalisation évitée (première année de traitement)				
n.d. Non disponible						

Selon l'INESSS, cette analyse en fonction des hospitalisations évitées est adéquate, puisque l'étude d'Assael montre que l'aztréonam réduit le nombre d'hospitalisations comparativement à la tobramycine. De fait, le taux d'hospitalisations différentiel à 24 semaines est de 0,145 en faveur de l'aztréonam, ce qui s'approche de celui généré à 20 semaines par le modèle pharmacoéconomique, évalué à ■. Il a été supposé que l'efficacité se maintiendrait au cours de la première année d'utilisation. Il est cependant incertain que ce gain en hospitalisations évitées se maintiendrait au-delà de 24 semaines. Il est probable qu'il diminue avec le temps. En effet, le bénéfice sur le VEMS entre l'aztréonam et la tobramycine s'amenuise au cours du suivi de l'étude. Ainsi, l'INESSS croit que le ratio pourrait être légèrement plus élevé que celui obtenu par le fabricant pour la première année de suivi. Pour les années subséquentes, aucune estimation du ratio n'a été faite par le fabricant malgré qu'il s'agisse d'une condition chronique et que ce produit pourrait être administré sur un horizon temporel plus long qu'un an.

Dans une approche alternative, l'INESSS a calculé le coût par hospitalisation évitée comparativement à la tobramycine à l'aide des résultats de l'étude d'Assael à 24 semaines. Il en coûte 3 786 \$ de plus en médicament pour soigner une personne pendant 24 semaines avec l'aztréonam plutôt qu'avec la tobramycine et l'aztréonam permet d'éviter 0,145 hospitalisation par sujet durant cette période. Ainsi, le coût par hospitalisation évitée serait de 26 110 \$. Selon l'Ontario Case Costing Initiative pour les années 2010-2011, le coût moyen d'une hospitalisation associée au diagnostic de fibrose kystique serait de 25 292 \$. Ce coût n'inclut toutefois pas les consultations auprès des médecins; il pourrait alors atteindre 26 000 \$. Par conséquent, le coût différentiel de l'aztréonam serait contrebalancé par les économies engendrées par les hospitalisations évitées pour les 24 premières semaines d'utilisation. Toutefois, ce résultat demeure incertain à long terme.

L'étude d'Assael rapporte que l'aztréonam entraîne une réduction absolue de 19,4 % par rapport à la tobramycine, du nombre de sujets ayant eu recours à des antibiotiques intraveineux ou en inhalation pour un événement respiratoire (exacerbations). Cela implique que 6 personnes soient traitées avec l'aztréonam pour éviter un tel événement au cours d'un suivi de 24 semaines, à un coût incrémental en médicament de 3 786 \$ par personne, pour un coût total additionnel de 22 713 \$. Toutefois, il est peu probable que les économies en lien avec les antibiotiques requis lors d'une exacerbation puissent compenser les coûts additionnels associés à l'usage de l'aztréonam. Par contre, les conséquences des exacerbations sur la fonction respiratoire peuvent être irréversibles et se traduire par une atteinte de la qualité de vie 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).

patient (Britto 2002). Notons que le coût de ces conséquences n'a pas été quantifié et que plusieurs exacerbations peuvent conduire à des hospitalisations.

Les deux derniers constats s'appliquent à la population de l'étude d'Assael qui a été exposée en majorité à la tobramycine pendant 84 jours ou plus et qui a utilisé l'aztréonam en monothérapie sur un mode cyclique. Rappelons que ce schéma posologique ne reflète pas la pratique québécoise actuelle.

Puisqu'une étude comparative avec la tobramycine pour inhalation est maintenant disponible et qu'elle démontre que l'aztréonam procure des bénéfices chez des individus majoritairement exposés à cet aminoside, l'INESSS est d'avis que l'aztréonam devrait être utilisé chez une population bien circonscrite pour les raisons suivantes :

- Le ratio coût-efficacité par hospitalisation évitée est mesuré seulement à court terme dans le contexte d'une maladie chronique et repose sur des données cliniques qui proviennent de l'étude d'Assael dont la validité externe est affaiblie. Ainsi, les conclusions de l'analyse pharmacoéconomique sont incertaines.
- Il n'existe pas d'étude comparative avec la tobramycine pour inhalation en première intention.
- Le coût de traitement de l'aztréonam est plus élevé que celui de son comparateur.
- L'aztréonam appartient à une autre classe d'antibiotiques que la tobramycine. Il pourrait être utile chez les patients intolérants, allergiques ou résistants à ce produit. De fait, le développement de résistance aux antibiotiques augmente, car les patients y sont exposés plus longtemps en raison de l'allongement de leur espérance de vie relié au progrès de l'arsenal thérapeutique dans le temps.

Pour l'ensemble de ces considérations, l'aztréonam devrait être employé chez les personnes dont l'état clinique se détériore en dépit d'un traitement avec la tobramycine en inhalation ou qui y sont allergiques ou intolérantes. En effet, l'aztréonam satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour cette population spécifique.

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

Dans l'analyse d'impact budgétaire du fabricant, il est supposé que l'aztréonam irait chercher ses parts de marché à █ % de █ et à █ % █. Les parts de marché estimées pour l'aztréonam varieraient de █ % à █ % au cours des trois 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).

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

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ ^c	\$	\$	\$	\$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles			\$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			\$
INESSS ^b	RAMQ ^d	763 792 \$	812 690 \$	854 332 \$	2 430 814 \$

a Le montant exclut le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Le montant exclut le coût des services professionnels du pharmacien et inclut la marge bénéficiaire du grossiste.

c Scénario selon lequel l'aztréonam aurait la même indication reconnue de paiement que Tob^{MC} et Tob^{MC} Podhaler^{MC}

d Scénario selon lequel l'aztréonam serait remboursé pour les personnes dont l'état clinique se détériore en dépit d'un traitement avec Tob^{MC} ou Tob^{MC} Podhaler^{MC} ou qui y sont allergiques ou intolérantes

Puisque l'aztréonam serait remboursé chez les personnes dont l'état clinique se détériore en dépit d'un traitement avec la tobramycine en inhalation ou qui y sont allergiques ou intolérantes, l'INESSS a produit une analyse d'impact budgétaire qui reflète cette réalité. Cela viserait en moyenne, au cours des trois prochaines années, environ 95 personnes. Selon l'avis d'un expert consulté, plusieurs hypothèses ont été retenues :

- Environ 20 % des personnes prenant la tobramycine pour inhalation ont un VEMS qui se détériore plus que prévu. Dans la mesure où la tobramycine est administrée en alternance avec le colistiméthate, l'aztréonam remplacerait l'un ou l'autre.
- Environ 10 % des personnes sont intolérantes à la tobramycine pour inhalation. Malgré cela, la majorité d'entre elles continuent actuellement à l'utiliser, mais elles opteraient plutôt pour l'aztréonam à la suite de son inscription.
- Quelques personnes prenant seulement le colistiméthate utiliseraient l'aztréonam en alternance avec cet antibiotique.

Ainsi, l'inscription de l'aztréonam engendrerait des coûts supplémentaires d'environ 2,4 M\$ sur trois ans, car son coût de traitement est plus élevé que celui des antibiotiques prescrits actuellement pour traiter les infections pulmonaires chroniques à *Pseudomonas aeruginosa* associées à la fibrose kystique.

Outre les considérations et les éléments d'information présentés précédemment, aucun autre point n'a été retenu.

RECOMMANDATION

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

- L'aztréonam améliore modestement la fonction respiratoire et réduit davantage les hospitalisations pour des problèmes respiratoires et les exacerbations requérant la prise d'une antibiothérapie par voie intraveineuse ou inhalée, comparativement à la tobramycine pour inhalation.
- Ces exacerbations prédisposent à une détérioration irréversible du VEMS et celle-ci est le plus important des facteurs de risque de morbidité et de mortalité en fibrose kystique.
- Les bénéfices précités ont été observés chez une population atteinte de fibrose kystique qui, majoritairement, a été longtemps exposée à la tobramycine avant la prise de l'aztréonam.
- Le coût de traitement annuel avec l'aztréonam est de 26 295 \$; il est supérieur à celui de la tobramycine pour inhalation (Tob^{MC} ou Tob^{MC} Podhaler^{MC}) évalué à 18 724 \$.

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 différentiel de l'aztréonam serait contrebalancé par les économies engendrées par les hospitalisations évitées pour les 24 premières semaines d'utilisation.
- L'aztréonam devrait être couvert pour les personnes dont l'état clinique se détériore en dépit d'un traitement avec la tobramycine en inhalation ou qui y sont allergiques ou intolérantes, en raison de l'incertitude pharmacoéconomique, de l'absence de données cliniques en traitement de première intention le comparant à la tobramycine pour inhalation, de son coût de traitement qui lui est supérieur et du fait qu'il appartienne à une nouvelle classe d'antibiotiques sans problème documenté de résistance à ce jour.
- Des coûts supplémentaires d'environ 2,4 M\$ sur trois ans seront à prévoir, puisque son coût de traitement est plus élevé que celui des antibiotiques actuellement utilisés.

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

- ♦ pour le traitement des personnes atteintes de fibrose kystique, infectées de façon chronique par le *Pseudomonas aeruginosa* :
 - lorsque leur état se détériore malgré un traitement avec une formulation de tobramycine pour inhalation ou;
 - lorsqu'elles sont intolérantes à une solution de tobramycine pour inhalation ou;
 - lorsqu'elles sont allergiques à la tobramycine;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Amadori A, Antonelli A, Balteri I, et coll.** Recurrent exacerbations affect FEV(1) decline in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 2009;103(3):407-13.
- **Assael BM, Pressler T, Bilton D et coll.** Inhaled aztreonam lysine vs. inhaled tobramycin in cystic fibrosis: A comparative efficacy trial. *J Cyst Fibros.* 2012 Sep 14. pii: S1569-1993(12)00136-1. doi: 10.1016/j.jcf.2012.07.006.
- **Britto MT, Kotagal UR, Hornung RW, et coll.** Impact of recent pulmonary exacerbations on quality of life in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2002;121(1):64-72.
- **Corey M, Farewell V.** Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. *Am J Epidemiol* 1996;143(10):1007-17.
- **de Boer K, Vandemheen K, Tullis E et coll.** Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2011;66(8):680-5.
- **Kerem E, Reisman J, Corey M, et coll.** Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992;326:1187-91.
- **McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, et coll.** Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(9):921-8.
- **Ontario Case Costing Initiative,** Ontario Case Analysis Tool, Acute Inpatient 2010/2011, [Page consultée le 16 juin 2013] <http://www.occp.com/mainPage.htm>
- **Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, et coll.** Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway *pseudomonas* in cystic fibrosis. *Chest* 2009;135(5):1223-32.

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).

CIMZIA^{MC} – Polyarthrite rhumatoïde (PAR)

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Cimzia

Dénomination commune : Certolizumab pegol

Fabricant : U.C.B.

Forme : Solution pour injection sous-cutanée en seringue

Teneur : 200 mg/ml (1 ml)

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le certolizumab est un anticorps monoclonal de la classe des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Il est indiqué « en association avec le méthotrexate (MTX), [...] pour le traitement des adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PAR) active, modérée ou sévère afin d'en diminuer les signes et les symptômes, d'induire une réponse clinique majeure et d'atténuer la progression des lésions articulaires visibles à la radiographie. Il est aussi recommandé en monothérapie chez les personnes qui ne tolèrent pas le MTX ». D'autres anti-TNF sont inscrits sur les listes de médicaments pour le traitement de la PAR. Il s'agit de l'adalimumab (Humira^{MC}), de l'étanercept (Enbrel^{MC}), du golimumab (Simponi^{MC}), de l'infliximab (Remicade^{MC}) et du tocilizumab (Actemra^{MC}). Il s'agit de la cinquième évaluation de Cimzia^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour la même indication.

BREF HISTORIQUE

Février et juin 2010, Avis de refus – Valeur thérapeutique
février et octobre 2011

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors des évaluations précédentes, l'efficacité à court terme du certolizumab sur certains paramètres d'évaluation de la PAR a été reconnue supérieure à celle d'un placebo, à la lumière des études RAPID 1 (Keystone 2008), RAPID 2 (Smolen 2009) et FAST4WARD (Fleischmann 2009), qu'il soit utilisé en association ou non avec le MTX. Les sujets de ces essais avaient une PAR dont l'activité était modérée ou grave, et ce, malgré la prise de MTX dans le cas des études RAPID 1 et RAPID 2. Les bénéfices rapportés, à la posologie reconnue de 200 mg administrés toutes les deux semaines, sont les suivants :

- réduction des signes et des symptômes de la PAR selon le système de cotation développé par l'American College of Rheumatology (ACR);
- amélioration de l'état fonctionnel évalué à l'aide du *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI);
- observation après un an de traitement d'un effet favorable sur le ralentissement de la progression des lésions visibles à la radiologie avec un ralentissement détectable dès la 24^e semaine;
- maintien de la réponse clinique jusqu'à 52 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).

De plus, les résultats d'une revue systématique non publiée ont permis à l'INESSS de conclure que le certolizumab avait une efficacité et un profil d'innocuité semblables à ceux des autres anti-TNF, qu'ils soient utilisés en association avec le MTX ou non.

En dépit de ces constats, l'INESSS n'avait pu reconnaître la valeur thérapeutique du certolizumab, car le maintien de son efficacité après au moins deux ans d'utilisation, à la posologie reconnue, n'était pas démontré à sa satisfaction. De fait, l'étude de prolongation en phase ouverte de l'essai RAPID 1 (Keystone 2012) rapportait les résultats obtenus après que les patients aient reçu le certolizumab à la posologie de 400 mg toutes les deux semaines pendant un an.

Dans les présents travaux, l'INESSS a examiné de nouvelles données sur la prolongation de l'étude RAPID 1 rapportées dans la publication de Keystone (2013). Il s'agit d'une étude d'innocuité qui porte sur une période d'observation de 256 semaines et qui fait aussi état des résultats d'efficacité du certolizumab, soit après les 52 premières semaines de traitement à double insu et après les 204 semaines de prolongation en phase ouverte.

Il importe de rappeler que l'étude RAPID 1 comportait trois groupes, soit les patients qui recevaient, toutes les deux semaines en plus du MTX, le certolizumab à la posologie de 200 mg ou de 400 mg et ceux qui recevaient le placebo. Les 982 sujets de cet essai étaient admissibles à la prolongation de l'étude, incluant ceux qui avaient cessé leur traitement à la semaine 16 en raison d'une absence de réponse. Au total, 846 personnes ont pris part à l'étude de prolongation (Keystone 2012) durant laquelle tous ont reçu le certolizumab à raison de 400 mg toutes les deux semaines. Un amendement au protocole de l'étude a permis, après au moins six mois de traitement, de diminuer la dose à 200 mg. En effet, au début de la phase de prolongation, les résultats finaux de la phase à double insu de l'étude RAPID 1 n'étaient pas encore connus, si bien que la dose optimale n'avait pas été déterminée. Lorsque les conclusions ont révélé que la dose de 400 mg, par rapport à celle de 200 mg, ne procurait aucun bénéfice additionnel significatif sur les plans statistique et clinique, la réduction de la dose s'est alors imposée pour tous les participants qui n'avaient pas abandonné l'étude à ce moment.

Aux fins de l'évaluation du maintien à long terme de l'effet du certolizumab, les résultats retenus sont ceux relatifs à la sous-population de 783 personnes traitées avec le certolizumab au début de l'étude RAPID 1. De ce nombre, 508 ont terminé les 52 semaines de la phase à double insu et ont pris part à la phase de prolongation à la dose de 400 mg. Enfin, 436 personnes ont vu leur dose de certolizumab réduite à 200 mg, et ce, pendant une période minimale de 3 ans. Voici les principaux constats retenus.

- Les caractéristiques de base de l'ensemble des personnes qui ont été traitées avec le certolizumab durant la phase à double insu, puis qui ont participé à la phase ouverte de l'étude pour enfin voir leur posologie réduite à 200 mg, sont demeurées les mêmes à chacune de ces trois étapes.
- Les pourcentages de personnes, parmi les 508 ayant reçu le traitement pendant les 52 semaines de l'étude RAPID 1, qui ont eu 20 %, 50 % et 70 % d'amélioration (ACR20, ACR50 et ACR70) à la semaine 52, sont respectivement de 74 %, 57 % et 40 %.
- Les pourcentages de personnes, parmi celles ayant reçu le traitement pendant 256 semaines (274/508), qui ont maintenu à ce moment une réponse ACR20, ACR50 ou ACR70, sont respectivement de 88 %, 69 % et 43 %.

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 pourcentages de personnes, ayant une réponse ACR20, ACR50 ou ACR70 observée à la semaine 256, sont respectivement de 59 %, 44 % et 29 %, lorsque qu'une analyse en intention de traiter (ITT, n = 783) est réalisée.
- La réduction de l'activité de la maladie observée à la semaine 52, mesurée à l'aide du *Disease Activity Score* qui inclut la mesure de la sédimentation (score DAS28(ESR) -2,91 par rapport au score moyen de base de 6,92), s'est maintenue jusqu'à la semaine 256 (-3,08), selon l'analyse en ITT.
- Les pourcentages de personnes ayant obtenu une rémission (score DAS28(ESR) inférieur ou égal à 2,6) aux semaines 52 et 256 sont semblables, soit environ 20 % selon l'analyse en ITT.
- L'amélioration de l'état fonctionnel, mesurée par la variation du HAQ-DI, s'est maintenue de la semaine 52 à la semaine 256 : -0,64 et -0,66, par rapport à la valeur de base, selon l'analyse en ITT.
- Les pourcentages de personnes traitées avec une dose réduite de certolizumab, ayant répondu au traitement selon les trois critères ACR, se sont maintenus entre le moment du changement de la posologie et les 192 semaines qui ont suivi. Il en est de même en ce qui concerne la réduction de l'activité de la maladie mesurée avec le DAS28(ESR).
- Le taux de rétention des participants après 256 semaines est de 55 %, si l'on tient compte de toutes les causes d'arrêt du traitement, ou de 69 %, si l'on ne tient compte que des arrêts de traitement en raison d'effets indésirables ou d'inefficacité (selon l'analyse en ITT).

Il est connu que la conception des études de prolongation pour l'évaluation de l'efficacité à long terme des agents biologiques dans le traitement de la PAR est variable, ce qui ne facilite pas leur interprétation et la comparaison de leurs résultats, particulièrement en raison des abandons et de biais de sélection qui pourraient faire en sorte que les résultats d'efficacité à long terme soient surestimés. La publication de Buch (2011) fait état de différentes approches pour analyser les résultats de telles études en vue de réduire l'effet d'un biais de sélection. En ce qui concerne la prolongation de l'étude RAPID-1, Keystone a préconisé, entre autres, l'analyse des résultats à l'aide d'une méthode conservatrice fondée sur une analyse en ITT qui tient compte des 783 personnes qui ont pris le certolizumab dès la première semaine de la phase à double insu. En fonction de cette méthode recommandée par Buch, les pourcentages de personnes qui ont maintenu une réponse ACR20, ACR50 ou ACR70 pendant 256 semaines sont substantiels (59 %, 44 % et 29 % respectivement). La proportion de sujets en rémission observée pour la même période est également non négligeable. Par ailleurs, les résultats concernant la sous-population des 436 personnes qui ont pris la dose de 200 mg durant au moins 192 semaines confirment que la réduction de la dose n'a pas entraîné une baisse de l'efficacité du certolizumab. Enfin, les taux de rétention des participants après 256 semaines sont comparables à ceux observés avec d'autres anti-TNF prescrits pour traiter la PAR.

À la lumière de l'ensemble de ces résultats, l'INESSS estime que le maintien des bénéfices à long terme du certolizumab à la posologie reconnue, soit la réduction des symptômes et de l'activité de la PAR ainsi que l'amélioration de l'état fonctionnel, est démontré à sa satisfaction. Il est donc maintenant en mesure de reconnaître sa valeur thérapeutique pour cette indication.

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

Le coût annuel de traitement avec le certolizumab est de 18 307 \$ pour la première année et de 16 413 \$ pour les années subséquentes. Celui des autres anti-TNF inscrits sur les listes 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).

cette indication varie de 15 040 \$ à 32 141 \$ pour la première année de traitement et de 11 280 \$ à 37 140 \$ pour les années subséquentes.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée est soumise, réalisée selon la perspective d'un régime public d'assurance médicaments et en considérant le coût de la médication seulement. Cette analyse est fondée sur l'hypothèse d'équivalence d'efficacité et d'innocuité entre les différents anti-TNF employés pour le traitement de la PAR. Le coût de traitement annuel avec le certolizumab est comparé au coût moyen pondéré des anti-TNF inscrits sur la *Liste de médicaments*. Ce dernier coût est calculé, d'une part, à partir de la base de données [REDACTED] et, d'autre part, selon les posologies recommandées dans la monographie de chaque produit.

Dans l'analyse du fabricant, peu importe que les coûts annuels de traitement soient estimés à l'aide des données réelles d'utilisation ou calculés en fonction des posologies recommandées dans les monographies, le coût de traitement du certolizumab est [REDACTED] au coût moyen pondéré des anti-TNF inscrits sur la *Liste de médicaments* et prescrits pour le traitement de la PAR.

Analyse de minimisation des coûts comparant Cimzia^{MC} aux autres anti-TNF utilisés pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

	Fabricant		INESSS ^a
Médicament	Coût de traitement annuel		Coût de traitement annuel
	Réel ^{b,c}	Monographie ^{a,d,e}	Monographie ^{e,f}
Certolizumab	\$ [REDACTED]	\$ [REDACTED]	17 360 \$
Adalimumab	\$ [REDACTED]	\$ [REDACTED] à \$ [REDACTED]	19 132 \$
Étanercept	\$ [REDACTED]	\$ [REDACTED]	18 683 \$
Golimumab	\$ [REDACTED]	\$ [REDACTED]	17 364 \$
Infliximab	\$ [REDACTED]	\$ [REDACTED] à \$ [REDACTED]	16 168 \$ ^g
Coût moyen pondéré ^h	\$ [REDACTED]	\$ [REDACTED]	18 344 \$ ⁱ

a Le coût exclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Le coût exclut celui des services professionnels du pharmacien et inclut la marge bénéficiaire du grossiste.

c Coût établi selon la base de données [REDACTED] pour le Québec pour l'année 2011

d Le prix provient de la *Liste de médicaments* de février 2013 ou a été soumis par le fabricant.

e Coûts établis selon les posologies recommandées

f Coûts établis selon le prix de la *Liste de médicaments* de juin 2013 ou selon le prix soumis par le fabricant, pour un patient de 65 kg et correspondant à la moyenne des deux premières années d'utilisation

g Il est supposé que 10 % et 40 % des utilisateurs prendront la dose de 5 mg/kg au cours de la première année et de la deuxième année de traitement, respectivement.

h Coût moyen pondéré des anti-TNF inscrits sur la *Liste de médicaments*

i Coût établi selon les données de facturation de la RAMQ du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2013

L'INESSS reconnaît l'équivalence d'efficacité et du profil d'innocuité entre les différents anti-TNF et considère donc que l'analyse de minimisation des coûts est pertinente. Ainsi, le coût du certolizumab est comparé au coût moyen pondéré des anti-TNF, soit les comparateurs jugés les plus pertinents. Il s'agit des médicaments suivants : l'adalimumab, l'étanercept, le golimumab et l'infliximab.

L'INESSS a privilégié l'approche fondée sur les posologies des monographies, puisque le coût de traitement réel avec le certolizumab, qui n'est pas encore inscrit sur les listes de médicaments, ne peut être estimé adéquatement. Aux fins du calcul du 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).

annuel, l'INESSS a déterminé les parts de marché des anti-TNF à partir des données de facturation de la RAMQ couvrant la période du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2013. L'INESSS conclut que le coût de traitement avec le certolizumab (17 360 \$) est inférieur au coût moyen pondéré de ses comparateurs, évalué à 18 344 \$. Par conséquent, ce 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

Dans l'analyse d'impact budgétaire du fabricant, il est supposé que le certolizumab irait chercher des parts de marché à [REDACTED] utilisés pour le traitement de la PAR, et ce, [REDACTED]. Les parts de marché estimées pour le certolizumab seraient de [REDACTED] %, [REDACTED] % et [REDACTED] % au cours des trois prochaines années.

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

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, économies les plus faibles			[REDACTED] \$
		Pour trois ans, économies les plus élevées			[REDACTED] \$
INESSS ^a	RAMQ	-74 568 \$	-138 673 \$	-164 569 \$	-377 810 \$

a Le montant exclut le coût des services professionnels du pharmacien et inclut la marge bénéficiaire du grossiste.

L'INESSS est d'avis que le certolizumab prendrait de faibles parts de marché seulement aux anti-TNF, puisqu'il est le cinquième médicament de cette classe. Ainsi, des économies d'environ 378 000 \$ seraient à prévoir pour les trois prochaines années.

Outre les considérations et les éléments d'information présentés précédemment, aucun autre n'a été retenu.

RECOMMANDATION

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

- L'efficacité à court terme du certolizumab, associé au MTX, est supérieure à celle du MTX en monothérapie pour réduire les signes et les symptômes de la PAR, améliorer l'état fonctionnel et ralentir la progression des lésions visibles à la radiographie, chez les personnes dont l'activité de la maladie est modérée ou grave malgré la prise de MTX.
- L'efficacité d'une monothérapie avec le certolizumab est prouvée chez une population qui n'est pas en mesure de prendre le MTX et dont l'activité de la PAR est modérée ou grave.
- Le maintien à long terme des bénéfices sur la symptomatologie et l'état fonctionnel est maintenant démontré lorsque le certolizumab est utilisé à la posologie recommandée de 200 mg toutes les deux semaines.
- L'équivalence d'efficacité et d'innocuité entre le certolizumab et les autres anti-TNF est reconnue.
- Son coût de traitement annuel est inférieur au coût moyen pondéré des anti-TNF inscrits sur les listes de médicaments pour le traitement de la PAR.

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 économies de l'ordre de 378 000 \$ seraient à prévoir pour les trois prochaines années à la suite de son inscription.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Cimzia^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments pour le traitement de la PAR, avec la même indication reconnue que les autres anti-TNF. Celle-ci serait la suivante :

- ♦ pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave;

Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, 8 articulations ou plus avec synovite active, et l'un des 5 éléments suivants :
 - un facteur rhumatoïde positif;
 - des érosions au plan radiologique;
 - un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
 - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une augmentation de la vitesse de sédimentation,
 et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 5 mois.

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 0,20 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 le certolizumab sont données à raison de 400 mg pour les trois premières doses du traitement, soit aux semaines 0, 2 et 4, suivies de 200 mg à toutes les 2 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).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Buch M, Aletaha D, Emery P, et coll.** Reporting of long-term extension studies: lack of consistency calls for consensus. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6):886-90.
- **Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, et coll.** Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):805-11.
- **Keystone E, Combe B, Smolen J, et coll.** Sustained efficacy of certolizumab pegol added to methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: 2-year results from the RAPID 1 trial. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(9):1628-38.
- **Keystone E, Heijde Dv, Mason D Jr, et coll.** Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2008;58(11):3319-29.
- **Keystone E, Landewé R, van Vollenhoven R, et coll.** Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in combination with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: 5-year results from the RAPID 1 trial and open-label extension. *Ann Rheum Dis* [Page publiée en ligne le 5 août 2013] DOI : 10.1136/annrheumdis-2013-203695.
- **Smolen JS, Landewé RB, Mease P, et coll.** Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: The RAPID 2 study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):797-804.
- **UCB, Inc.** A study of the safety and effectiveness of lyophilized certolizumab pegol in the treatment of signs and symptoms of rheumatoid arthritis and in prevention of joint damage in patients with active rheumatoid arthritis [2005-2013]. Dans : *ClinicalTrials.gov* [site Web]. Bethesda, MD : National Library of Medicine (NLM); 2013. Disponible à : clinicaltrial.gov/ct2/show/results/NCT00175877?term=nct00152386&rank=2. Identifier: NCT00175877.

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).

ELIQUIS^{MC} – Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique en présence de fibrillation auriculaire

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Eliquis

Dénomination commune : Apixaban

Fabricant : B.M.S.

Forme : Comprimé

Teneurs : 2,5 mg et 5 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'apixaban est un anticoagulant administré par voie orale qui inhibe le facteur Xa. Il est indiqué « pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire ». Parmi les autres anticoagulants utilisés pour cette indication, on trouve les antagonistes de la vitamine K inscrits à la section régulière des listes, soit la warfarine (Coumadin^{MC} et versions génériques) et le nicoumalone (Sintrom^{MC}) ainsi qu'un inhibiteur direct de la thrombine, le dabigatran (Pradaxa^{MC}), et un autre inhibiteur du facteur Xa, le rivaroxaban (Xarelto^{MC}), tous deux inscrits à la section des médicaments d'exception. Chez certains patients, notamment ceux à faible risque thromboembolique, l'acide acétylsalicylique (AAS), un agent antiplaquettaire, peut également être une option de traitement. Les présents travaux visent à évaluer l'usage de l'apixaban chez des adultes souffrant de fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire chez qui un traitement avec un antagoniste de la vitamine K est considéré comme inadéquat. Il s'agit de la première demande d'évaluation de l'apixaban par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études ARISTOTLE (Granger 2011) et AVERROES (Connolly 2011) ainsi que des méta-analyses non publiées sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Comparaison avec la warfarine

L'étude ARISTOTLE est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu qui compare l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban à celles de la warfarine pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique. L'étude a été menée chez 18 201 patients atteints de FA non valvulaire qui avaient au moins un facteur de risque d'AVC. L'apixaban a été utilisé à une dose de 5 mg deux fois par jour. Cette dose était diminuée à 2,5 mg deux fois par jour chez les patients qui présentaient au moins deux des trois facteurs suivants : âge $\geq$ 80 ans, poids $\leq$ 60 kg, créatinine sérique $\geq$ 133 μ mol/l. La warfarine a été utilisée à une dose unique quotidienne individualisée afin d'obtenir un ratio normalisé international (RNI) entre 2,0 et 3,0. Un comité indépendant était responsable de valider à l'aveugle les différents événements cliniques. Les paramètres d'efficacité ont été analysés selon l'intention de traiter alors que ceux d'innocuité ont été analysés chez les patients ayant reçu au moins une dose de médicament et ayant été suivis jusqu'à deux jours après avoir reçu leur dernière dose. Le plan d'analyse statistique prévoyait d'abord une analyse de non-infériorité pour le paramètre d'évaluation principal, soit un composite regroupant les AVC et les embolies systémiques. Le résultat

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

satisfaisait au critère de non-infériorité lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du rapport des risques instantanés (RRI, *hazard ratio*) était inférieure à 1,38 pour le composite. Si la non-infériorité était démontrée, une analyse de supériorité était ensuite effectuée pour ce paramètre ainsi que pour les paramètres d'évaluation secondaires. Au départ de l'étude, le score CHADS₂ moyen des patients était de 2,1 et environ 57 % des patients avaient déjà été traités avec un antagoniste de la vitamine K. La durée médiane du suivi a été de 1,8 an. Durant cette période, le RNI s'est trouvé dans l'intervalle thérapeutique dans 62,2 % du temps, en moyenne, chez les patients traités avec la warfarine. Le tableau suivant illustre les principaux résultats de l'étude.

Principaux résultats de l'étude ARISTOTLE (Granger 2011)

Paramètres d'évaluation ^a	Apixaban (n = 9 120)	Warfarine (n = 9 081)	RRI (IC95 %) ^b
OBJECTIF PRINCIPAL D'EFFICACITÉ			
Accident vasculaire cérébral (AVC) et embolie systémique	1,27	1,60	0,79 (0,66 à 0,95)
OBJECTIFS SECONDAIRES D'EFFICACITÉ			
AVC ischémique ou de type incertain	0,97	1,05	0,92 (0,74 à 1,13)
AVC hémorragique	0,24	0,47	0,51 (0,35 à 0,75)
Embolie systémique	0,09	0,10	0,87 (0,44 à 1,75)
Mortalité sans égard à la cause	3,52	3,94	0,89 (0,80 à 0,998)
Infarctus du myocarde	0,53	0,61	0,88 (0,66 à 1,17)
OBJECTIF PRINCIPAL D'INNOCUITÉ			
Saignement majeur ^c	2,13	3,09	0,69 (0,60 à 0,80)
OBJECTIFS SECONDAIRES D'INNOCUITÉ			
Saignement intracrânien	0,33	0,80	0,42 (0,30 à 0,58)
Saignement gastro-intestinal	0,76	0,86	0,89 (0,70 à 1,15)

a Incidence cumulative exprimée en pourcentage de patients par année de traitement

b Rapport des risques instantanés et intervalle de confiance à 95 %

c Selon la définition du *International Society on Thrombosis and Haemostasis* : un saignement accompagné d'une diminution d'au moins 2 g/dl de l'hémoglobine ou d'une transfusion d'au moins 2 unités de globules rouges, un saignement à un site critique ou un saignement fatal

L'usage de l'apixaban se traduit donc par une réduction du composite constitué des AVC (ischémique, hémorragique et de type incertain) et des embolies systémiques, ainsi que des saignements majeurs. La réduction absolue associée à l'apixaban comparativement à la warfarine pour chacun de ces paramètres est de 0,33 % et de 0,96 % par année, respectivement. Ces proportions se traduisent par un nombre de patients à traiter avec l'apixaban (NNT : *number needed to treat*) de 303 pour prévenir un AVC ou une embolie systémique et de 104 pour prévenir un saignement majeur. Finalement, l'usage de l'apixaban semble associé à une réduction de la mortalité sans égard à la cause comparativement à la warfarine, toutefois cette réduction est à la limite du seuil de la signification statistique.

L'étude est jugée de bonne qualité méthodologique. La répartition aléatoire mène à des groupes comparables qui représentent bien la population québécoise atteinte de FA non valvulaire. L'insu semble avoir été respecté notamment par l'usage d'un double placebo et de faux suivis du RNI chez les patients traités avec l'apixaban. Concernant le paramètre d'évaluation principal d'efficacité, les résultats obtenus avec l'apixaban découlent surtout de son efficacité à réduire les AVC hémorragiques. De fait, lorsque pris séparément, la différence en ce

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).

qui concerne l'embolie systémique et l'AVC ischémique ou de type incertain n'atteint pas le seuil de signification statistique. Ainsi, puisque l'hémorragie représente davantage un effet indésirable, il s'agit plutôt d'un paramètre d'innocuité que d'efficacité.

Cette étude démontre que l'apixaban est plus efficace que la warfarine quant à son efficacité à réduire les AVC et les embolies systémiques. De plus, les comparaisons d'innocuité sont également en faveur de l'apixaban en raison d'une réduction des saignements majeurs.

Comparaison avec l'AAS

L'étude AVERROES est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu qui compare l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban à celles de l'AAS chez 5 599 patients atteints de FA non valvulaire chez qui un traitement avec un antagoniste de la vitamine K était considéré comme inadéquat. Les principaux résultats associent l'apixaban à :

- une réduction absolue de 2,1 % par année du paramètre d'évaluation principal composé, soit l'AVC ou l'embolie systémique (1,6 % contre 3,7 %) pour un RRI de 0,45 (IC95 % : 0,32 à 0,62);
- une augmentation absolue de 0,2 % par année du paramètre d'innocuité principal, soit les saignements majeurs, sans toutefois que cela constitue une différence statistiquement significative (1,4 % contre 1,2 %) pour un RRI de 1,13 (IC95 % : 0,74 à 1,75).

Cette étude présente plusieurs limites importantes quant à sa validité externe. Premièrement, les différentes raisons pour lesquelles les patients sont jugés inadmissibles à la warfarine sont hétérogènes et subjectives. Le choix de l'AAS comme comparateur n'est pas optimal compte tenu que le dabigatran ou le rivaroxaban serait maintenant utilisé chez cette population. Aussi, l'intervalle des doses quotidiennes d'AAS est large, variant de 81 mg à 324 mg et leur détermination était laissée à la discrétion des cliniciens. Finalement, l'étude a été interrompue précocement après un suivi médian de 1,1 an à la suite de la première analyse intérimaire planifiée où le bénéfice associé à l'apixaban satisfait aux critères d'interruption prédéterminés. Ceci pourrait potentiellement faire en sorte que les résultats obtenus avec l'apixaban soient surestimés.

Comparaison avec d'autres anticoagulants oraux

Aucun essai clinique n'évalue directement l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban comparativement à celles du dabigatran ou du rivaroxaban. Afin de pallier cette absence de données, le fabricant a soumis deux analyses non publiées, soit une comparaison indirecte chez les patients admissibles à la warfarine (qui intègre les résultats de l'étude ARISTOTLE) et une méta-analyse en réseau chez tous les patients sans égard à leur admissibilité à la warfarine (qui intègre les résultats des études ARISTOTLE et AVERROES). Pour ces deux analyses, les données des études contrôlées avec la warfarine sont utilisées pour les deux comparateurs, soit RE-LY pour le dabigatran (Connolly 2009) et ROCKET-AF pour le rivaroxaban (Patel 2011).

La qualité de ces analyses est jugée adéquate. Toutefois, elles sont associées à plusieurs incertitudes qui découlent des différences notables quant aux devis et aux caractéristiques de base des populations des études utilisées. Par exemple, RE-LY est une étude ouverte alors que les autres études sont à double insu. Les patients de l'étude ROCKET-AF ont un score CHADS₂ moyen de 3,5 à l'inclusion alors qu'il est de 2,1 chez les patients d'ARISTOTLE et de RE-LY. La proportion moyenne du temps où le RNI se trouve dans l'intervalle thérapeutique est

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).

plus faible dans ROCKET-AF (55 %) comparativement aux deux autres études (62 % et 64 % dans ARISTOTLE et RE-LY, respectivement). Finalement, dans ARISTOTLE, la dose d'apixaban pouvait être réduite chez les sujets qui présentaient un risque élevé de saignement alors que pour les comparateurs, cet ajustement n'était pas permis (RE-LY) ou permis seulement en fonction de la créatinine (ROCKET-AF). Ainsi, les conclusions de la comparaison indirecte et de la méta-analyse en réseau ne sont pas retenues par l'INESSS.

En conclusion, comparativement à la warfarine, l'usage de l'apixaban se traduit par une réduction du paramètre composé des AVC et des embolies systémiques ainsi que des saignements majeurs. Quant à l'efficacité et à l'innocuité relatives de l'apixaban par rapport aux autres anticoagulants oraux, l'INESSS ne peut se positionner compte tenu de l'absence de comparaison directe et de l'incertitude liée aux comparaisons indirectes fournies. Ainsi, l'INESSS est d'avis que l'apixaban satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour l'indication visée par les présents travaux.

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

Le coût mensuel du traitement avec l'apixaban, à raison d'une administration de 2,5 mg ou de 5 mg deux fois par jour, est de 96 \$. Il est équivalent à celui du dabigatran (96 \$) et supérieur à celui du rivaroxaban (85 \$) et de la warfarine (2 \$ à 9 \$). Notons que les coûts excluent ceux en services professionnels du pharmacien qui sont, en général, plus élevés avec la warfarine puisque cette dernière nécessite des ajustements de doses plus fréquents.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-efficacité et coût-utilité non publiée est évaluée. Elle a pour objectif d'estimer les ratios différentiels de l'apixaban comparativement à différentes options quant à la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez des adultes souffrant de FA non valvulaire. Deux populations sont ciblées, soit celle pouvant bénéficier d'un traitement avec un anticoagulant, où les comparateurs sont la warfarine, le dabigatran et le rivaroxaban, soit celle ne pouvant bénéficier d'une telle thérapie, où l'AAS est retenu pour les fins de comparaison. L'analyse :

- se base sur un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie et de ses conséquences selon plusieurs états de santé;
- porte sur un horizon temporel à vie;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité tirées des études AVERROES et ARISTOTLE pour la comparaison de l'apixaban avec l'AAS et la warfarine, respectivement, ainsi que de comparaisons indirectes dérivées d'une méta-analyse en réseau non publiée pour la comparaison de l'apixaban avec le dabigatran et le rivaroxaban;
- intègre les valeurs d'utilité spécifiques aux états de santé et au traitement qui proviennent de diverses sources de la documentation scientifique;
- est réalisée selon les perspectives d'un ministère de la santé canadien et québécois, dans lesquelles sont considérés les coûts directs en médicaments, en monitoring, en visite de routine chez le médecin, en soins lors de la survenue des événements cliniques et en prise en charge des effets indésirables. Une analyse selon la perspective sociétale québécoise est également présentée, dans laquelle sont considérés les coûts indirects en perte de productivité.

Plusieurs ratios coût-utilité incrémentaux sont présentés dans l'étude pharmacoéconomique, soit un pour chacun des différents comparateurs dans l'une ou l'autre des deux populations

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'intérêt. Toutefois, comme mentionné précédemment, la comparaison contre l'AAS n'est pas retenue pour la population chez qui un traitement avec un antagoniste de la vitamine K est considéré comme inadéquat puisque ce sont plutôt le dabigatran et le rivaroxaban qui sont utilisés à ce jour. En ce qui concerne l'efficacité relative de l'apixaban avec ces deux anticoagulants oraux, l'INESSS juge que les différences importantes quant aux devis et aux populations des études sélectionnées apportent une grande incertitude aux conclusions avancées. Ainsi, les ratios incrémentaux de l'apixaban contre le dabigatran et le rivaroxaban ne sont pas retenus.

Ratios coût-utilité différentiels de l'apixaban par rapport à la warfarine pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez des adultes souffrant de FA non valvulaire (résultats selon les perspectives québécoises)

Résultats selon les perspectives québécoises		
Comparativement à la warfarine	Coût différentiel moyen par patient	QALY différentiel total moyen par patient
Fabricant		
PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ		
	1 816 \$	0,215
Ratio coût-utilité différentiel	8 433 \$/QALY gagné	
PERSPECTIVE SOCIÉTALE		
	1 780 \$	0,215
Ratio coût-utilité différentiel	8 262 \$/QALY gagné	
Analyses de sensibilité		
Déterministes	4 781 \$/QALY gagné à 22 775 \$/QALY gagné	
Probabilistes	La probabilité est de 94 % que le ratio soit < 50 000 \$/QALY gagné et de 96 % que le ratio soit < 100 000 \$/QALY gagné.	
INESSS (PERSPECTIVE SOCIÉTALE)		
Ratio coût-utilité différentiel	<16 000 \$/QALY gagné	

Selon l'INESSS, l'étude pharmacoéconomique est de bonne qualité. Toutefois, la modélisation fournie par le fabricant comporte certaines limites :

- Une incertitude existe quant au maintien de l'efficacité de l'apixaban tout au long de l'utilisation du traitement, car les données d'efficacité proviennent d'études dans lesquelles la durée médiane ou moyenne d'utilisation est de moins de deux ans.
- L'augmentation du risque de mortalité et de récurrence des événements ainsi que les valeurs d'utilité attribuées aux états de santé demeurent constantes à travers le temps; une variation aurait été préconisée en présence d'une atteinte pouvant être plus invalidante au cours des premiers mois, comme l'AVC.

Par ailleurs, deux des éléments susceptibles de faire varier à la hausse les ratios coût-utilité ont été modifiés afin d'en analyser la portée. Ainsi, l'avantage accordé à l'apixaban face à la warfarine sur certains paramètres cliniques dans la modélisation est retiré puisqu'aucune différence statistiquement significative n'est démontrée dans l'essai. De plus, alors que la fréquence du monitoring du RNI pour la warfarine semble adéquate, celle du suivi de routine est revue à la baisse afin qu'elle soit équivalente à celle de l'apixaban. La modification de ces paramètres se traduit par une hausse du ratio coût-utilité différentiel de l'apixaban comparativement à la warfarine, pour atteindre environ 16 000 \$/QALY gagné. Sur cette base, l'INESSS juge qu'Eliquis^{MC} satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez des adultes souffrant de FA non valvulaire.

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'effet de l'apixaban, contrairement à celui de l'héparine et de la warfarine, ne peut être renversé par le sulfate de protamine ou la vitamine K, ni par aucun autre produit d'usage courant. En conséquence, des préoccupations quant aux saignements, qui pourraient entraîner le recours accru à des dérivés sanguins, demeurent présentes.

Pour certaines personnes atteintes de FA, un suivi diligent de l'anticoagulation par la warfarine n'est pas possible ou pas accessible. L'apixaban offre alors une option de traitement efficace additionnelle à celles apportées par le dabigatran et le rivaroxaban. Un monitoring thérapeutique s'impose toutefois pour tous les patients recevant un anticoagulant.

Analyse d'impact budgétaire

Pour l'évaluation de l'impact budgétaire de l'inscription de l'apixaban chez les adultes souffrant de FA non valvulaire pour qui un traitement avec un antagoniste de la vitamine K est inadéquat, le fabricant a présenté une analyse basée sur l'historique des demandes de remboursement. Il est estimé que ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % des parts de marché seraient détenues par l'apixaban au cours des trois premières années suivant son inscription; ces parts proviendraient du dabigatran et du rivaroxaban, d'une manière proportionnelle au marché détenu par chacun.

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

Scénario ^a		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	RAMQ	188 529 \$	407 488 \$	705 104 \$	1 301 121 \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles			871 111 \$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			2 614 724 \$
INESSS	RAMQ	183 224 \$	353 366 \$	507 984 \$	1 044 574 \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles ^b			757 438 \$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés ^c			1 750 938 \$

a Coûts incluant une marge bénéficiaire du grossiste

b Estimation tenant compte d'une diminution des parts de marché détenues par l'apixaban

c Estimation tenant compte d'une augmentation des demandes de remboursement en relation avec le code diagnostique de la fibrillation auriculaire

Selon l'INESSS, la majorité des hypothèses émises par le fabricant sont jugées réalistes. Toutefois, le marché des nouveaux anticoagulants oraux est revu à la baisse, en fonction des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2013, en relation avec le code diagnostique de la fibrillation auriculaire. En retenant l'estimation émise par le fabricant concernant les parts de marché détenues par l'apixaban au cours des trois premières années, il ressort que des coûts additionnels d'environ 1,04 M\$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant son inscription.

L'utilisation du dabigatran, du rivaroxaban ainsi que de l'apixaban, comparativement à celle d'un antagoniste de la vitamine K, entraîne des conséquences économiques importantes sur le système de santé. Notamment, au cours de la période allant du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2013, les coûts totaux de la warfarine se chiffrent à 11 M\$ alors que ceux du dabigatran et du rivaroxaban, indiqués pour le traitement des sujets chez qui un antagoniste de la vitamine K est

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).

inadéquat, surpassent les 19 M\$. Puisque la population visée par ces deux derniers ne représente que 26 % de celle totale recevant un traitement anticoagulant pour un diagnostic de FA, une augmentation considérable des coûts est anticipée pour le budget de la RAMQ advenant l'élargissement de leur indication de remboursement. En se basant sur ces données économiques et considérant le coût de l'apixaban, l'INESSS juge que ce dernier ne satisfait au critère des conséquences sur le système de santé que lorsqu'un antagoniste de la vitamine K est considéré comme inadéquat.

RECOMMANDATION

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

- Comparativement à l'usage de la warfarine, celui de l'apixaban se traduit par une réduction des AVC et des embolies systémiques ainsi que des saignements majeurs.
- Des conclusions quant à l'efficacité et à l'innocuité relatives de l'apixaban face aux autres anticoagulants oraux ne peuvent être émises compte tenu de l'absence de comparaison directe et de l'incertitude liée aux comparaisons indirectes fournies.
- Le coût du traitement avec l'apixaban est équivalent à celui du dabigatran et supérieur à celui du rivaroxaban et de la warfarine.
- Le rapport entre le coût et l'efficacité de l'apixaban comparativement à la warfarine se situe dans les valeurs habituellement jugées acceptables.
- Des coûts supplémentaires d'environ 1,04 M\$ seraient à prévoir sur le budget de la RAMQ, puisque le coût de traitement avec l'apixaban est équivalent ou plus élevé que celui des anticoagulants actuellement utilisés lorsqu'un traitement avec un antagoniste de la vitamine K est inadéquat.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Eliquis^{MC}, aux teneurs de 2,5 mg et de 5 mg, à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. De plus, il recommande que son inscription soit précédée d'une étoile (★) pour favoriser le traitement de la demande d'autorisation dans les plus brefs délais. L'indication reconnue serait la suivante :

- ◆ chez les personnes qui présentent de la fibrillation auriculaire non valvulaire nécessitant une anticoagulation :
 - chez qui l'anticoagulation avec la warfarine ou le nicoumalone ne se trouve pas dans l'écart thérapeutique visé;
 - ou
 - pour qui le suivi de l'anticoagulation avec la warfarine ou le nicoumalone n'est pas possible ou n'est pas disponible;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et coll. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;364(9):806-17.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et coll. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361(12):1139-51.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et coll. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365(11):981-92.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et coll. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365(10):883-91.

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).

JENTADUETO^{MC} – Diabète de type 2

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Jentaduet

Dénomination commune : Linagliptine/metformine

Fabricant : Bo. Ing.

Forme : Comprimé

Teneurs : 2,5 mg – 500 mg, 2,5 mg – 850 mg, 2,5 mg – 1 000 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Jentaduet^{MC} est une association à doses fixes regroupant en un seul comprimé la linagliptine (inscrite aux listes sous Trajenta^{MC}) et la metformine (inscrite aux listes sous Glucophage^{MC} et versions génériques). La linagliptine, un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), prolonge l'action des hormones incrétines qui stimulent la sécrétion d'insuline et inhibent la production de glucagon. La metformine représente le traitement pharmacologique oral de premier choix du diabète de type 2. Cette association est indiquée :

- « chez les patients dont le diabète n'est pas maîtrisé de façon adéquate au moyen de la metformine seule ou chez les patients dont le diabète est déjà traité et bien maîtrisé au moyen de la linagliptine en association libre avec la metformine »; et
- « chez les adultes atteints de diabète de type 2 non maîtrisé de façon adéquate au moyen de la metformine et d'une sulfonurée ».

Janumet^{MC}, un comprimé associant la sitagliptine, un autre inhibiteur de la DPP-4, avec la metformine, est présentement inscrit sur les listes de médicaments à la section des médicaments d'exception. L'association combinant la saxagliptine avec la metformine (Komboglyze^{MC}) fait l'objet d'une recommandation dans les présents travaux. Il s'agit de la première évaluation de Jentaduet^{MC} 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 linagliptine, en association avec la metformine, comme traitement du diabète de type 2. Les études de Taskinen (2011) et de Forst (2010) ont alors permis d'en apprécier l'efficacité et l'innocuité.

Aucune étude clinique n'évalue directement l'efficacité des comprimés de Jentaduet^{MC}. Ainsi, en ce qui a trait à l'appréciation de la valeur thérapeutique de Jentaduet^{MC}, l'INESSS a analysé des études de bioéquivalence. Les principaux résultats de celles-ci sont les suivants :

- Une étude ouverte, en chassé-croisé, menée chez 16 patients, démontre que la prise biquotidienne d'une dose de 2,5 mg de linagliptine est bioéquivalente, à l'état d'équilibre, à la prise unique d'une dose de 5 mg. En effet, l'intervalle de confiance à 90 % de la moyenne de la surface sous la courbe (SSC) de la concentration sérique en fonction du temps du premier régime par rapport à celle du deuxième est compris entre 80 % et 125 %.
- Une étude ouverte, en chassé-croisé, menée chez 96 patients, démontre que la prise unique d'un comprimé de 2,5 mg – 1 000 mg de Jentaduet^{MC} est bioéquivalente à 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).

concomitante d'une dose unique des deux constituants aux mêmes teneurs. En effet, l'intervalle de confiance à 90 % de la moyenne de la SSC de la concentration plasmatique en fonction du temps de Jentaduet^{MC} par rapport à chacun de ses constituants est compris entre 80 % et 125 %. La moyenne de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) pour chacune des comparaisons est également comprise entre 80 % et 125 %. De plus, deux autres études de bioéquivalence effectuées avec les deux autres teneurs de Jentaduet^{MC} mènent aux mêmes conclusions.

À la lumière de ces résultats, Santé Canada reconnaît la bioéquivalence entre Jentaduet^{MC} et l'association libre de la linagliptine et de la metformine.

En plus de ces données, l'étude de Ross (2012) s'ajoute à l'évaluation de la valeur thérapeutique. Cet essai de non-infériorité, à répartition aléatoire et à double insu, compare l'efficacité et l'innocuité de la linagliptine à une dose de 2,5 mg administrée deux fois par jour à celles d'une dose de 5 mg administrée une fois par jour en ajout à la metformine. L'étude est menée chez 491 patients atteints de diabète de type 2 présentant un contrôle glycémique inadéquat avec la metformine. L'étude comporte également un petit groupe recevant un placebo (ratio de la répartition aléatoire de 5:5:1) avec lequel une analyse de supériorité est effectuée afin de le comparer à chacune des deux posologies à l'étude. Pour la comparaison entre les deux régimes de la linagliptine, la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence d'hémoglobine glyquée (Hb1A_c) doit être inférieure à 0,35 % pour satisfaire au critère de non-infériorité. L'Hb1A_c moyenne à l'inclusion est de 7,97 %. Après 12 semaines de traitement, les principaux résultats sont les suivants :

- L'Hb1A_c diminue de 0,46 % chez les patients traités avec la teneur de 2,5 mg de linagliptine alors qu'elle diminue de 0,52 % chez ceux recevant la teneur de 5 mg, pour une différence de 0,06 % (IC95 % : -0,07 % à 0,19 %). La réduction obtenue avec la posologie biquotidienne de linagliptine est donc non inférieure à celle observée avec la posologie unique quotidienne.
- L'Hb1A_c augmente de 0,28 % dans le groupe recevant un placebo. Les différences d'Hb1A_c obtenues entre chacune des deux posologies de linagliptine et le placebo sont statistiquement significatives ($p < 0,0001$).
- L'hyperglycémie, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté avec la teneur de 2,5 mg de linagliptine, est observée chez 2,7 % des patients comparativement à 1,8 % avec la teneur de 5 mg et à 4,5 % avec le placebo.
- L'hypoglycémie est rapportée chez 3,1 %, 0,9 % et 2,3 % des patients recevant la teneur de 2,5 mg de linagliptine, la teneur de 5 mg et le placebo, respectivement.

Les résultats de cette étude démontrent qu'à 12 semaines, l'usage de 2,5 mg de linagliptine administrée deux fois par jour mène à une efficacité et une innocuité semblables à celles de la dose de 5 mg administrée une fois par jour.

Cette étude est jugée de qualité méthodologique acceptable. La posologie de linagliptine utilisée comme comparateur correspond à celle recommandée et utilisée en clinique. La marge de non-infériorité est semblable à celle habituellement utilisée dans les études en diabète. Les résultats sont obtenus selon l'analyse en intention de traiter et confirmés par une analyse *per protocole*. Toutefois, la durée de l'étude est relativement courte comparativement à un suivi de 24 semaines souvent utilisé dans ce type d'évaluation. Finalement, la proportion considérable de patients asiatiques et l'exclusion de certaines populations de patients, notamment 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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).
--

insuffisants rénaux et les patients ayant un indice de masse corporel supérieur à 40 kg/m², constituent une limite à la validité externe des résultats.

En conclusion, on ne dispose d'aucune étude clinique évaluant l'efficacité des comprimés de Jentadueto^{MC}. Toutefois, les bénéfices de la linagliptine en association avec la metformine sur les paramètres glycémiques ont déjà été reconnus par l'INESSS. Santé Canada reconnaît la bioéquivalence de Jentadueto^{MC} comparativement à l'association libre de ses constituants. De plus, l'efficacité et l'innocuité de la dose de 2,5 mg de linagliptine administrée deux fois par jour sont semblables à celles de la dose de 5 mg administrée une fois par jour. En conséquence, l'INESSS est d'avis que Jentadueto^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des patients atteints de diabète de type 2.

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

Le coût mensuel de traitement de Jentadueto^{MC} est de 80 \$ pour les trois teneurs. Celui de l'association libre de ses constituants varie de 88 \$ à 92 \$. Celui des autres associations à doses fixes d'un inhibiteur de la DPP-4 et de la metformine est de 91 \$ pour Janumet^{MC} et de 85 \$ pour Komboglyze^{MC}, pour toutes les teneurs. Ces coûts incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant soumet une analyse non publiée de minimisation des coûts basée sur l'hypothèse d'une efficacité semblable entre Jentadueto^{MC} et l'association libre de ses constituants ainsi qu'à Janumet^{MC}. Cette analyse :

- porte sur un horizon temporel de 30 jours;
- s'appuie sur des données d'efficacité comparables à celles de l'association libre de ses constituants (Ross) ainsi que sur des données de bioéquivalence de la dose de 5 mg de linagliptine administrée une fois par jour comparativement à la dose de 2,5 mg administrée deux fois par jour;
- est réalisée selon une perspective du régime public d'assurance médicaments où seuls les coûts directs en médicaments sont comparés.

Plusieurs approches de comparaison des coûts sont présentées par le fabricant, soit une comparaison du coût quotidien, mensuel et annuel de traitement basé sur la dose recommandée de chacun des médicaments, incluant et excluant la marge bénéficiaire du grossiste et le coût moyen des services professionnels du pharmacien. Parmi ces approches, seule celle incluant le coût moyen des services professionnels du pharmacien, pour la comparaison du coût mensuel, est retenue par 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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Analyse de minimisation des coûts comparant Jentaduet^{MC} à l'association libre et aux associations à doses fixes indiquées pour le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte

Jentaduet ^{MC} comparé à :	Posologie	Fabricant	INESSS ^{a,b}
Association libre de la linagliptine et de la metformine			
		Coût mensuel	
5 mg et 500 mg	5 mg 1 fois par jour et 500 mg, 850 mg ou 1 000 mg 2 fois par jour	 \$ ^c	88,02 \$
5 mg et 850 mg		 \$ ^c	92,49 \$
5 mg et 1 000 mg		 \$ ^c	91,54 \$
		Différentiel de coût mensuel	
5 mg et 500 mg	5 mg 1 fois par jour et 500 mg, 850 mg ou 1 000 mg 2 fois par jour	 \$ ^c	-8,50 \$
5 mg et 850 mg		 \$ ^c	-12,96 \$
5 mg et 1 000 mg		 \$ ^c	-12,02 \$
Janumet ^{MC} (sitagliptine/metformine) ^d			
		Coût mensuel	
50 mg – 500 mg 50 mg – 850 mg 50 mg – 1 000 mg	2 fois par jour	 \$ ^e	90,70 \$
		Différentiel de coût mensuel	
Toutes les teneurs	2 fois par jour	 \$ ^e	-11,18 \$
Komboglyze ^{MC} (saxagliptine/metformine) ^d			
		Coût mensuel	
2,5 mg – 500 mg 2,5 mg – 850 mg 2,5 mg – 1 000 mg	2 fois par jour		84,70 \$
		Différentiel de coût mensuel	
Toutes les teneurs	2 fois par jour		-5,18 \$

a Ces coûts incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien établi à 8,50 \$.

b Calculs des coûts tenant compte du prix de vente garanti des médicaments à 4 décimales

c Ce coût inclut une marge bénéficiaire du grossiste de 6,25 % et un coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,44 \$ par ordonnance de 30 jours.

d Aucune comparaison n'est réalisée avec le coût des composantes séparées de Janumet^{MC} et de Komboglyze^{MC}.
Notons que Komboglyze^{MC} fait l'objet d'une recommandation dans les présents travaux.

e Ce coût n'inclut pas ceux de la marge bénéficiaire du grossiste et des services professionnels du pharmacien.

Sur la base de l'ensemble des données de bioéquivalence présentées et des données cliniques évaluées dans les travaux précédents sur les inhibiteurs de la DPP-4, l'INESSS considère que l'efficacité de Jentaduet^{MC} est reconnue comme étant semblable à celle des associations d'un inhibiteur de la DPP-4 et de la metformine. Ainsi, l'analyse de minimisation des coûts est jugée pertinente. Notons que l'analyse montre que le coût de traitement de Jentaduet^{MC} est inférieur à celui de l'association libre de ses constituants, à celui de Janumet^{MC} et à celui de Komboglyze^{MC}.

Par ailleurs, l'INESSS a déterminé qu'une certaine proportion de patients obtiennent de façon concomitante des ordonnances supplémentaires de metformine pour des périodes de temps variables. Par conséquent, comme Jentaduet^{MC} contient des doses quotidiennes fixes de metformine et que certains patients peuvent nécessiter des doses de metformine ne correspondant pas à ces teneurs, l'INESSS est d'avis qu'une comparaison avec le coût moyen pondéré tenant compte des proportions réelles d'utilisation des doses quotidiennes de metformine est également appropriée.

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 effet, selon les données de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2013, l'INESSS a déterminé que la majorité des ordonnances de metformine prises en concomitance avec des ordonnances de linagliptine contiennent des doses quotidiennes de metformine permettant le transfert vers l'une des trois teneurs de Jentadueto^{MC}. Toutefois, environ 20 % de ces ordonnances de metformine présentent des doses quotidiennes supérieures à 2 000 mg. Dans un scénario pessimiste selon lequel l'hypothèse de la concomitance de ces ordonnances serait présente de façon continue, l'ajout d'une ordonnance supplémentaire de metformine serait nécessaire malgré le transfert vers la teneur la plus élevée de Jentadueto^{MC}. En considérant les proportions réelles d'utilisation des doses quotidiennes de metformine et le coût d'ordonnances supplémentaires de metformine, le coût moyen pondéré de traitement de Jentadueto^{MC} serait moins élevé de 9,58 \$ par mois que celui de l'association libre de ses constituants.

En conclusion, la comparaison du coût mensuel de traitement indique que Jentadueto^{MC} est moins coûteux d'environ 9 \$ à 13 \$ par mois comparativement à l'association libre de ses constituants et de Janumet^{MC}. Il est également moins cher que Komboglyze^{MC} d'environ 5 \$ par mois. De plus, la comparaison avec le coût moyen pondéré tenant compte des proportions réelles d'utilisation des doses quotidiennes de metformine indique que Jentadueto^{MC} est moins coûteux d'environ 10 \$ par mois par rapport à l'association libre de ses constituants, soit la linagliptine et la metformine. Ainsi, l'INESSS est d'avis que Jentadueto^{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)

L'usage de Jentadueto^{MC} entraîne certains avantages sur la prise en charge des patients atteints de diabète. En effet, l'association de deux médicaments à prendre de façon chronique en un seul comprimé vient simplifier le traitement, notamment en diminuant le nombre de comprimés à prendre par jour.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire dans laquelle il suppose [REDACTED] du marché total des inhibiteurs de la DPP-4 consécutive à l'arrivée de Jentadueto^{MC}. L'analyse est fondée sur des données de facturation des ordonnances et un [REDACTED] de la linagliptine. Il est prévu que le médicament prendrait des parts de marché de [REDACTED] % la première année, de [REDACTED] % la deuxième et de [REDACTED] % la troisième. Ces parts proviendraient [REDACTED] en fonction des doses réelles quotidiennes administrées.

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 Jentaduet^{MC} à la section des médicaments d'exception à la Liste de médicaments

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	RAMQ ^a	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, économies les plus faibles ^a			■ \$
		Pour trois ans, économies les plus élevées ^b			■ \$
INESSS ^b	RAMQ	-12 710 \$	-112 872 \$	-152 048 \$	-277 630 \$

a Estimation ne tenant pas compte de la marge bénéficiaire du grossiste ni du coût des services professionnels du pharmacien

b Estimation tenant compte de la marge bénéficiaire du grossiste et du coût des services professionnels du pharmacien

L'INESSS juge que les économies présentées par le fabricant sont sous-estimées. En effet, lorsqu'on tient compte des données de facturation de la RAMQ de la linagliptine et de la metformine depuis 2012, certains constats diffèrent de ceux du fabricant. Ainsi, l'INESSS a réalisé une estimation d'impact budgétaire basée sur les constats et hypothèses suivants :

- une croissance annuelle des ordonnances de la linagliptine inférieure à celle prévue par le fabricant;
- des parts de marché estimées de la proportion des ordonnances de linagliptine utilisée en concomitance avec la metformine;
- une évolution des parts de marché basée sur l'expérience à la suite de l'inscription de Janumet^{MC};
- des coûts moyens par ordonnance estimés à partir des données de facturation de la RAMQ pour la période d'avril 2012 à mars 2013.

Ainsi, l'INESSS estime que le budget de la RAMQ pourrait bénéficier d'économies d'environ 278 000 \$ pour les trois prochaines années suivant l'inscription du médicament.

Prise concomitante de metformine

L'INESSS est préoccupé par la pratique clinique qui consiste à ajouter des doses supplémentaires de metformine chez des patients déjà traités avec une association à doses fixes qui en contient. Cette conduite va à l'encontre des principaux avantages attribués aux associations à doses fixes, soit une diminution du nombre de comprimés à prendre engendrant ainsi une amélioration potentielle de l'adhésion et un bénéfice économique.

RECOMMANDATION

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

- Les bénéfices de la linagliptine en association avec la metformine sur les paramètres glycémiques ont déjà été reconnus par l'INESSS.
- Santé Canada reconnaît la bioéquivalence de Jentaduet^{MC} comparativement à l'association libre des comprimés de linagliptine et de metformine.
- L'efficacité et l'innocuité de la dose de 2,5 mg de linagliptine administrée deux fois par jour sont semblables à celles de la dose de 5 mg administrée une fois par jour.
- La comparaison du coût mensuel de traitement entre Jentaduet^{MC} et l'association libre de ses constituants ainsi que Janumet^{MC} indique qu'il est moins coûteux que ces comparateurs d'environ 9 \$ à 13 \$ par mois. Il est également moins cher que Komboglyze^{MC} d'environ 5 \$ par mois. De plus, la comparaison basée sur l'analyse du coût moyen pondéré tenant compte des proportions réelles d'utilisation des doses

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 de metformine indique qu'il est moins cher d'environ 10 \$ par mois par rapport à l'association libre de ses constituants.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre l'ajout de Jentaduo^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments, selon l'indication reconnue 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

- **Forst T, Uhlig-Laske B, Ring A, et coll.** Linagliptin (BI 1356), a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2010;27(12):1409-19.
- **Ross SA, Rafeiro E, Meinicke T, et coll.** Efficacy and safety of linagliptin 2.5 mg twice daily versus 5 mg once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2012;28(9):1465-74.
- **Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, et coll.** Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(1):65-74.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notiez 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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).
--

KOMBOGLYZE^{MC} – Diabète de type 2

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Komboglyze

Dénomination commune : Saxagliptine/metformine

Fabricant : B.M.S.

Forme : Comprimé

Teneurs : 2,5 mg – 500 mg, 2,5 mg – 850 mg, 2,5 mg – 1 000 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Komboglyze^{MC} est une association à doses fixes regroupant en un seul comprimé la saxagliptine (inscrite aux listes sous Onglyza^{MC}) et la metformine (inscrite aux listes sous Glucophage^{MC} et versions génériques). La saxagliptine, un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), prolonge l'action des hormones incrétines qui stimulent la sécrétion d'insuline et inhibent la production de glucagon. La metformine représente le traitement pharmacologique oral de premier choix du diabète de type 2. Cette association est indiquée :

- « chez les adultes atteints de diabète de type 2 déjà traités par la saxagliptine et la metformine ou lorsque la metformine en monothérapie ne permet pas d'atteindre un équilibre glycémique suffisant »; et
- « chez les adultes atteints de diabète de type 2 déjà traités par la saxagliptine, la metformine et de l'insuline prémélangée ou à action prolongée/intermédiaire ou lorsque la metformine et l'insuline prémélangée ou à action prolongée/intermédiaire en monothérapie ne permettent pas d'atteindre un équilibre glycémique suffisant ».

Janumet^{MC}, un comprimé associant la sitagliptine, un autre inhibiteur de la DPP-4, avec la metformine, est présentement inscrit sur les listes de médicaments à la section des médicaments d'exception. L'association combinant la linagliptine avec la metformine (Jentadueto^{MC}) fait l'objet d'une recommandation dans les présents travaux. Il s'agit de la première évaluation de Komboglyze^{MC} 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 saxagliptine, en association avec la metformine, pour le traitement du diabète de type 2. L'étude de DeFronzo (2009) a alors permis d'en apprécier l'efficacité et l'innocuité.

Aucune étude clinique n'évalue directement l'efficacité des comprimés de Komboglyze^{MC}. Ainsi, en ce qui a trait à l'appréciation de la valeur thérapeutique de ce produit, l'INESSS a analysé des études de bioéquivalence. Les principaux résultats de celles-ci sont les suivants :

- Une étude ouverte et en chassé-croisé, menée chez 16 patients, démontre que la prise biquotidienne d'une dose de 2,5 mg de saxagliptine est bioéquivalente, à l'état d'équilibre, à la prise unique quotidienne d'une dose de 5 mg. En effet, l'intervalle de confiance à 90 % de la moyenne de la surface sous la courbe (SSC) de la concentration sérique en fonction du temps du premier régime par rapport à celle du deuxième est compris entre 80 % et 125 %.

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 étude ouverte et en chassé-croisé, menée chez 96 patients, démontre que la prise unique d'un comprimé de 2,5 mg – 500 mg de Komboglyze^{MC} est bioéquivalente à la prise concomitante d'une dose unique des deux constituants aux mêmes teneurs pris séparément. En effet, l'intervalle de confiance à 90 % de la moyenne de la SSC de la concentration sérique en fonction du temps de Komboglyze^{MC} par rapport à chacun de ses constituants est compris entre 80 % et 125 %. La moyenne de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) pour chacune des comparaisons est comprise entre 80 % et 125 %.

À la lumière de ces résultats, Santé Canada reconnaît la bioéquivalence entre Komboglyze^{MC} et l'association libre de la saxagliptine et de la metformine.

En plus de ces données, une étude non publiée s'ajoute à l'évaluation de la valeur thérapeutique. Cet essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé avec un placebo évalue l'efficacité et l'innocuité de la saxagliptine à une dose de 2,5 mg administrée deux fois par jour en ajout à la metformine. L'étude est menée chez 160 patients atteints de diabète de type 2 présentant un contrôle glycémique inadéquat avec la metformine. L'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) moyenne à l'inclusion est de 7,95 %. Après 12 semaines de traitement, les principaux résultats sont les suivants :

- L' HbA_{1c} diminue de ■■■ % chez les patients traités avec la teneur de 2,5 mg de saxagliptine alors qu'elle diminue de ■■■ % chez ceux recevant le placebo, pour une différence de ■■■ % ($p = \text{■■■}$).
- L'innocuité de la saxagliptine est semblable à celle du placebo.

Les résultats de cette étude démontrent qu'à 12 semaines, l'usage de la dose de 2,5 mg administrée deux fois par jour mène à une amélioration des valeurs glycémiques lorsqu'utilisée en association avec la metformine.

Cette étude est jugée de qualité méthodologique acceptable. Toutefois, l'ampleur de la diminution différentielle d' HbA_{1c} est considérée comme faible. Cela pourrait être attribuable à la courte durée de l'étude et à son faible nombre de patients. L'INESSS considère que les données d'efficacité ayant mené à la reconnaissance antérieure de la valeur thérapeutique de l'association de la saxagliptine avec la metformine sont plus robustes que cette étude non publiée.

En conclusion, bien qu'on ne dispose d'aucune étude clinique évaluant l'efficacité des comprimés de Komboglyze^{MC}, les bénéfices de la saxagliptine en association avec la metformine sur les paramètres glycémiques ont déjà été reconnus par l'INESSS. Santé Canada reconnaît la bioéquivalence de Komboglyze^{MC} comparativement à l'association libre de ses constituants. L'INESSS est d'avis que Komboglyze^{MC} satisfait donc au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des patients atteints de diabète de type 2.

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

Le coût mensuel de traitement de Komboglyze^{MC} est de 85 \$ pour les trois teneurs. Celui de l'association libre de ses constituants varie de 90 \$ à 94 \$. Celui des autres associations à doses fixes d'un inhibiteur de la DPP-4 et de la metformine est de 91 \$ pour Janumet^{MC} et de 80 \$ pour Jentadueto^{MC}, pour toutes les teneurs. Ces coûts incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien.

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 fabricant soumet une analyse non publiée de minimisation des coûts basée sur l'hypothèse d'une efficacité similaire entre Komboglyze^{MC} et les associations libres des composantes séparées de la saxagliptine avec la metformine, de la sitagliptine avec la metformine, de la linagliptine avec la metformine et de Janumet^{MC}. Cette analyse :

- porte sur un horizon temporel de 30 jours;
- s'appuie sur des données cliniques d'efficacité obtenues avec la saxagliptine et la metformine administrées séparément ainsi que sur les données de bioéquivalence avec Komboglyze^{MC};
- se base sur une comparaison selon la dose quotidienne recommandée de l'inhibiteur de la DPP-4 et de la metformine déterminée par la monographie des produits;
- est réalisée selon une perspective du régime public d'assurance médicaments où seuls les coûts directs en médicaments sont comparés.

Deux approches de comparaison des coûts sont présentées par le fabricant dont une comparaison du coût quotidien et mensuel de traitement basé sur la dose recommandée de chacun des médicaments et une comparaison basée sur le coût moyen pondéré de l'ensemble des teneurs de chaque produit. Parmi ces approches, seule la comparaison du coût quotidien n'a pas été retenue par 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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Analyse de minimisation des coûts comparant Komboglyze^{MC} à l'association libre et aux associations à doses fixes indiquées pour le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte

Komboglyze ^{MC} comparé à :	Posologie	Fabricant ^a	INESSS ^{b,c}
Association libre de la saxagliptine et de la metformine			
		Coût mensuel	
5 mg et 500 mg	5 mg 1 fois par jour et 500 mg, 850 mg ou 1 000 mg 2 fois par jour	 \$	89,52 \$
5 mg et 850 mg		 \$	93,99 \$
5 mg et 1 000 mg		 \$	93,04 \$
		Différentiel de coût mensuel	
5 mg et 500 mg	5 mg 1 fois par jour et 500 mg, 850 mg ou 1 000 mg 2 fois par jour	 \$	-4,82 \$
5 mg et 850 mg		 \$	-9,29 \$
5 mg et 1 000 mg		 \$	-8,34 \$
Janumet ^{MC} (sitagliptine/metformine) ^d			
		Coût mensuel	
50 mg – 500 mg 50 mg – 850 mg 50 mg – 1 000 mg	2 fois par jour	 \$	90,70 \$
		Différentiel de coût mensuel	
Toutes les teneurs	2 fois par jour	 \$	-6,00 \$
Jentadueto ^{MC} (linagliptine/metformine) ^d			
		Coût mensuel	
2,5 mg – 500 mg 2,5 mg – 850 mg 2,5 mg – 1 000 mg	2 fois par jour		79,52 \$
		Différentiel de coût mensuel	
Toutes les teneurs	2 fois par jour		5,18 \$

- a Ce coût inclut la marge bénéficiaire du grossiste de 6,5 % et le coût des services professionnels du pharmacien de 8,63 \$ par ordonnance de 30 jours.
- b Ce coût inclut le coût moyen des services professionnels du pharmacien établi à 8,50 \$ par ordonnance.
- c Calculs des coûts tenant compte du prix de vente garanti des médicaments à 4 décimales
- d Aucune comparaison avec le coût des composantes séparées de Janumet^{MC} et de Jentaduo^{MC} n'a été retenue. Notons que Jentaduo^{MC} fait l'objet d'une recommandation dans les présents travaux.

Sur la base de l'ensemble des données de bioéquivalence présentées et des données cliniques évaluées dans les travaux précédents sur les inhibiteurs de la DPP-4, l'INESSS considère que l'efficacité de Komboglyze^{MC} est reconnue comme étant semblable à celle des autres inhibiteurs de la DPP-4 utilisés en association avec la metformine. Ainsi, l'analyse de minimisation des coûts est jugée pertinente. Notons que le différentiel du coût de traitement mensuel indique que le coût de traitement de Komboglyze^{MC} est inférieur à celui de l'association libre de ses constituants et à celui de Janumet^{MC}, mais qu'il est supérieur à celui de Jentaduo^{MC}.

Par ailleurs, l'INESSS a déterminé qu'une certaine proportion des patients qui reçoivent Janumet^{MC} obtiennent de façon concomitante des ordonnances supplémentaires de metformine pour des périodes de temps variables. Par conséquent, comme Komboglyze^{MC} contient des doses quotidiennes fixes de metformine et que certains patients peuvent nécessiter des doses quotidiennes de metformine ne correspondant pas à ces teneurs, l'INESSS est d'avis qu'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).

comparaison avec le coût moyen pondéré tenant compte des proportions réelles d'utilisation des doses quotidiennes de metformine est également appropriée.

En effet, selon les données de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2013, l'INESSS a déterminé que la majorité des ordonnances de metformine prises en concomitance avec des ordonnances de saxagliptine contiennent des doses quotidiennes de metformine permettant le transfert vers l'une des trois teneurs de Komboglyze^{MC}. Toutefois, environ 31 % de ces ordonnances de metformine présentent des doses quotidiennes supérieures à 2 000 mg. Dans un scénario pessimiste selon lequel l'hypothèse de la concomitance de ces ordonnances serait présente de façon continue, l'ajout d'une ordonnance supplémentaire de metformine serait nécessaire malgré le transfert vers la teneur la plus élevée de Komboglyze^{MC}. En considérant les proportions réelles d'utilisation des doses quotidiennes de metformine et le coût d'ordonnances supplémentaires de metformine, le coût moyen pondéré de traitement de Komboglyze^{MC} serait moins élevé de 5,29 \$ par mois que celui de l'association libre de ses constituants.

En conclusion, malgré que la comparaison du coût mensuel de traitement indique que Komboglyze^{MC} est plus cher que Jentaduo^{MC}, celui-ci est moins cher que Janumet^{MC} de 6 \$ par mois. Il est également moins cher que l'association libre de ses constituants d'environ 5 \$ à 9 \$ par mois. De plus, la comparaison avec le coût moyen pondéré tenant compte des proportions réelles d'utilisation des doses quotidiennes de metformine indique que Komboglyze^{MC} est moins coûteux d'environ 5 \$ par mois par rapport à l'usage actuel de l'association libre de ses constituants. Par conséquent, l'INESSS est d'avis que Komboglyze^{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)

L'usage de Komboglyze^{MC} entraîne certains avantages sur la prise en charge des patients atteints de diabète. En effet, l'association de deux médicaments à prendre de façon chronique en un seul comprimé vient simplifier le traitement, notamment en diminuant le nombre de comprimés à prendre par jour.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire dans laquelle il suppose [REDACTED] du marché des inhibiteurs de la DPP-4 consécutive à l'arrivée de Komboglyze^{MC}. L'analyse est fondée sur [REDACTED] et le [REDACTED]. Il est prévu que le médicament prendrait des parts de marché de [REDACTED] % la première année, de [REDACTED] % la deuxième et de [REDACTED] % la troisième. Ces parts proviendraient [REDACTED] utilisées en fonction des doses quotidiennes administrées.

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 Komboglyze^{MC} à la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, économies les plus faibles			\$
		Pour trois ans, économies les plus élevées			\$
INESSS ^a	RAMQ	-131 763 \$	-1 099 265 \$	-1 423 510 \$	-2 654 538 \$

a Estimation tenant compte de la marge bénéficiaire du grossiste et du coût des services professionnels du pharmacien

L'INESSS juge que les économies présentées par le fabricant sont sous-estimées. En effet, lorsqu'on tient compte des données de facturation de la RAMQ de l'association libre de la saxagliptine et de la metformine, certains constats diffèrent de ceux du fabricant. Ainsi, l'INESSS a réalisé une estimation d'impact budgétaire basée sur les constats et hypothèses suivants :

- des parts de marché basées sur la proportion des ordonnances de saxagliptine utilisée en concomitance avec la metformine selon les données de facturation de la RAMQ pour la période d'avril 2012 à mars 2013;
- l'évolution des parts de marché basées sur l'expérience à la suite de l'inscription de Janumet^{4MC}.

Ainsi, l'INESSS estime que le budget de la RAMQ pourrait bénéficier d'économies d'environ 2,7 M\$ pour les trois prochaines années suivant l'inscription de Komboglyze^{MC}.

Prise concomitante de metformine

L'INESSS est préoccupé par la pratique clinique qui consiste à ajouter des doses supplémentaires de metformine chez des patients déjà traités avec une association à doses fixes qui en contient. Cette conduite va à l'encontre des principaux avantages associés aux associations à doses fixes, soit une diminution du nombre de comprimés à prendre engendrant ainsi une amélioration potentielle de l'adhésion et un bénéfice économique.

RECOMMANDATION

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

- Les bénéfices de la saxagliptine en association avec la metformine sur les paramètres glycémiques ont déjà été reconnus par l'INESSS.
- Santé Canada reconnaît la bioéquivalence de Komboglyze^{MC} comparativement à l'association libre de ses constituants.
- Malgré que la comparaison du coût mensuel de traitement indique que Komboglyze^{MC} est plus cher que Jentadueto^{MC}, celui-ci est moins cher que Janumet^{MC} de 6 \$ par mois.
- De plus, l'analyse du coût moyen pondéré tenant compte des proportions réelles d'utilisation des doses quotidiennes de metformine indique que Komboglyze^{MC} est moins coûteux d'environ 5 \$ par mois par rapport à l'association libre de ses constituants.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande l'ajout de Komboglyze^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments, selon l'indication reconnue suivante :

- ♦ pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 :
 - lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace;

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).

- et
- lorsque les doses quotidiennes de metformine sont stables depuis au moins trois mois;

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, et coll.** The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1649-55.

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).

ORENCIA^{MC} – Polyarthrite rhumatoïde

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Orencia

Dénomination commune : Abatacept

Fabricant : B.M.S.

Forme : Solution injectable sous-cutanée en seringue

Teneur : 125 mg/ml (1 ml)

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'abatacept est un modulateur sélectif de la costimulation. Il module un signal de costimulation essentiel à l'activation des lymphocytes T exprimant le ligand CD28, un phénomène central dans la pathogénèse de la polyarthrite rhumatoïde (PAR). Orencia^{MC} est indiqué « pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PAR) chez les adultes pour atténuer les signes et les symptômes [et] déclencher des réponses cliniques ». Orencia^{MC} peut également être utilisé pour « inhiber l'évolution des lésions structurales et pour améliorer le fonctionnement physique chez des patients adultes souffrant de PAR évolutive, de modérée à grave, qui n'ont pas répondu adéquatement à un ou à plusieurs antirhumatismaux à action lente ou aux inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) ou aux deux ». Actuellement, l'abatacept est inscrit aux listes de médicaments en médicament d'exception sous forme de poudre pour perfusion intraveineuse. D'autres agents biologiques pour injection sous-cutanée sont présentement inscrits aux listes pour le traitement de la PAR chez l'adulte, soit l'adalimumab (Humira^{MC}), l'étanercept (Enbrel^{MC}) et le golimumab (Simponi^{MC}). Il s'agit de la première évaluation de la seringue préremplie pour injection sous-cutanée à la teneur de 125 mg (1 ml) d'Orencia^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Février 2007 Avis de refus – Valeur thérapeutique

Juin 2007 Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave
Poudre pour perfusion intraveineuse

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de l'abatacept en poudre pour perfusion intraveineuse a été reconnue et appuyée sur les résultats de deux études cliniques de phase III, à répartition aléatoire et contrôlées avec placebo, les essais AIM (Kremer 2006) et ATTAIn (Genovese 2005). Une amélioration significative des symptômes avait été observée selon le système de cotation de l'American College of Rheumatology (ACR) et selon la cotation du *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI). Les résultats de la prolongation à deux ans de ces données ont montré un maintien de l'amélioration des signes et des symptômes de la PAR ainsi qu'une amélioration de l'état fonctionnel. Les données d'innocuité indiquent également que l'abatacept 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).

Parmi les publications analysées pour l'évaluation de la valeur thérapeutique de la forme sous-cutanée de l'abatacept, celles de Genovese (2011), de Keystone (2012) et de Weinblatt (2013) sont celles retenues. La mise à jour des données de l'étude de Genovese présentée sous la forme d'une affiche lors du congrès de l'ACR (Genovese 2012) s'ajoute à l'évaluation.

L'étude de Genovese repose sur un devis de non-infériorité de phase III, à répartition aléatoire et à double insu. Elle vise à démontrer l'innocuité et l'efficacité de l'abatacept administré par la voie sous-cutanée par rapport à celles de l'abatacept administré par la voie intraveineuse. Les sujets de l'étude sont atteints de PAR évolutive, de modérée à grave, et ne répondent pas adéquatement au méthotrexate. Les patients reçoivent soit l'abatacept intraveineux aux semaines 0, 2, 4 puis toutes les 4 semaines par la suite, soit l'abatacept sous-cutané à une dose de 125 mg, une fois par semaine, précédé d'une dose de charge par voie intraveineuse à la semaine 0. Les patients continuent de recevoir la dose de méthotrexate qu'ils recevaient au moment de la répartition. L'objectif principal est la proportion de personnes qui ont eu 20 % d'amélioration selon l'ACR (réponse ACR20). La période d'observation est de six mois. Le critère de non-infériorité sur l'ACR20 est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre l'abatacept sous-cutané et l'abatacept intraveineux est supérieure à -7,5 %.

L'étude de Weinblatt vise également à démontrer la non-infériorité de l'efficacité de l'abatacept, cette fois en comparaison avec l'adalimumab, tous deux administrés par la voie sous-cutanée. L'étude de phase III, à répartition aléatoire et à simple insu vise des sujets atteints de PAR évolutive, de modérée à grave, ne répondant pas adéquatement au méthotrexate. Les patients reçoivent, en combinaison avec le méthotrexate, soit l'abatacept à une dose de 125 mg par semaine (sans dose de charge intraveineuse), soit l'adalimumab à une dose de 40 mg toutes les 2 semaines. L'objectif principal est mesuré par la proportion de personnes atteignant une réponse ACR20. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre l'abatacept et l'adalimumab est supérieure à -12 %.

Les principaux résultats des deux études, selon l'analyse en intention de traiter, 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).

Principaux résultats des publications de Genovese (2011) et de Weinblatt (2013)

Paramètres d'évaluation	Genovese (2011)		Weinblatt (2013)	
	Abatacept S.C. n = 733	Abatacept I.V. n = 716	Abatacept S.C. n = 318	Adalimumab S.C. n = 328
OBJECTIF PRINCIPAL				
ACR20 ^a	74,8 %	74,3 %	64,8 %	63,4 %
	Différence de 0,5 % IC95 % : - 4,0 % à 4,9 %		Différence de 1,8 % IC95 % : - 5,6 % à 9,2 %	
OBJECTIFS SECONDAIRES				
ACR50 ^a	50,2 %	48,6 %	46,2 %	46,0 %
ACR70 ^a	25,8 %	24,2 %	29,2 %	26,2 %
HAQ-DI	68,2 %	63,8 %	60,4 %	57,0 %
	Différence de 4,5 % IC95 % : -0,4 % à 9,4 %		Différence de 3,4 % IC95 % : -4,5 % à 11,3 %	

a Proportion de patients ayant atteint une réponse thérapeutique de 20 %, 50 % ou 70 % selon l'American College of Rheumatology

L'INESSS juge que le devis de l'étude de Genovese (2011) est de bonne qualité méthodologique. Le choix du comparateur est pertinent et la population incluse est représentative de la population québécoise. De plus, les résultats de prolongation de l'étude de Genovese mesurés après deux ans de traitement, à devis ouvert, et présentés lors du congrès 2012 de l'ACR, montrent que les améliorations cliniques atteintes dans la phase à double insu sont maintenues. Quoique l'étude de Weinblatt (2013) ait été effectuée à simple insu, l'INESSS est d'avis que la qualité de l'étude est acceptable. L'utilisation de l'adalimumab comme comparateur actif et la représentativité de la population étudiée sont des éléments ajoutant à la qualité de l'étude.

Compte tenu des résultats de ces études, l'INESSS croit que l'innocuité et l'efficacité de la nouvelle forme sous-cutanée de l'abatacept sont semblables à celles de sa forme intraveineuse et de l'adalimumab. La mise en parallèle des données porte à croire que son efficacité et son innocuité sont semblables à celles des autres agents biologiques.

L'étude de Keystone est une étude de phase III à devis ouvert évaluant l'innocuité et le maintien de la réponse clinique à la suite du passage de l'abatacept intraveineux vers l'abatacept sous-cutané. Les sujets atteints de PAR évolutive, de modérée à grave, ne répondant pas adéquatement au méthotrexate et ayant reçu l'abatacept intraveineux pendant plus de quatre ans dans le cadre des études AIM (Kremer 2006) et ATAIN (Genovese 2005) sont inclus à l'étude et reçoivent l'abatacept sous-cutané à une dose de 125 mg par semaine. L'innocuité a été évaluée après trois mois de traitement et les paramètres secondaires d'évaluation liés à l'efficacité tels que le *disease activity score* sur 28 articulations testées (DAS28), le score HAQ-DI, la proportion des patients en rémission et ceux présentant une faible activité de la maladie définie par le *low disease activity state* (LDAS) ont été évalués tout au long de l'étude et rapportés jusqu'au 12^e mois. Les résultats montrent que l'innocuité et l'efficacité du traitement avec l'abatacept sont maintenues lorsque les patients changent de l'abatacept intraveineux pour l'abatacept sous-cutané. L'INESSS considère que, malgré le devis

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).

ouvert de l'étude de Keystone, ses résultats permettent d'affirmer que le passage de la forme intraveineuse vers la forme sous-cutanée de l'abatacept est sécuritaire et efficace.

Sur la base des études présentées, l'INESSS est d'avis que la forme sous-cutanée de l'abatacept procure une innocuité et une efficacité semblables à celles de sa forme intraveineuse. De plus, son efficacité est jugée semblable à celle de l'adalimumab. Pour ces raisons, l'INESSS est d'avis que la seringue pour administration sous-cutanée de 125 mg/ml (1 ml) d'Orencia^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le coût de traitement, pour la première année d'utilisation, avec la nouvelle forme sous-cutanée de l'abatacept, incluant la dose intraveineuse de départ, est de 19 304 \$. Ce coût est identique à celui de sa forme intraveineuse. Pour les années subséquentes, leur coût de traitement est de 17 925 \$. Celui des autres agents biologiques inscrits sur les listes pour cette indication varie de 8 151 \$ à 32 141 \$ pour la première année de traitement et de 8 151 \$ à 37 140 \$ pour les années subséquentes.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts comparant la nouvelle forme sous-cutanée de l'abatacept à sa forme intraveineuse. De plus, une comparaison de son coût de traitement avec le coût moyen pondéré des produits biologiques sous-cutanés a été effectuée. Il s'agit de l'adalimumab, de l'étanercept et du golimumab. Ces analyses reposent sur l'hypothèse que l'efficacité et l'innocuité de la nouvelle forme sous-cutanée sont semblables à celles de ses comparateurs.

Puisque le coût de traitement avec les deux formes de l'abatacept est identique, seule la comparaison avec les agents qui s'administrent par la voie sous-cutanée est présentée.

Analyse de minimisation des coûts comparant la forme sous-cutanée d'Orencia^{MC} aux agents biologiques sous-cutanés utilisés pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

	Fabricant ^a	INESSS ^a
Médicament	Coût de traitement annuel	Coût de traitement annuel
	Monographie ^{b,c}	Monographie ^{c,d}
Abatacept	17 925 \$	18 615 \$
Adalimumab	18 570 \$	19 132 \$
Étanercept	18 683 \$	18 683 \$
Golimumab	17 364 \$	17 364 \$
Coût moyen pondéré ^e	18 508 \$ ^f	18 741 \$ ^g

a Le coût exclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Le prix provient de la *Liste de médicaments* de février 2013 ou du prix soumis par le fabricant.

c Coûts établis selon les posologies recommandées

d Coûts établis selon le prix de la *Liste de médicaments* de juin 2013 ou selon le prix soumis par le fabricant, pour un patient de 65 kg et correspondant à la moyenne des deux premières années d'utilisation

e Coût moyen pondéré des agents biologiques sous-cutanés inscrits sur la *Liste de médicaments*

f Coût établi selon la base de données d'IMS Brogan pour le Québec pour le mois de décembre 2012

g Coût établi selon les données de facturation de la RAMQ du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2013

Selon l'INESSS, l'analyse de minimisation des coûts du fabricant est adéquate, puisqu'il reconnaît que l'efficacité et l'innocuité de la nouvelle forme sous-cutanée de l'abatacept sont semblables à celles des autres agents biologiques et de sa forme intraveineuse. Dans l'approche où l'on compare l'abatacept sous forme sous-cutanée aux autres agents, 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 que les comparateurs les plus pertinents sont ceux qui s'administrent aussi sous forme sous-cutanée. En effet, l'usage de produits intraveineux engendre des coûts sociétaux relatifs à l'absentéisme des patients et à leur déplacement. Notons qu'il est difficile d'estimer adéquatement ces coûts et que des patients recevant l'abatacept sous forme intraveineuse le reçoivent à domicile. Par conséquent, une comparaison avec les produits sous-cutanés permet d'éliminer cette incertitude et de considérer seulement les coûts de traitement dans l'analyse.

Selon les données de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2013, le coût de traitement avec la forme sous-cutanée de l'abatacept (18 615 \$) est inférieur au coût moyen pondéré des agents biologiques sous-cutanés (18 741 \$). Par ailleurs, d'après un expert consulté, la nouvelle forme sous-cutanée de l'abatacept remplacera principalement sa forme intraveineuse, qui constitue son principal comparateur et qui a un coût de traitement identique. Ainsi, cette nouvelle forme 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)

La fréquence d'injection avec l'utilisation de la seringue pour injection sous-cutanée d'Orencia^{MC} est augmentée par rapport à la fréquence des perfusions intraveineuses. Par contre, la forme pour injection sous-cutanée procure l'avantage au patient de pouvoir s'auto-injecter et évite un déplacement, que ce soit pour le patient ou pour l'équipe soignante qui procure les soins à domicile.

Analyse d'impact budgétaire

Dans l'analyse d'impact budgétaire du fabricant effectuée pour les trois prochaines années, il est supposé que la forme sous-cutanée de l'abatacept aurait des parts de marché de 2,1 %, 5,7 % et 7,3 % sur l'ensemble des agents biologiques inscrits pour le traitement de la PAR. Elles proviendraient à environ 72 % des ordonnances de la forme intraveineuse de l'abatacept et à approximativement 28 % de celles des autres agents biologiques. Il est supposé que l'abatacept par voie sous-cutanée ne requerrait pas de dose de charge intraveineuse.

Impact budgétaire net de l'ajout de la forme sous-cutanée d'Orencia^{MC} à la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	-7 337 \$	-213 277 \$	-219 297 \$	-511 910 \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, économies les plus faibles			-209 127 \$
		Pour trois ans, économies les plus élevées			-973 420 \$
INESSS ^b	RAMQ	1 763 \$	5 599 \$	8 005 \$	15 367 \$

a Le montant exclut le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Le montant exclut le coût des services professionnels du pharmacien et inclut la marge bénéficiaire du grossiste, qui est de 6,5 % pour l'abatacept et de 39 \$ pour ses comparateurs qui s'administrent par la voie sous-cutanée.

L'INESSS adhère à plusieurs hypothèses formulées par le fabricant. Il croit que la quasi-totalité des parts de marché de ce produit proviendraient de sa forme intraveineuse, qui a un coût de traitement identique, et qu'il irait chercher, dans des proportions moindres, quelques ordonnances aux autres agents biologiques sous-cutanés qui sont en moyenne légèrement plus coûteux. Toutefois, comme mentionné dans la monographie, l'INESSS a considéré la dose 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).

charge dans son analyse. En considérant la marge bénéficiaire du grossiste, l'inscription de la forme sous-cutanée de l'abatacept pourrait générer de faibles coûts supplémentaires.

RECOMMANDATION

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

- L'efficacité et l'innocuité de l'abatacept pour injection sous-cutanée sont jugées semblables à celles de sa forme intraveineuse et à l'adalimumab pour le traitement de la PAR.
- La mise en parallèle des données porte à croire que son efficacité et son innocuité sont semblables à celles des autres agents biologiques.
- La forme pour injection sous-cutanée de l'abatacept présente un avantage important quant à la possibilité pour le patient de s'auto-injecter.
- Le coût de traitement annuel avec la nouvelle forme sous-cutanée de l'abatacept est identique à celui de sa forme intraveineuse.
- Le coût de traitement avec la forme sous-cutanée de l'abatacept (18 615 \$) est inférieur au coût moyen pondéré des agents biologiques qui s'administrent par la voie sous-cutanée (18 741 \$).
- Cette nouvelle forme remplacerait principalement sa forme intraveineuse et, dans une moindre proportion, d'autres agents biologiques sous-cutanés. En considérant la marge bénéficiaire du grossiste, son inscription pourrait générer de faibles coûts supplémentaires.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire la solution injectable sous-cutanée en seringue de 125 mg/ml (1 ml) d'Orencia^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments selon l'indication reconnue suivante :

- ♦ pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave;

Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, 8 articulations ou plus avec synovite active, et l'un des 5 éléments suivants :
 - un facteur rhumatoïde positif;
 - des érosions au plan radiologique;
 - un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
 - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une augmentation de la vitesse de sédimentation,et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 5 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 0,20 du score au HAQ;
 - un retour au travail.

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

Les autorisations pour l'abatacept, Sol. Inj. S.C. sont données à raison de 125 mg par semaine.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et coll.** Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. N Engl J Med. 2005;353(11):1114-23., Erratum in N Engl J Med 2005;353(21):2311 [ATTAIN]
- **Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, et coll.** Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: a phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. Arthritis Rheum 2011;63(10):2854-64. [ACQUIRE]
- **Genovese MC, Pacheco-Tena C, Covarrubias A, et coll.** Subcutaneous Abatacept: Long-term Data From the ACQUIRE Trial. ACR/AHRP Annual Scientific Meeting, 2012, Washington, DC.
- **Keystone EC, Kremer JM, Russell A, et coll.** Abatacept in subjects who switch from intravenous to subcutaneous therapy: results from the phase IIIb ATTUNE study. Ann Rheum Dis 2012;71(6):857-61.
- **Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et coll.** Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann Intern Med 2006;144(12):865-76 [AIM].
- **Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, et coll.** Head-to-Head Comparison of Subcutaneous Abatacept versus Adalimumab for Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 2013;65(1):28-38. [AMPLE]

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

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Stelara

Dénomination commune : Ustekinumab

Fabricant : Janss. Inc

Forme : Seringue

Teneur : 90 mg/1 ml

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

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 « 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, la seringue de 45 mg/0,5 ml d'ustekinumab est inscrite à la section des médicaments d'exception pour le traitement de la forme grave du psoriasis en plaques chronique, à certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation de la seringue de 90 mg/1 ml de Stelara^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Octobre 2009 Stelara^{MC} 45 mg/0,5 ml

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de l'ustekinumab a déjà été reconnue par l'INESSS. Celle-ci est appuyée par les résultats d'études à répartition aléatoire et contrôlées, PHOENIX I (Leonardi 2008) et PHOENIX II (Papp 2008). Les profils d'innocuité des doses de 45 mg et de 90 mg étaient tous deux acceptables. L'efficacité de l'ustekinumab a été mesurée à l'aide de l'échelle *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI). L'ustekinumab était administré à raison de 45 mg ou 90 mg par voie sous-cutanée aux semaines 0 et 4, et toutes les 12 semaines par la suite. La dose de 90 mg s'est montrée efficace chez un pourcentage plus élevé des patients ayant un poids corporel supérieur à 100 kg que la dose de 45 mg. L'indication reconnue par l'INESSS précise que la dose de 90 mg est autorisée chez les patients dont le poids corporel est supérieur à 100 kg. Ainsi, actuellement, les personnes qui nécessitent cette dose reçoivent deux injections de 45 mg. La seringue préremplie à 90 mg/1 ml leur permettrait de s'injecter une seule fois pour obtenir leur dose d'ustekinumab. En conséquence, l'INESSS est d'avis que la seringue de 90 mg/1 ml de Stelara^{MC} est pertinente et qu'elle satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le prix de la nouvelle seringue de 90 mg/1 ml d'ustekinumab est de 4 311,72 \$, soit le même que celui de la seringue de 45 mg/0,5 ml inscrite aux listes. Le coût annuel de traitement, autant à la dose de 45 mg qu'à celle de 90 mg, est de 25 870 \$ la première année de thérapie et 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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).
--

17 247 \$ les années suivantes. Lorsque deux seringues de 45 mg sont utilisées chez les patients qui nécessitent la dose de 90 mg, le coût annuel est le double.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a présenté une comparaison du coût de la nouvelle seringue de 90 mg d'ustekinumab avec celui de la seringue de 45 mg. Il a établi le coût unitaire de la seringue préremplie de 90 mg égal à celui de la teneur actuellement inscrite aux listes de médicaments, afin d'assurer un coût de traitement identique quel que soit le poids du patient.

Le coût de traitement d'ustekinumab pour les patients de 100 kg ou plus qui nécessitent la dose de 90 mg est actuellement de 51 740 \$ la première année de traitement et de 34 494 \$ les suivantes lorsque deux seringues de 45 mg sont utilisées. Il s'agit du double du coût pour les patients plus légers requérant la dose de 45 mg. Puisque les coûts de traitement deviennent identiques quelle que soit la teneur utilisée, une analyse de minimisation des coûts permet de constater que la nouvelle teneur est coût-efficace. Ainsi, l'INESSS juge que la teneur de 90 mg de Stelara^{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)

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire de type épidémiologique qui identifie le nombre de patients admissibles à un agent biologique pour le traitement d'une forme grave de psoriasis en plaques chronique. L'historique du remboursement des agents biologiques utilisés pour le traitement du psoriasis a permis d'estimer la croissance annuelle de ce marché. La proportion de personnes utilisant l'ustekinumab est tirée de l'historique de la facturation de la RAMQ. Le fabricant estime qu'une proportion de █ % de ces personnes ont un poids de plus de 100 kg, selon des publications scientifiques. Il est prévu que les utilisateurs d'ustekinumab recevraient █ injections la première année de traitement et █ les subséquentes.

Impact budgétaire net de l'inscription de la seringue de 90 mg/1 ml de Stelara^{MC} à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, économies les plus faibles			█ \$
		Pour trois ans, économies les plus élevées			█ \$
INESSS ^b	RAMQ	-1 353 947 \$	-1 446 640 \$	-1 471 455 \$	-4 272 042 \$
	Analyse de sensibilité	-1 607 881 \$	-1 717 959 \$	-1 747 428 \$	-5 073 268 \$

a Coût excluant la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien

b Coût incluant la marge bénéficiaire du grossiste et le coût moyen des services professionnels du pharmacien

Pour sa part, l'INESSS retient les éléments suivants, qui sont basés sur l'historique des données de facturation de la RAMQ :

- une proportion d'usage simultané de deux seringues de 45 mg/0,5 ml variant de 19 % à 23 %;
- une croissance du marché de l'ustekinumab moins élevée que celle estimée par le fabricant;
- un nombre plus grand d'injections la première année de thérapie avec l'ustekinumab.

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, pour les trois prochaines années, il est estimé que des économies d'environ 4,3 M\$ pourraient être attribuées au budget de la RAMQ à la suite de l'ajout de la seringue de 90 mg/1 ml de l'ustekinumab à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*.

Outre les considérations et les éléments d'information déjà présentés, aucun autre point n'a été retenu.

RECOMMANDATION

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

- La dose de 90 mg est efficace chez un pourcentage plus élevé des patients ayant un poids corporel supérieur à 100 kg que la dose de 45 mg.
- L'usage de la seringue de 90 mg/1 ml de Stelara^{MC} est pertinent. Il permet de réduire le nombre d'injections pour les patients d'un poids corporel supérieur à 100 kg.
- Le prix de la nouvelle seringue de 90 mg/1 ml permet d'obtenir un coût de traitement identique, quel que soit le poids des patients, alors qu'il est le double pour les personnes dont le poids est supérieur à 100 kg avec la seringue actuellement inscrite aux listes de médicaments.
- Il est estimé que des économies d'environ 4,3 M\$ seraient attribuées au budget de la RAMQ pour les trois prochaines années.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire la seringue de 90 mg/1 ml de Stelara^{MC} sur les listes de médicaments selon l'indication reconnue actuellement en vigueur pour l'ustekinumab.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **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 I). *Lancet* 2008;371:1665-74.
- **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 II). *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).

XEOMIN^{MC} – Spasticité

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Xeomin

Dénomination commune : Toxine botulinique de type A sans protéines complexantes

Fabricant : Merz

Forme : Poudre injectable intramusculaire

Teneur : 50 UI

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Xeomin^{MC} est une neurotoxine de *Clostridium botulinum* de type A exempte de complexes protéiniques. Cet agent myorelaxant est indiqué pour traiter différentes conditions de spasticité. Xeomin^{MC} est inscrit aux listes de médicaments en fiole de 100 UI ainsi que l'onabotulinumtoxinA (Botox^{MC}) en fioles de 50 UI, 100 UI et 200 UI. Il s'agit de la première évaluation de la fiole de 50 UI de Xeomin^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Février 2010 Xeomin^{MC} 100 UI par fiole :
Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception, pour le traitement de la dystonie cervicale, du blépharospasme et d'autres conditions graves de spasticité

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de la toxine botulinique de type A sans protéines complexantes a déjà été reconnue par l'INESSS. Celle-ci est appuyée notamment par les résultats d'études de non-infériorité comparant Xeomin^{MC} à Botox^{MC} (Benecke 2005, Roggenkämper 2006).

Les doses de Xeomin^{MC} utilisées pour le traitement des conditions énoncées dans l'indication reconnue pour le paiement varient généralement de 25 UI à 400 UI par traitement. La solution reconstituée ne peut être conservée pendant plus de 24 heures. Ainsi, lors de l'utilisation d'une faible dose par traitement, la reconstitution d'une fiole de 50 UI, au lieu d'une fiole de 100 UI, permet de réduire le gaspillage. Selon la dose nécessaire, l'usage de la fiole de 50 UI est pertinent et en conséquence, la fiole de 50 UI de Xeomin^{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 50 UI de Xeomin^{MC} est de 165 \$. Celui de la fiole de 100 UI est de 330 \$. Compte tenu que le coût par unité de toxine botulinique de type A sans protéines complexantes (3,30 \$) de la nouvelle fiole de 50 UI est identique à celui de la fiole de 100 UI, Xeomin^{MC} 50 UI 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

Le fabricant estime que les parts de marché de la fiole de 50 UI de Xeomin^{MC} proviendraient uniquement de celles de Xeomin^{MC} 100 UI et qu'elles seraient de 0,5 %, 1 % et 2 % pour la première, la deuxième et la troisième année suivant son inscription, respectivement. Il est constaté que la fiole de 50 UI permettrait de diminuer le gaspillage de médicament selon la dose requise.

Impact budgétaire net de l'ajout de la teneur de 50 UI de Xeomin^{MC} à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*

Scénario		Année 1	Année 2	Année 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	-2 629 \$	-6 449 \$	-15 281 \$	-24 359 \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, économies les plus faibles			-12 179 \$
		Pour trois ans, économies les plus élevées			-48 717 \$
INESSS ^b	RAMQ	-2 221 \$	-4 903 \$	-10 579 \$	-17 703 \$

a Estimation qui exclut la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien

b Estimation qui inclut la marge bénéficiaire du grossiste et un coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,50 \$

L'INESSS est en accord avec les hypothèses émises par le fabricant. Toutefois, selon les données de facturation de la RAMQ, l'estimation du marché de Xeomin^{MC} est différente de celle du fabricant. Ainsi, l'INESSS a réalisé une analyse d'impact budgétaire basée sur une croissance du marché de Xeomin^{MC} moins importante. Donc, si l'on considère la possibilité de réduction des pertes encourues avec la fiole de 100 UI, des économies d'environ 18 000 \$ sur 3 ans pourraient être envisagées pour le budget de la RAMQ à la suite de l'ajout de la fiole de 50 UI de Xeomin^{MC}.

Outre les considérations et les éléments d'information déjà présentés, aucun autre point n'a été retenu.

RECOMMANDATION

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

- L'usage de la fiole de 50 UI de Xeomin^{MC} est pertinent. Il permet de réduire les pertes en médicament selon les doses requises.
- Le coût par unité de toxine botulinique de type A sans protéines complexantes (3,30 \$) de la fiole de 50 UI est identique à celui de la fiole de 100 UI.
- Des économies d'environ 18 000 \$ sur 3 ans pourraient être envisagées pour le budget de la RAMQ à la suite de l'ajout de la fiole de 50 UI de Xeomin^{MC}.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Xeomin^{MC} 50 UI aux listes de médicaments dans la section des médicaments d'exception selon l'indication reconnue suivante :

- ♦ pour le traitement de la dystonie cervicale, du blépharospasme et d'autres conditions graves de spasticité;

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

- **Benecke R, Jost WH, Kanovsky P, et coll.** A new botulinum toxin type A free of completing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2005;64:1949-51.
- **Roggenkämper P, Jost WH, Bihari K, et coll.** Efficacy and safety of a new botulinum toxin type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm* 2006;113(3):303-12.

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).

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

CELSENTRI^{MC} – Infection par le VIH

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Celsentri

Dénomination commune : Maraviroc

Fabricant : ViiV

Forme : Comprimé

Teneurs : 150 mg et 300 mg

Modification d'une indication reconnue – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le maraviroc est un antirétroviral de la classe des antagonistes du corécepteur CCR5 indiqué « en association avec d'autres agents antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 à tropisme CCR5 chez les adultes ». Actuellement, le maraviroc est inscrit à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments pour le traitement des personnes infectées par le VIH ayant déjà été traitées par des antirétroviraux ou dont la souche présente de multiples résistances. D'autres antirétroviraux utilisés pour le traitement des sujets infectés par une souche multirésistante du VIH sont inscrits à la section des médicaments d'exception, soit le darunavir 600 mg (Prezista^{MC}), l'enfuvirtide (Fuzeon^{MC}), l'étravirine (Intelence^{MC}) et le tipranavir (Aptivus^{MC}). Le raltégravir (Isentress^{MC}), également utilisé chez cette population, est inscrit à la section régulière des listes de médicaments. Il s'agit de la troisième évaluation de Celsentri^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Le fabricant demande une modification des indications reconnues pour le maraviroc, soit le retrait des durées maximales d'autorisation initiale et subséquentes de poursuite du traitement.

BREF HISTORIQUE

Juin 2009 Ajout aux listes de médicaments – Médicaments d'exception
(Chez les patients expérimentés ou naïfs dont la souche présente de multiples résistances)

Les indications actuellement reconnues sont les suivantes :

- ◆ pour le traitement, en association avec d'autres antirétroviraux, des personnes infectées par le VIH dont le test de tropisme effectué au cours des trois derniers mois démontre la présence d'un virus à tropisme CCR5 exclusivement et :
 - qui ont fait l'essai, depuis le début de leur thérapie antirétrovirale, d'au moins une thérapie incluant la delavirdine, l'éfavirenz ou la névirapine, à moins d'une résistance primaire à l'un de ceux-ci, qui s'est soldée :
 - par un échec virologique documenté, après au moins trois mois de traitement associant plusieurs agents antirétroviraux;
 - ou
 - par une intolérance sérieuse à l'un de ces agents, au point de remettre en question la poursuite du traitement antirétroviral;

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

- et
- qui ont fait l'essai, depuis le début de leur thérapie antirétrovirale, d'au moins une thérapie incluant un inhibiteur de la protéase qui s'est soldée :
 - par un échec virologique documenté, après au moins trois mois de traitement associant plusieurs agents antirétroviraux;
- ou
- par une intolérance sérieuse à au moins trois inhibiteurs de la protéase, au point de remettre en question la poursuite du traitement antirétroviral.

Dans le cas où une thérapie incluant un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ne peut être utilisée en raison d'une résistance primaire à la delavirdine, à l'éfavirenz ou à la névirapine, l'essai d'au moins deux thérapies incluant chacune un inhibiteur de la protéase est nécessaire et elles doivent s'être soldées par les mêmes conditions que celles énumérées précédemment.

La durée maximale de l'autorisation initiale est de 6 mois.

Lors de la première demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir l'évidence d'un effet bénéfique, soit une mesure de charge virale récente dont le résultat est inférieur à 400 copies/mL. Cette deuxième autorisation sera d'une durée maximale de 6 mois.

Lors des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir l'évidence d'un effet bénéfique, soit une mesure de charge virale récente dont le résultat est inférieur à 50 copies/mL. Les autorisations auront alors une durée maximale de 12 mois.

- ◆ pour le traitement en première intention, en association avec d'autres antirétroviraux, des personnes infectées par le VIH dont le test de tropisme effectué au cours des trois derniers mois démontre la présence d'un virus à tropisme CCR5 exclusivement et pour lesquelles une épreuve de laboratoire démontre une résistance à au moins un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse et un inhibiteur de la protéase, et :
 - dont la charge virale actuelle et une autre d'il y a au moins un mois sont supérieures ou égales à 500 copies/mL;
 - et
 - dont le décompte de lymphocytes CD4 actuel et un autre d'il y a au moins un mois sont inférieurs ou égaux à 350/μL;
 - et
 - pour qui l'utilisation du maraviroc est nécessaire à la constitution d'un régime thérapeutique efficace;

La durée maximale de l'autorisation initiale est de 6 mois.

Lors de la première demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir l'évidence d'un effet bénéfique, soit une mesure de charge virale récente dont le résultat est inférieur à 400 copies/mL. Cette deuxième autorisation sera d'une durée maximale de 6 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 des demandes subséquentes pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir l'évidence d'un effet bénéfique, soit une mesure de charge virale récente dont le résultat est inférieur à 50 copies/mL. Les autorisations auront alors une durée maximale de 12 mois.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du maraviroc a été reconnue pour le traitement des adultes infectés par une souche de VIH à tropisme CCR5, qui ont fait l'essai d'au moins un agent de trois classes antirétrovirales ou qui ont une résistance confirmée à plusieurs antirétroviraux (Gulick 2008). De plus, il a été reconnu que les personnes infectées par une souche de VIH à tropisme CCR5 multirésistante et qui n'ont jamais été traitées auparavant devraient bénéficier de l'ajout du maraviroc. Des suivis de la réponse au traitement, mesurée par la charge virale des patients, sont exigés dans les indications de paiement notamment en raison du risque de poursuite du traitement en absence d'un effet bénéfique.

Dans les présents travaux, un argumentaire est considéré. Celui-ci présente diverses raisons pour lesquelles les durées maximales d'autorisation initiale et subséquentes de poursuite du traitement devraient être retirées des indications reconnues pour ce produit.

L'INESSS a analysé les implications de ce retrait. Il considère que l'usage du maraviroc est cessé en présence d'un échec thérapeutique; généralement dû à un changement du tropisme ou à l'apparition de résistance. En effet, bien que le maraviroc semble augmenter le décompte des lymphocytes CD4, ce phénomène ne semble pas se traduire par des bénéfices cliniques (Saag 2009). Le faible nombre de cliniciens qui traitent ces patients atteints de souches virales multirésistantes s'assurent de faire le transfert vers un autre antirétroviral en fonction du génotype, de l'historique de traitement et en discutant de l'adhésion à la thérapie avec le patient. Cette démarche est recommandée par le comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH du Québec (2010). Par conséquent, l'INESSS est en accord avec la demande de modification des indications reconnues pour le maraviroc, soit le retrait des durées maximales d'autorisation initiale et subséquentes de poursuite du traitement.

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

Le coût mensuel du traitement avec le maraviroc varie de 998 \$ à 1 988 \$. Toutefois, la majorité des personnes devraient recevoir une dose de 150 mg ou de 300 mg deux fois par jour, pour un coût mensuel de 998 \$. Ce coût est supérieur à celui de l'étravirine (662 \$), du raltégravir (698 \$), du darunavir (886 \$) associé au ritonavir (96 \$), mais il est comparable au coût du tipranavir (998 \$) en association avec le ritonavir (183 \$) et moindre que celui de l'enfuvirtide (2 394 \$). Ces coûts incluent les services professionnels du pharmacien.

Du point de vue pharmacoéconomique, le changement proposé à l'indication reconnue de ce produit n'entraîne pas de modification aux conclusions de l'analyse réalisée antérieurement. En effet, le suivi des patients est effectué par des experts du traitement de l'infection par le VIH et le maraviroc sera nécessairement arrêté en l'absence d'un effet bénéfique.

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

Selon l'INESSS, en ce qui concerne l'impact budgétaire, la modification recommandée à l'indication reconnue du maraviroc n'aurait pas de répercussions sur les prévisions budgétaires réalisées lors de la dernière évaluation.

Outre les considérations et éléments d'information déjà présentés, aucun autre point n'a été retenu.

RECOMMANDATION

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

- L'INESSS est d'avis que l'usage du maraviroc est cessé en présence d'un échec thérapeutique.
- Le retrait des durées maximales d'autorisation initiale et subséquentes de poursuite du traitement n'aura pas de répercussions significatives sur la conclusion de l'analyse pharmacoéconomique réalisée antérieurement, ni sur les prévisions budgétaires.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de modifier les indications reconnues de Celsentri^{MC} pour le traitement des personnes infectées par le VIH ayant déjà été traitées par des antirétroviraux ou dont la souche présente de multiples résistances. Les indications reconnues deviendraient les suivantes :

- ♦ pour le traitement, en association avec d'autres antirétroviraux, des personnes infectées par le VIH dont le test de tropisme effectué au cours des trois derniers mois démontre la présence d'un virus à tropisme CCR5 exclusivement et :
 - qui ont fait l'essai, depuis le début de leur thérapie antirétrovirale, d'au moins une thérapie incluant la delavirdine, l'éfavirenz ou la névirapine, à moins d'une résistance primaire à l'un de ceux-ci, qui s'est soldée :
 - par un échec virologique documenté, après au moins trois mois de traitement associant plusieurs agents antirétroviraux;ou
 - par une intolérance sérieuse à l'un de ces agents, au point de remettre en question la poursuite du traitement antirétroviral;et
- qui ont fait l'essai, depuis le début de leur thérapie antirétrovirale, d'au moins une thérapie incluant un inhibiteur de la protéase qui s'est soldée :
 - par un échec virologique documenté, après au moins trois mois de traitement associant plusieurs agents antirétroviraux;ou
- par une intolérance sérieuse à au moins trois inhibiteurs de la protéase, au point de remettre en question la poursuite du traitement antirétroviral.

Dans le cas où une thérapie incluant un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ne peut être utilisée en raison d'une résistance primaire à la delavirdine, à l'éfavirenz ou à la névirapine, l'essai d'au moins deux thérapies incluant chacune 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).

inhibiteur de la protéase est nécessaire et elles doivent s'être soldées par les mêmes conditions que celles énumérées précédemment.

- ◆ pour le traitement en première intention, en association avec d'autres antirétroviraux, des personnes infectées par le VIH dont le test de tropisme effectué au cours des trois derniers mois démontre la présence d'un virus à tropisme CCR5 exclusivement et pour lesquelles une épreuve de laboratoire démontre une résistance à au moins un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse et un inhibiteur de la protéase, et :
 - dont la charge virale actuelle et une autre d'il y a au moins un mois sont supérieures ou égales à 500 copies/mL;
et
 - dont le décompte de lymphocytes CD4 actuel et un autre d'il y a au moins un mois sont inférieurs ou égaux à 350/μL;
et
 - pour qui l'utilisation du maraviroc est nécessaire à la constitution d'un régime thérapeutique efficace;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH du Québec.** La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH. Guide pour les professionnels de la santé du Québec. 2010. [En ligne. Page consultée le 17 juin 2013] : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2010/10-337-02.pdf>.
- **Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, et coll.** Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Eng J Med* 2008;359(14):1429-41.
- **Saag M, Goodrich J, Fätkenheuer G, et coll.** A double-blind, placebo-controlled trial of maraviroc in treatment-experienced patients infected with non-R5 HIV-1. *J Infect Dis* 2009;199(11):1638-47.

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

ALOXI^{MC} – Prévention des nausées et des vomissements liés à la chimiothérapie (P.O.)
OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Aloxi
Dénomination commune : Palonosétron
Fabricant : Eisai
Forme : Capsule
Teneur : 0,5 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le palonosétron est un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT₃. Son utilisation, sous forme de capsule, est indiquée pour « la prévention des nausées et des vomissements aigus associés à une chimiothérapie anticancéreuse modérément émétogène ». D'autres médicaments de la même classe thérapeutique utilisés pour cette indication et administrés par voie orale sont actuellement inscrits sur les listes de médicaments : le dolasétron (Anzemet^{MC}), le granisétron (Kytrel^{MC} et versions génériques) et l'ondansétron (versions génériques). Le palonosétron est aussi offert sous forme de solution pour injection intraveineuse (I.V.) et cette formulation fait également l'objet d'une recommandation dans le cadre de cette mise à jour des listes. Il s'agit de la première évaluation des capsules d'Aloxi^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications examinées pour évaluer la valeur thérapeutique des capsules de palonosétron, l'étude de Boccia (2013) est retenue. Il s'agit d'un essai de non-infériorité, à répartition aléatoire, à double-insu, réalisé auprès de 651 adultes atteints d'un cancer et qui reçoivent une chimiothérapie modérément émétisante. Il a pour but de comparer l'effet préventif de deux formulations de palonosétron, l'une pour administration orale et l'autre pour administration I.V., sur les nausées et les vomissements pouvant survenir jusqu'à 120 heures après l'administration d'une chimiothérapie, et plus particulièrement durant les phases aiguë (de 0 à 24 heures) et retardée (de 25 à 120 heures). Les doses à l'étude sont 0,25 mg, 0,50 mg ou 0,75 mg pour la forme orale, administrées une heure avant la chimiothérapie et 0,25 mg pour la forme I.V., administrée 30 minutes avant la chimiothérapie. Par ailleurs, les patients sont répartis aléatoirement pour recevoir par voie I.V., en même temps que le palonosétron, une dose de 8 mg de dexaméthasone ou un placebo.

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de personnes présentant une réponse complète durant la phase aiguë, c'est-à-dire une absence de vomissements et d'utilisation d'un antiémétique de secours. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 98,3 % (IC98,3 %) est supérieure à -15 % pour la différence d'efficacité entre les traitements. Seuls les résultats obtenus pour la dose de 0,50 mg 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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).

retenus par l'INESSS pour l'évaluation de la valeur thérapeutique des capsules de palonosétron compte tenu qu'il s'agit de la dose recommandée par la monographie. Les principaux résultats sont les suivants :

- Durant la phase aiguë, le pourcentage de réponse complète est de 76,3 % chez les personnes recevant les capsules de palonosétron et de 70,4 % chez celles recevant les injections I.V., pour une différence de 5,9 % selon l'analyse prévue au protocole (IC98,3 % : -6,5 % à 18,2 %). Ce résultat permet donc de satisfaire au critère de la non-infériorité. Ce dernier est également satisfait pour la durée totale de l'étude (0 à 120 heures) puisque la borne inférieure de l'IC98,3 % est de -14,2%.
- Durant la phase retardée, le pourcentage de réponse complète est de 62,5 % chez les personnes recevant les capsules de palonosétron et de 65,4 % chez celles recevant les injections I.V., pour une différence de -2,9 % selon l'analyse des données globales (IC98,3 % : -16,3 % à 10,5 %). Ainsi, le critère de la non-infériorité n'est pas satisfait.
- L'utilisation concomitante de dexaméthasone a permis à une plus grande proportion de personnes de parvenir à un contrôle complet durant la phase aiguë, tant chez les patients recevant les capsules de palonosétron (86,1 % contre 66,7 %) que chez ceux recevant les injections I.V. (82,9 % contre 57,6 %). Une tendance semblable est observée pour la phase retardée bien que l'ampleur de l'effet soit moindre.
- L'absence de nausée ou de vomissement ainsi que l'utilisation d'antiémétiques de secours, durant les phases aiguë et retardée ou pour toute la durée de l'étude, est observée chez une proportion semblable de patients dans chaque groupe.

La méthodologie de cette étude est jugée adéquate. Le palonosétron sous forme de capsules est jugé non inférieur au palonosétron sous forme I.V. pour le traitement préventif des nausées et des vomissements aigus induits par une chimiothérapie modérément émétisante. Cependant, ce n'est pas le cas pour la prévention des nausées et des vomissements retardés. Notons qu'il est habituellement recommandé d'associer les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ à une dose de corticostéroïdes et de la répéter les jours suivants afin de prévenir les nausées et les vomissements retardés. Bien que les résultats de l'étude d'Aapro (2010) portent à croire qu'une injection I.V. de palonosétron associée à trois doses consécutives de corticostéroïde n'entraîne pas plus de bénéfice clinique que si on l'associe à une seule dose, on ne dispose pas de données qui permettraient de conclure qu'il en va de même avec la forme orale de palonosétron. Les résultats de l'étude de Boccia indiquent au contraire que durant la phase retardée, l'effet préventif du palonosétron sous forme orale ne semble pas persister aussi longtemps que celui de la forme I.V. L'obtention de données comparatives avec d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃, sous forme orale et dans un contexte de traitement optimal, serait nécessaire afin de mieux apprécier l'effet préventif des capsules de palonosétron sur les nausées et les vomissements induits par une chimiothérapie. Finalement, les résultats démontrent que la voie d'administration du palonosétron ne modifie pas son profil d'innocuité de façon importante.

En conclusion, les résultats de l'étude de Boccia révèlent que le palonosétron administré par la voie orale à la dose de 0,5 mg est non inférieur au palonosétron administré par la voie intraveineuse pour prévenir les nausées et les vomissements induits par l'administration d'une chimiothérapie modérément émétisante durant la phase aiguë. Toutefois, la forme orale n'est pas jugée aussi efficace que la forme I.V. durant la phase retardée, puisque le critère de non-infériorité n'est pas satisfait. De plus, l'appréciation de l'effet préventif des capsules de palonosétron est limitée par l'absence de comparaison directe avec d'autres antagonistes 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).

récepteurs 5-HT₃ sous forme orale. Pour ces raisons, l'INESSS considère que la valeur thérapeutique de la forme orale de palonosétron n'est pas démontrée.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Aloxi^{MC}, sous forme de capsules de 0,5 mg, sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Aapro M, Fabi A, Nole F, et coll.** Double-blind, randomised, controlled study of the efficacy and tolerability of palonosetron plus dexamethasone for 1 day with or without dexamethasone on days 2 and 3 in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy. *Ann of Oncol* 2010;21(5):1083-8.
- **Boccia R, Grunberg S, Franco-Gonzales E, et coll.** Efficacy of oral palonosetron compared to intravenous palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: a phase 3 trial. *Support Care Cancer* 2013;21(5):1453-60.

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).

AXIRON^{MC} – Hormonothérapie substitutive androgénique

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Axiron

Dénomination commune : Testostérone

Fabricant : Lilly

Forme : Solution topique

Teneur : 2 %

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Axiron^{MC} est une formulation transdermique de testostérone qui consiste en une solution que l'on applique sous les aisselles à l'aide d'une pompe-doseuse. Elle est indiquée pour « l'hormonothérapie substitutive par la testostérone chez les hommes adultes présentant des états pathologiques associés à un manque ou à une absence de testostérone endogène (hypogonadisme) ». D'autres produits à base de testostérone pour usage transdermique, avec la même indication thérapeutique, figurent sur les listes de médicaments, soit les gels topiques AndroGel^{MC} et Testim 1 %^{MC} ainsi que les timbres cutanés Androderm^{MC}. Il s'agit de la première évaluation d'Axiron^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Aux fins de l'évaluation de la valeur thérapeutique d'Axiron^{MC}, l'étude multicentrique de Wang (2011), d'une durée de 120 jours et réalisée selon un devis ouvert, a été retenue. Elle a été menée auprès de 155 hommes adultes atteints d'hypogonadisme d'origines diverses et elle a pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité d'Axiron^{MC} à les rendre eugonadiques, c'est-à-dire à rétablir la concentration sérique de testostérone à un niveau physiologique (10,41 nmol/l à 36,44 nmol/l). Pour être admissibles à cet essai, les sujets devaient avoir une concentration sérique de testostérone inférieure à 10,41 nmol/l, après avoir cessé, le cas échéant, l'usage de toute autre formulation de testostérone pendant une période suffisante avant d'utiliser Axiron^{MC}. Le traitement a été commencé à la dose quotidienne de 60 mg (une vaporisation de 30 mg sous chaque aisselle), puis celle-ci pouvait être diminuée à 30 mg par jour ou augmentée jusqu'à 120 mg par jour, au besoin. En effet, un ajustement posologique était possible aux jours 45 et 90, selon que la concentration sérique de testostérone mesurée au 15^e et au 30^e jour était inférieure ou supérieure aux valeurs physiologiques précitées. À la fin de la période de 120 jours, une prolongation du traitement pendant 60 jours était possible dans 12 centres américains afin d'évaluer l'innocuité cutanée du produit. Les principaux résultats observés sont les suivants :

- Le pourcentage d'hommes devenus eugonadiques au jour 120 est de 84,1 % (IC95 % : 78 % à 90,2 %).
- Au jour 120, 3 patients (2 %) prenaient 30 mg par jour, 97 (72%) prenaient 60 mg, 25 (19 %) prenaient 90 mg et finalement, 10 (7 %) prenaient 120 mg, sur un total de 135 patients qui prenaient 60 mg par jour au jour 15 avant l'ajustement posologique permis.
- La variation du score de cinq paramètres, évalués à l'aide du *Psychosexual Daily Questionnaire* (PDQ), révèle une amélioration au jour 120, par rapport à leur valeur initiale

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).

($p < 0,0001$). Ces paramètres sont le désir sexuel, l'activité sexuelle globale, la satisfaction du maintien de l'érection et les manifestations positives et négatives de l'humeur.

- Les scores de qualité de vie des deux domaines du questionnaire *Short Form (36) Health Survey* (SF-36) se sont améliorés au jour 120 par rapport à leur valeur de base : gain de 1,55 point ($p = 0,0254$) pour la composante psychologique et de 4,54 points ($p < 0,0001$) pour la composante physique.
- Les effets indésirables les plus souvent rapportés sont l'irritation cutanée (7,1 %) et l'érythème au site d'application (5,2 %) en plus des maux de tête (5,2 %).

Cette étude de cohorte prospective sans groupe contrôle démontre qu'Axiron^{MC} contribue à normaliser la concentration sérique de testostérone chez un nombre appréciable de patients. De plus, il a amélioré sur le plan statistique plusieurs symptômes en lien avec un déficit androgénique. Toutefois, environ 25 % des participants devenus eugonadiques ont eu besoin d'une dose supérieure à 60 mg, malgré que la concentration sérique initiale moyenne de testostérone correspondait à un hypogonadisme léger. Notons que les formulations transdermiques de testostérone sont généralement prescrites au Québec dans le cas d'un tel degré d'atteinte, ce qui milite en faveur de la validité externe de l'étude de Wang.

Bien que l'atteinte d'une concentration physiologique de testostérone puisse améliorer les symptômes spécifiques de l'hypogonadisme, l'INESSS déplore l'absence d'une étude comparant Axiron^{MC} à un comparateur actif, comme ce fut le cas avec d'autres formulations transdermiques de testostérone. De fait, une différence d'efficacité à normaliser la concentration sérique de testostérone n'est pas à écarter en fonction de la forme pharmaceutique utilisée. Plus encore, Grober (2008) a même mis en lumière des différences entre deux gels transdermiques de testostérone de même teneur. Compte tenu de ces considérations, l'INESSS n'est pas en mesure de conclure à la similitude de leur efficacité.

Dans un autre ordre d'idées, l'effet d'Axiron^{MC} sur la composante psychologique de la qualité de vie évaluée avec le questionnaire SF-36 n'est pas cliniquement significatif alors qu'il l'est pour la composante physique. Rappelons que la variation minimale cliniquement significative des scores de chaque composante est de 2,5 à 5 points. En ce qui regarde le PDQ, il a été validé et souvent utilisé pour évaluer la fonction psychosexuelle des hommes hypogonadiques (Lee 2003). Malgré que les résultats de l'essai de Wang indiquent qu'Axiron^{MC} a procuré des bénéfices significatifs sur le plan statistique sur cette fonction, comparativement à celle du départ, il est difficile d'en apprécier l'ampleur sur le plan clinique. Finalement, l'INESSS aurait trouvé intéressant de connaître la satisfaction des patients à ce nouveau traitement par rapport à celle relative à la thérapie hormonale prise antérieurement par 86 % d'entre eux.

Bien qu'Axiron^{MC} ait permis de normaliser la concentration sérique de testostérone chez une proportion appréciable de patients, l'INESSS ne peut reconnaître sa valeur thérapeutique en l'absence d'une comparaison directe de son efficacité et de son innocuité avec une autre formulation transdermique de testostérone inscrite sur les listes de médicaments.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Axiron^{MC} sur la *Liste de médicaments*, 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

- **Grober E, Khera M, Soni S, et coll.** Efficacy of changing testosterone gel preparations (AndroGel or Testim) among suboptimally responsive hypogonadal men. *Int J Impot Res* 2008;20(2):213-7.
- **Lee KK, Berman N, Alexander GM, et coll.** A simple self-report diary for assessing psychosexual function in hypogonadal men. *J Androl* 2003;24(5):688-98.
- **Wang C, Ilani N, Arver S, et coll.** Efficacy and safety of the 2% formulation of testosterone topical solution applied to the axillae in androgen-deficient men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75(6):836-43.

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).

ESBRIET^{MC} – Fibrose pulmonaire idiopathique

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Esbriet

Dénomination commune : Pirfénidone

Fabricant : Intermune

Forme : Capsule

Teneur : 267 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La pirfénidone est le premier agent d'une nouvelle classe de médicaments antifibrosants. Elle est indiquée « pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) légère à modérée chez l'adulte ». Son mécanisme d'action n'est pas clairement établi. Les données actuelles semblent toutefois indiquer que la pirfénidone exerce une action antifibrosante et anti-inflammatoire par son effet sur certaines cytokines pro-inflammatoires. 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 révision à la suite du refus d'inscrire Esbriet^{MC} sur les listes de médicaments.

BREF HISTORIQUE

Juin 2013 Avis de refus – Valeur thérapeutique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation précédente, la valeur thérapeutique de la pirfénidone n'a pas été reconnue pour le traitement de la FPI légère à modérée. L'évaluation de celle-ci était basée principalement sur les études CAPACITY (Noble 2011), deux essais cliniques multicentriques de phase III, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlés avec placebo et d'une durée de 72 semaines. L'efficacité et l'innocuité de la pirfénidone étaient évaluées chez 692 patients âgés de 40 ans à 80 ans atteints de FPI légère à modérée. L'INESSS était préoccupé par une discordance entre les résultats des études CAPACITY, notamment en ce qui concerne la variation de la capacité vitale forcée (CVF), qui est le paramètre d'évaluation principal. En effet, les résultats d'un des essais indiquent que la pirfénidone ralentit significativement le déclin de ce paramètre alors que l'autre semble plutôt indiquer une absence d'effet. Les données regroupées de ces deux études n'indiquent qu'un bénéfice modeste de la pirfénidone sur le déclin de la CVF. La conséquence d'un ralentissement du déclin de ce paramètre d'évaluation intermédiaire demeure méconnue. Finalement, la plupart des objectifs d'évaluation secondaires de ces essais n'accordent pas de bénéfice à la pirfénidone comparativement au placebo.

Dans les présents travaux, de nouvelles données cliniques s'ajoutent à l'évaluation de la valeur thérapeutique. Ces données tentent de répondre aux préoccupations formulées lors de la précédente évaluation du produit. On y retrouve, notamment :

- une analyse exploratoire non publiée de la mortalité sans égard à la cause à 52 semaines regroupant les données des essais CAPACITY et de l'étude japonaise de Taniguchi (2010);

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

- des résultats partiels de l'étude de prolongation ouverte RECAP effectuée chez les participants des essais CAPACITY et publiée sous forme d'abrégé (Costabel 2012);
- des analyses exploratoires non publiées regroupant les données des essais CAPACITY illustrant les différences entre les groupes de traitement quant aux déclins catégorisés de la CVF et à ceux de la distance parcourue au test de marche à six minutes;
- une analyse exploratoire non publiée des résultats sur la CVF, portant sur les données de chacun des essais CAPACITY ainsi que sur les données regroupées, excluant les patients inobservants ainsi que ceux qui présentaient un syndrome obstructif, défini par un ratio du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) sur la CVF (ratio VEMS/CVF) inférieur à 0,8;
- des analyses exploratoires non publiées regroupant les données des essais CAPACITY portant sur les patients ayant une CVF de 80 % ou moins à l'inclusion.

L'INESSS juge que les résultats partiels d'une étude de prolongation ouverte ainsi que des analyses exploratoires non planifiées, non publiées et effectuées *a posteriori* ne sont pas d'un niveau de preuve suffisant pour reconnaître la valeur thérapeutique de la pirfénidone. Dans une des analyses exploratoires, le fait que des résultats significatifs ne reposent que sur un sous-groupe de patients observants entache sa validité externe. Finalement, la valeur seuil utilisée du ratio VEMS/CVF dans cette même analyse, soit 0,8, est plus élevée que la valeur usuelle, soit 0,7, ce qui fait que des patients qui ne présentent pas de syndrome obstructif tel que défini en clinique ont pu être inclus.

En conclusion, l'INESSS reste préoccupé par la présence de résultats discordants entre les deux essais CAPACITY et par l'effet modeste de la pirfénidone. Les données présentées sont de faible niveau de preuve et sont insuffisantes pour démontrer la valeur thérapeutique de la pirfénidone chez les patients atteints de FPI légère à modérée.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Esbriet^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de la FPI légère à modérée, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Costabel U, Albera C, Bradford W, et coll.** Analysis of lung function and survival in RECAP: An open-label extension study of pirfenidone (PFD) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Abstract # 2820. European Respiratory Society Annual Congress, Vienna 1-5 September, 2012.
- **Noble PW, Albera C, Bradford W, et coll.** Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377:1760-9.
- **Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et coll.** Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35(4):821-9.

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).

ESTROGEL PROPAK^{MC} – Hormonothérapie substitutive

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Estrogel Propak

Dénomination commune : Estradiol-17 β /progestérone micronisée

Fabricant : Merck

Forme : Gel topique/Capsule

Teneur : 0,06 % - 100 mg (80 g - 30)

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Estrogel Propak^{MC} est une association d'estradiol-17 β en gel transdermique (Estrogel^{MC}) et de progestérone micronisée en capsules (Prometrium^{MC}) emballés conjointement. Estrogel Propak^{MC} est indiqué « chez les patientes pour qui un traitement avec Estrogel^{MC} et Prometrium^{MC} est approprié ». Estrogel^{MC} est indiqué « dans le cadre d'une hormonothérapie substitutive visant à suppléer à une carence œstrogénique d'origine naturelle ou chirurgicale associée à des symptômes ménopausiques et postménopausiques, comme les bouffées de chaleur, les troubles du sommeil et la vaginite atrophique ». Prometrium^{MC} est indiqué « chez les femmes non hystérectomisées, comme traitement adjuvant à l'œstrogénothérapie substitutive postménopausique afin de réduire significativement les risques d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre ». Estrogel^{MC} et Prometrium^{MC} sont déjà inscrits dans la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. Il s'agit de la première évaluation d'Estrogel Propak^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Avril 1999 Estrogel^{MC} : Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

Février 2005 Prometrium^{MC} : Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de chacun des principes actifs, l'estradiol-17 β et la progestérone micronisée, a déjà été reconnue par l'INESSS.

Les lignes directrices de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) recommandent qu'un progestatif soit prescrit en association avec la thérapie œstrogénique chez les femmes dont l'utérus est intact afin de prévenir l'hyperplasie et le carcinome de l'endomètre. Il est également recommandé que la plus faible dose orale ou transdermique d'hormonothérapie possible permettant la maîtrise adéquate des symptômes vasomoteurs soit privilégiée.

L'INESSS est également d'avis que l'association d'une thérapie œstrogénique et d'un progestatif est pertinente. Cependant, tel que cité dans l'annexe intitulée « Le choix des médicaments » de la *Liste de médicaments* (RAMQ 2013), le choix de ces derniers s'appuie sur certains éléments à privilégier, notamment le suivant : « seules les préparations pharmaceutiques simples, c'est-à-dire ne renfermant qu'un seul principe actif, sont considérées

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 inscription; toutefois, une association médicamenteuse peut être considérée pour inscription s'il est démontré qu'elle possède une plus grande valeur thérapeutique que chacun des ingrédients pris isolément ou qu'elle présente des avantages thérapeutiques particuliers ». Or, les données portant sur l'observance au traitement sont insuffisantes pour démontrer une valeur ajoutée à cet emballage. De plus, il est possible que l'usage de cet emballage entraîne une perte en médicament. En effet, selon les statistiques de facturation de la RAMQ du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2013, 37 % des personnes assurées traitées avec Estrogel^{MC} en concomitance avec Prometrium^{MC} utilisent un flacon pendant au moins 60 jours. Ainsi, pour ces femmes, il est probable que l'usage de ce nouvel emballage occasionnerait des pertes en médicament. En somme, aucune donnée ne permet de croire que la combinaison d'Estrogel^{MC} et de Prometrium^{MC} dans un seul emballage procure une plus grande valeur thérapeutique ou un avantage thérapeutique particulier comparativement à l'utilisation des deux médicaments pris isolément.

C'est pourquoi l'INESSS est d'avis qu'Estrogel Propak^{MC} ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Estrogel Propak^{MC} sur les listes de médicaments car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Conférence canadienne de consensus sur la ménopause**, mise à jour 2006, J Obstet Gynaecol Can 2006;S1-S132
- **Régie de l'assurance maladie du Québec**, Liste de médicaments, Édition 44, Juillet 2013. [En ligne. Page consultée le 31 juillet 2013] : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/medicaments/liste-medicaments.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).

HÉPARINE SODIQUE INJECTABLE, USP^{MC} – Anticoagulothérapie

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Héparine sodique injectable, USP

Dénomination commune : Héparine sodique

Fabricant : Pfizer

Forme : Solution injectable

Teneur : 5 000 U/ml (10 ml)

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'héparine est un anticoagulant indiqué notamment pour la prophylaxie et le traitement de la thrombose veineuse, de l'embolie pulmonaire, des complications thromboemboliques associées à la fibrillation auriculaire et de l'embolie artérielle périphérique. Plusieurs formulations d'héparine sont actuellement inscrites sur les listes de médicaments dont les solutions injectables de 1 000 U/ml et de 10 000 U/ml. Il s'agit de la première évaluation de cette concentration d'héparine par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique de l'héparine. Afin d'apprécier la pertinence de la concentration de 5 000 U/ml, il a retenu les recommandations des organismes suivants : l'Institut pour l'utilisation sécuritaire des médicaments du Canada (ISMP Canada) (2008) et Agrément Canada (2012).

L'ISMP Canada propose de réduire le nombre de situations potentiellement à risque élevé associées à l'entreposage de l'héparine non fractionnée dans les aires de soins et dans la pharmacie. En effet, il suggère de ne conserver que les produits à une concentration de 1 000 U/ml et de 10 000 U/ml. Agrément Canada, dans son livret sur les Pratiques organisationnelles requises (POR) mis à jour en 2012, abonde en ce sens et mentionne que ceci permettrait d'assurer une utilisation sécuritaire des médicaments à risque élevé et de réduire le risque d'erreur préjudiciable au patient. Par conséquent, l'ajout de la concentration de 5 000 U/ml ne serait pas conforme à ces recommandations.

Par ailleurs, l'INESSS est d'avis que les solutions injectables d'héparine à une concentration de 1 000 U/ml et de 10 000 U/ml actuellement inscrites sur les listes permettent de répondre à l'ensemble des régimes posologiques recommandés dans la monographie de produit. Il croit aussi que l'utilisation de la solution injectable à la concentration de 5 000 U/ml pourrait entraîner des risques d'erreur supplémentaires.

En somme, l'INESSS ne reconnaît pas la pertinence de la concentration de 5 000 U/ml. Ainsi, le produit à l'étude 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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Héparine sodique injectable, USP^{MC} 5 000 U/ml sur les listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut pour l'utilisation sécuritaire des médicaments du Canada (ISMP).** Rendre l'utilisation de l'héparine non fractionnée plus sécuritaire: un domaine d'intérêt particulier à l'échelle nationale et internationale. Bulletin de l'ISMP Canada 2008;8(5):1-3.
- **Agrément Canada.** Pratiques organisationnelles requises 2012. Ottawa, On : Agrément Canada; 2012.

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-VITAMINE D LIQUIDE (GOUTTES)^{MC} – Supplément de vitamine D

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Jamp-Vitamine D Liquide (Gouttes)

Dénomination commune : Vitamine D

Fabricant : Jamp

Forme : Solution Orale

Teneur : 1 000 UI/dose

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Jamp-Vitamine D Liquide (Gouttes)^{MC} est une solution orale de vitamine D destinée aux enfants âgés de 0 à 13 ans. L'usage d'une quantité suffisante de vitamine D combinée au calcium, de même qu'une alimentation saine et de l'exercice effectué régulièrement, peuvent réduire les risques de développement de l'ostéoporose. Jamp-Vitamine D Liquide (Gouttes)^{MC} aide à l'absorption du calcium et du phosphore, ainsi qu'au développement et au maintien de la santé osseuse et dentaire. Enfin, il prévient la déficience en vitamine D. Plusieurs préparations de vitamine D présentées sous diverses formes et teneurs sont actuellement inscrites sur les listes. Notons qu'une solution orale de vitamine D à 1 000 UI/dose destinée aux personnes âgées de 14 ans ou plus fait également l'objet d'une recommandation dans le cadre de la mise des listes d'octobre 2013. Il s'agit de la première évaluation de Jamp-Vitamine D Liquide (Gouttes)^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Un argumentaire clinique dans lequel diverses études sont citées pour appuyer la pertinence de la vitamine D est soumis par le fabricant pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'INESSS a pour sa part retenu les recommandations de l'Institute of Medicine (IOM) (Institute of Medicine 2011). Il en ressort que la prise quotidienne d'un supplément de vitamine D de 400 UI est recommandée chez les nourrissons qui sont allaités, exclusivement ou partiellement, à partir de la naissance jusqu'à l'âge d'un an. L'IOM stipule aussi qu'aucun bienfait pour la santé n'a été associé à un apport supérieur à 400 UI par jour. Enfin, l'apport recommandé chez les enfants âgés de 1 à 13 ans varie de 400 UI à 600 UI par jour.

En conséquence, l'usage de la vitamine D à une teneur de 1 000 UI/dose ne répond pas aux exigences des plus récentes recommandations sur la supplémentation en vitamine D chez les enfants. Ainsi, l'INESSS est d'avis que Jamp-Vitamine D Liquide (Gouttes)^{MC} ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Jamp-Vitamine D Liquide (Gouttes)^{MC} sur les listes de médicaments 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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).
--

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Institute of Medicine.** Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. [site web] Washington, DC: National Academy Press, 2011. Disponible à: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/vitamind/> (consulté le 12 mai 2012).

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 2013

Marque de commerce : Latuda

Dénomination commune : Lurasidone

Fabricant : Sunovion

Forme : Comprimé

Teneurs : 40 mg, 80 mg et 120 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

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 ». 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} et versions génériques), la quétiapine (Seroquel^{MC} et versions génériques et Seroquel XR^{MC}), la rispéridone (Risperdal^{MC} et versions génériques) et la ziprasidone (Zeldox^{MC}) sont inscrits sur les listes de médicaments. 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 Latuda^{MC} sur les listes de médicaments.

BREF HISTORIQUE

Février 2013 Avis de refus

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation précédente, l'INESSS n'a pas été en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique de la lurasidone. L'analyse portait sur les résultats d'études cliniques contrôlées avec placebo ou avec un comparateur actif (Citrome 2012, Meltzer 2011, Nakamura 2009). Ces résultats ont démontré que la lurasidone procure un meilleur contrôle des symptômes psychotiques qu'un placebo. Cependant, ils ne permettaient pas de conclure que son efficacité est semblable à celle de l'olanzapine ou de la rispéridone. Bien que les résultats indiquent que la lurasidone entraîne moins de gain de poids que l'olanzapine ou que la rispéridone, les données à long terme indiquent qu'elle est moins bien tolérée que la rispéridone (Citrome).

Parmi les nouvelles publications fournies par le fabricant, les études de Loebel (avril 2013, juin 2013) sont retenues. L'étude de Loebel (avril 2013) est un essai clinique multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de six semaines qui regroupe des patients schizophrènes, hospitalisés en raison d'une exacerbation aiguë des symptômes psychotiques. Elle a pour but de comparer l'efficacité de trois traitements antipsychotiques à celle d'un placebo, tous administrés une fois par jour : la lurasidone à une dose de 80 mg ou à une dose de 160 mg et la quétiapine, en formulation à longue action (LA), à une dose de 600 mg. Le paramètre d'évaluation principal est la réduction des symptômes psychotiques évaluée à l'aide du *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS). Après six semaines de traitement, 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).

Résultats de l'étude de Loebel (avril 2013)

Paramètres d'évaluation	Lurasidone 80 mg (n = 125)	Lurasidone 160 mg (n = 121)	Quétiapine LA 600 mg (n = 119)	Placebo (n = 121)
PARAMÈTRES D'EFFICACITÉ^a : Différence entre les résultats à 6 semaines et les valeurs initiales				
Variation du score PANSS ^b total	-22,2 ^{c,d}	-26,5 ^c	-27,8 ^c	-10,3
Symptômes positifs	-7,7 ^c	-9,2 ^c	-9,7 ^c	-3,9
Symptômes négatifs	-5,1 ^c	-5,5 ^c	-5,4 ^c	-2,2
Psychopathologie générale	-10,0 ^c	-12,3 ^c	-12,9 ^c	-5,0
Proportion de répondants PANSS ^e	65 % ^{c,f}	79 % ^c	79 % ^c	41 %
Variation du score CGI-S ^{g,h}	-1,5 ^c	-1,7 ^c	-1,7 ^c	-0,9
Variation du score MADRS ^{i,h}	-4,0 ^c	-4,4 ^c	-4,3 ^c	-1,0
PARAMÈTRES D'INNOCUITÉ^h				
Variation du poids corporel	+0,6 kg ^c	+0,6 kg	+2,1 kg ^c	+0,1 kg
Proportion de prise de poids ≥ 7 %	4,3 %	4,4 %	15,3 %	2,6 %
INCIDENCE D'EFFETS INDÉSIRABLES				
Symptômes extrapyramidaux	11,2 %	13,2 %	5,9 %	0,8 %
Akathisie	8,0 %	7,4 %	1,7 %	0,8 %
ABANDONS Toute cause	28,8 %	23,1 %	19,2 %	39,3 %
Effet indésirable	4,0 %	3,3 %	3,3 %	4,1 %
Manque d'efficacité	12,8 %	9,9 %	5,0 %	23,0 %

- a Analyse statistique des données manquantes par le modèle mixte (MMRM) portant sur la population en intention de traiter (ITT). Les résultats d'efficacité des traitements sont comparés entre eux
- b La *Positive and Negative Syndrome Scale* évalue 30 symptômes, chacun de 0 (absent) à 6 (extrême).
- c Différence statistiquement significative par rapport au groupe placebo
- d Différence statistiquement significative par rapport au groupe quétiapine LA 600 mg (analyse statistique non prévue *a priori*)
- e Pourcentage de patients ayant une réduction d'au moins 20 % du score PANSS total
- f Différence statistiquement significative par rapport au groupe lurasidone 160 mg (analyse statistique non prévue *a priori*)
- g La *Clinical Global Impression - Severity* est une évaluation par le médecin de l'état de santé du patient sur une échelle de 1 (normal) à 7 (extrêmement malade).
- h Analyse statistique des données manquantes fondée sur le rapport prospectif de la dernière observation (LOCF)
- i La *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* évalue 10 éléments, chacun de 0 à 6, le score augmentant avec la gravité des symptômes.

Les caractéristiques de base de chaque groupe sont similaires. La population de cette étude est bien représentative de la clientèle visée par l'indication. En effet, les valeurs initiales obtenues chez les sujets devant recevoir la lurasidone, soit une moyenne de 98 points selon le PANSS, de 5 points au score *Clinical Global Impressions – Severity* (CGI-S) et de 11 points au score *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS), témoignent de la gravité des symptômes de départ. Après six semaines de traitement, on observe, par rapport au groupe recevant le placebo, une réduction des symptômes psychotiques et une amélioration de la qualité de vie (selon la *Quality of Well-being Scale – Self Administered*), pour tous les groupes recevant un traitement actif. Selon les auteurs, l'incidence des effets indésirables durant cette étude est moins élevée que dans des études précédentes. Cette observation s'expliquerait en partie par le fait que les traitements ont été administrés en soirée, plutôt qu'au réveil.

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).

Néanmoins, l'incidence d'effets indésirables demeure élevée et elle l'est davantage avec la dose de 160 mg de lurasidone (62,8 % contre 57,6 % avec la dose de 80 mg).

L'étude de Loebel (avril 2013) comporte de nombreuses lacunes :

- D'une part, l'utilisation de doses fixes de médicament fait en sorte que les patients ne reçoivent pas nécessairement une dose adaptée à leur état et à leurs besoins. Selon la monographie, la dose efficace de lurasidone devrait être de 40 mg ou de 80 mg une fois par jour chez la plupart des patients. L'administration de doses plus élevées est réservée à des cas particuliers, selon le jugement du médecin.
- D'autre part, bien que la quétiapine LA constitue un traitement comparateur adéquat, la dose choisie est insuffisante, surtout dans un contexte de traitement aigu. Selon les experts consultés, lorsqu'un patient est hospitalisé en raison d'une exacerbation aiguë des symptômes psychotiques, la dose usuelle de quétiapine LA utilisée en clinique se situe entre 1 000 mg et 1 600 mg. Une dose moins élevée est généralement utilisée lorsqu'elle est donnée en association avec un autre antipsychotique ou lors d'un traitement de maintien.
- Cette étude n'est pas conçue pour détecter des différences entre les groupes recevant un traitement actif. Cependant, les résultats d'analyses non prévues *a priori* révèlent que les réponses obtenues avec la dose de 80 mg de lurasidone sont inférieures à celles de la dose de 160 mg, en ce qui a trait au pourcentage de répondants PANSS, et à celles de la dose de 600 mg de quétiapine LA pour ce qui est du score PANSS total.
- On observe un pourcentage d'abandons élevé. Une proportion plus élevée de sujets recevant la lurasidone ont abandonné le traitement en raison d'un manque d'efficacité comparativement à ceux recevant la quétiapine LA.
- Par ailleurs, l'INESSS juge que la courte durée de cette étude constitue une limite à l'appréciation adéquate de l'efficacité et de l'innocuité d'un antipsychotique. Une période d'évaluation plus longue est souhaitable afin de mesurer les bienfaits à plus long terme d'un neuroleptique et d'observer l'apparition d'effets indésirables qui surviennent parfois plus tardivement, tels que les symptômes extrapyramidaux. Cependant, malgré la courte durée de l'étude, les symptômes extrapyramidaux et plus particulièrement l'akathisie sont fréquemment rapportés.

Pour ces motifs, il n'est pas possible de conclure que ces deux médicaments sont d'efficacité semblable ou que l'un présente des avantages quant à l'innocuité par rapport à l'autre.

L'étude de Loebel (juin 2013) est une prolongation de l'étude précédente; les patients ayant terminé l'essai de 6 semaines peuvent poursuivre le traitement pour une période de 12 mois. Au cours de cette étude de non-infériorité, à double-insu, il est maintenant possible d'ajuster les doses quotidiennes de traitement actif, soit de 40 mg à 160 mg pour la lurasidone et de 200 mg à 800 mg pour la quétiapine LA. Le paramètre d'évaluation principal est le délai avant le retour des symptômes psychotiques, exprimé par une réduction du risque de subir une rechute. L'évaluation porte sur un sous-groupe de patients ayant atteint, à la fin de l'étude de six semaines, les critères de réponse clinique suivants : une réduction d'au moins 20 % du score PANSS total et un score CGI-S de 4 points ou moins. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) est inférieure à 1,93 pour la différence d'efficacité entre les traitements. Les résultats de l'étude 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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Résultats de l'étude de Loebel (juin 2013)

Paramètres d'évaluation : Différence entre les résultats à 12 mois et ceux au début de l'étude de prolongation	Lurasidone ⇒ Lurasidone	Quétiapine LA ⇒ Quétiapine LA
ANALYSE PRINCIPALE^a	n = 139	n = 79
Probabilité de rechute	23,7 %	33,6 %
	RRI = 0,728 (IC95 % : 0,410 à 1,295) ^b	
Probabilité d'hospitalisation	9,8 % ^c	23,1 %
	RRI = 0,433 (IC95 % : 0,188 à 0,995) ^b	
ANALYSE DE SENSIBILITÉ^d	n = 151	n = 85
Probabilité de rechute	23,0 %	35,8 %
	RRI = 0,660 (IC95 % : 0,381 à 1,143) ^b	
OBJECTIFS SECONDAIRES^e	n = 132	n = 72
Variation du score PANSS ^f total	-5,0 ^c	+1,7
Symptômes positifs	-1,5 ^c	+0,7
Symptômes négatifs	-0,9	-0,8
Variation du score CGI-S ^g	0,0	+0,2
Variation du score MADRS ^h	+0,1	+1,3
Proportion de patients en rémission ⁱ	61,9 % ^c	46,3 %
PARAMÈTRES D'INNOCUITÉ^j	n = 78	n = 33
Variation du poids corporel	+0,7 kg	+1,2 kg
Proportion de patients ayant une prise de poids ≥ 7 %	11,5 %	15,2 %
INCIDENCE D'EFFETS INDÉSIRABLES^d	n = 151	n = 85
Symptômes extrapyramidaux	11,9 %	3,5 %
Akathisie	12,6 %	2,4 %
ABANDONS Toute cause	48,3 %	61,2 %
Effet indésirable	6,6 %	4,7 %
Manque d'efficacité	9,3 %	21,2 %

a Analyse portant sur le sous-groupe de patients ayant atteint un critère de réponse prédéfini

b Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*, RRI) et intervalle de confiance à 95 % (IC95 %)

c Différence statistiquement significative par rapport au groupe quétiapine LA

d Analyse portant sur toute la population ayant continué l'étude

e Analyse statistique des données manquantes par le modèle mixte (MMRM) portant sur la population en intention de traiter (ITT)

f La *Positive and Negative Syndrome Scale*, évalue 30 éléments, chacun de 0 (absent) à 6 (extrême).

g La *Clinical Global Impression - Severity* est une évaluation par le médecin de l'état de santé du patient sur une échelle de 1 (normal) à 7 (extrêmement malade).

h La *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* évalue 10 éléments, chacun de 0 à 6, le score augmentant avec la gravité des symptômes.

i Selon le critère de la *Remission in Schizophrenia Working Group* (RSWG) qui requiert qu'un seuil d'amélioration soit maintenu pendant au moins 6 mois. Ce paramètre fait l'objet d'une analyse statistique des données manquantes fondée sur le rapport prospectif de la dernière observation (LOCF).

j Analyse des cas observés

Notons que les sujets qui recevaient au départ le placebo ont été assignés pour recevoir la lurasidone. Cependant, les résultats obtenus chez ce groupe n'ont pas été retenus dans l'évaluation de la valeur thérapeutique de la lurasidone. Ainsi, chez les patients ayant atteint 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).

critères de réponse clinique préalables et qui ont poursuivi les traitements actifs initiaux durant 12 mois, les résultats démontrent que la lurasidone est non inférieure à la quétiapine LA quant à la réduction du risque de rechute. Ce résultat est corroboré par celui de l'analyse de sensibilité réalisée sur l'ensemble de la population à l'étude. Le risque d'hospitalisation est diminué en présence de lurasidone. Cet avantage est toutefois à la limite de la signification statistique. Les résultats obtenus avec le PANSS, le CGI-S et le MADRS indiquent que les bienfaits cliniques de la lurasidone persistent jusqu'à un an. Au chapitre de l'innocuité, l'incidence d'effets indésirables est élevée et même si les traitements sont administrés en soirée, on rapporte, dans le groupe recevant la lurasidone, plusieurs cas de symptômes extrapyramidaux et d'akathisie. Dans le but d'atténuer ces effets indésirables, des anticholinergiques ont été administrés à 19,2 % des patients recevant la lurasidone et à 5,9 % de ceux recevant la quétiapine LA. Quant à l'effet des traitements sur le poids et sur des marqueurs métaboliques, les résultats n'ont pas fait l'objet d'une analyse statistique. Cependant, en ce qui concerne le poids, on décèle, avec la lurasidone, une tendance à l'amélioration que ne confirment pas clairement les résultats obtenus pour les différents marqueurs métaboliques.

Au demeurant, de nombreuses limites méthodologiques sèment le doute sur la validité des résultats de cette étude :

- Au moment de commencer l'étude de prolongation, les valeurs moyennes du PANSS et du CGI-S pour les patients qui poursuivent leur traitement sont similaires. Cependant, les valeurs moyennes du MADRS sont différentes, avec des scores de 5,7 et de 7,0 respectivement, pour les groupes lurasidone et quétiapine LA. Cette disparité a pu introduire un biais de sélection en faveur du groupe qui poursuit le traitement avec la lurasidone.
- Durant les 12 mois de traitement, les patients ont habituellement utilisé une dose quotidienne de lurasidone de 40 mg, 80 mg, 120 mg ou 160 mg dans des proportions de 2,6 %, 11,9 %, 57,6 % et 27,8 %, respectivement. Pour la quétiapine LA, la distribution des patients recevant habituellement une dose quotidienne de 200 mg, 400 mg, 600 mg ou 800 mg est de 1,2 %, 10,6 %, 56,5 % et 31,8 %, respectivement. De l'avis des experts consultés, un traitement d'entretien qui consiste en l'usage, en monothérapie, d'une dose de quétiapine LA inférieure à 800 mg n'est généralement pas optimal. Ainsi, alors que la majorité des patients du groupe lurasidone (85,4 %) recevaient des doses supérieures aux doses efficaces recommandées dans la monographie, le traitement reçu par la plupart des patients du groupe quétiapine LA (68,2 %) n'était pas optimal.

Dans ces circonstances, l'INESSS ne peut adhérer aux conclusions de l'étude de Loebel (juin 2013) et juge que l'équivalence d'efficacité entre la lurasidone et la quétiapine LA n'est pas clairement démontrée.

En conclusion, l'INESSS reste d'avis que la lurasidone procure un meilleur contrôle des symptômes psychotiques qu'un placebo. Cependant, à la lumière des nouvelles données examinées et considérant les résultats des études précédentes impliquant un autre antipsychotique, l'INESSS ne peut pas conclure que l'efficacité de la lurasidone, aux doses efficaces recommandées, est semblable à celle de la quétiapine LA, de la rispéridone ou de l'olanzapine, ou qu'elle est mieux tolérée.

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

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Latuda^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de la schizophrénie, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

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.
- **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.

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).

MYRBETRIQ^{MC} – Hyperactivité vésicale

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Myrbetriq

Dénomination commune : Mirabegron

Fabricant : Astellas

Forme : Comprimé à longue action

Teneurs : 25 mg et 50 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Myrbetriq^{MC} est le premier médicament de la classe des agonistes sélectifs des récepteurs β_3 -adrénergiques à être commercialisé au Canada. Aux doses quotidiennes de 25 mg et 50 mg, il est indiqué pour « le traitement de l'hyperactivité vésicale se caractérisant par des symptômes d'incontinence urinaire par impériosités vésicales, d'urgence mictionnelle et de pollakiurie ». Il possède un mécanisme d'action différent de celui des antimuscariniques considérés comme le traitement standard de cette condition. En effet, le mirabegron détend les fibres musculaires lisses du détrusor pendant la phase de remplissage du cycle mictionnel, ce qui accroît la capacité de la vessie. Quant aux antimuscariniques, ils agissent principalement en inhibant les contractions involontaires de la vessie. Plusieurs sont inscrits sur les listes de médicaments, notamment l'oxybutynine à libération immédiate (versions génériques) qui figure à la section régulière et les médicaments d'exception suivants : la fésotérodine (Toviaz^{MC}), l'oxybutynine sous des formes à libération prolongée (Ditropan XL^{MC}, Oxytrol^{MC}), la solifénacine (Vesicare^{MC}), la toltérodine (Detrol^{MC}, Detrol^{MC} LA) et le trospium (Trosec^{MC}). Il s'agit de la première évaluation de Myrbetriq^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études de Khullar (2013), de Nitti (2013) et de Chapple (2013) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique du mirabegron.

Efficacité contre un placebo

Les études de Khullar et de Nitti sont des essais multicentriques à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 12 semaines, ayant pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du mirabegron, à des doses quotidiennes de 50 mg et de 100 mg, à celles d'un placebo. Dans l'essai de Khullar, s'ajoute un groupe contrôle qui reçoit de la toltérodine à longue action (L.A.) à la dose quotidienne de 4 mg. Ces études sont réalisées respectivement chez 1 978 et 1 329 adultes présentant une hyperactivité vésicale, caractérisée par au moins 8 mictions par jour et au moins 3 épisodes d'urgence mictionnelle (de grade 3 ou 4 selon la *Patient Perception of Intensity of Urgency Scale*) avec ou sans incontinence urinaire. Parmi les résultats relatifs au mirabegron, seuls ceux concernant la dose approuvée par Santé Canada (50 mg) sont retenus. 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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).
--

Principaux résultats d'efficacité à la semaine 12 du mirabegron, de la toltérodine à longue action et du placebo tirés des études de Nitti (2013) et de Khullar (2013)

Variation moyenne par jour p/r à la valeur de base (Différence p/r au placebo)	Nitti (n = 1 329)		Khullar (n = 1 978)		
	Placebo	Mirabegron 50 mg/jour	Placebo	Mirabegron 50 mg/jour	Toltérodine ^a 4 mg/jour
Nombre d'épisodes d'incontinence ^b	-1,13	-1,47 (-0,34) ^c	-1,13	-1,57 (-0,41) ^c	-1,27 (-0,1)
Nombre de mictions ^b	-1,05	-1,66 (-0,61) ^c	-1,34	-1,93 (-0,6) ^c	-1,59 (-0,25)
Nombre d'urgences mictionnelles (grade 3 ou 4)	-0,82	-1,57 (-0,75) ^c	-1,65	-2,25 (-0,6) ^c	-2,07 (-0,42)
Nombre d'épisodes d'incontinence d'urgence	-0,89	-1,32 (-0,43) ^c	n.d.	n.d.	n.d.

a Aucune analyse statistique prévue pour une comparaison entre le mirabegron et la tolérodine

b Paramètres d'évaluation principaux

c Résultat statistiquement significatif par rapport au placebo

n.d Non disponible

Ces études sont jugées de bonne qualité méthodologique. Elles démontrent que, par rapport au placebo et sur 24 heures, le traitement avec le mirabegron réduit davantage les symptômes de l'hyperactivité vésicale. Cependant, l'ampleur des différences observées est plutôt modeste. Bien qu'un groupe de l'étude de Khullar ait reçu de la toltérodine L.A., considérée comme un comparateur actif adéquat, les conclusions de la comparaison sont limitées, car cet essai n'était pas conçu à cet effet et ne comportait aucune analyse statistique en ce sens. De plus, près de 50 % des participants avaient déjà pris un médicament contre les symptômes de l'hyperactivité vésicale et la plupart d'entre eux l'avait cessé en raison de son inefficacité, d'où un biais de sélection contribuant à une sous-estimation possible de l'efficacité de la toltérodine. Enfin, la persistance des bénéfices du mirabegron, dans le contexte d'une condition médicale chronique, ne peut être appréciée, vu la courte durée de ces essais.

Efficacité contre la toltérodine L.A.

L'étude multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu de Chapple vise principalement à évaluer l'innocuité et la tolérabilité d'un traitement de 12 mois avec le mirabegron et, secondairement, son efficacité. Au total, 2 444 adultes, répartis en 3 groupes, ont reçu quotidiennement 50 mg ou 100 mg de mirabegron ou encore 4 mg de toltérodine L.A. Le recrutement permettait notamment l'inclusion des participants aux autres essais de phase III sur le mirabegron. Toutefois, leur double insu était préservé et les sujets ont été sevrés des médicaments à l'étude pendant au moins 30 jours avant la répartition aléatoire. Par ailleurs, la fréquence minimale requise des symptômes d'hyperactivité vésicale pour participer à ce nouvel essai était la même que celle des études de Khullar et de Nitti. Parmi les résultats relatifs au mirabegron, seuls ceux concernant la dose approuvée par Santé Canada (50 mg) sont retenus. Les principaux résultats d'efficacité 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 d'efficacité du mirabegron et de la toltérodine à longue action tirés de l'étude de Chapple (2013)

Variation par 24 heures comparativement à la valeur de base (moyenne ajustée) ^a	Mirabegron 50 mg/jour (n = 789)	Toltérodine 4 mg/jour (n = 791)
Nombre d'épisodes d'incontinence		
3 mois	-1,09	-1,06
12 mois	-1,05	-1,33
Nombre de mictions		
3 mois	-1,12	-1,26
12 mois	-1,3	-1,47
Pourcentage de patients ayant une réduction de 50 % ou plus du nombre d'épisodes d'incontinence à 12 mois	64 %	67 %
Pourcentage de patients continents	43 %	45 %

a Aucune analyse statistique prévue pour une comparaison entre les deux traitements

Compte tenu que l'hyperactivité vésicale n'est pas une pathologie rare et que de nombreux antimuscariniques figurent sur les listes de médicaments pour son traitement, l'INESSS est d'avis qu'une étude comparant le mirabegron à l'un de ces médicaments est un incontournable. Or, celle de Chapple comporte des lacunes. La plus importante est qu'elle n'a pas été conçue pour démontrer une différence statistiquement significative entre l'effet des deux traitements, que ce soit sur la réduction des symptômes ou sur l'amélioration de la qualité de vie. En outre, un biais de sélection est introduit par le fait que la majorité des participants avaient été exposés par le passé à des traitements contre l'hyperactivité vésicale. Toutes ces raisons empêchent donc d'apprécier convenablement l'efficacité relative du mirabegron et de la toltérodine, bien que l'ampleur des résultats sur la symptomatologie paraisse du même ordre de grandeur. Quoiqu'il en soit, il appert que l'efficacité du mirabegron, tout comme celle de la toltérodine, s'est maintenue pendant 12 mois.

Innocuité

La fréquence des effets indésirables rapportés avec le mirabegron est semblable à celle du placebo dans les études de Khullar et de Nitti. Dans l'essai de Chapple, elle s'est avérée équivalente à celle de la toltérodine (environ 60 % des patients), à l'exception de la sécheresse buccale survenue plus souvent avec cet antimuscarinique (8,6 % contre 2,8 % avec le mirabegron). Puisque cet effet est considéré comme le plus inconfortable pour les patients et qu'il influe sur la persistance au traitement, le profil d'innocuité du mirabegron pourrait être avantageux à cet égard. Enfin, la surveillance étroite des événements cardiovasculaires n'a pas révélé de problème particulier avec le mirabegron.

Qualité de vie

Les trois études précitées ont évalué l'effet du mirabegron sur la qualité de vie des patients à l'aide des outils suivants : l'*Overactive Bladder Questionnaire* (OAB-q), la *Patient Perception of Bladder Condition* (PPBC) et la *Treatment Satisfaction Visual Analog Scale* (TS-VAS). Les variations des scores mesurés avec l'OAB-q et la TS-VAS dénotent toujours un effet favorable du mirabegron cliniquement significatif par rapport à leur valeur de base, alors que les comparaisons du mirabegron avec le placebo n'atteignent jamais le seuil de la signification clinique. Quant aux variations observées avec l'échelle PPBC, elles sont majoritairement non

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).

cliniquement significatives. Il en est de même de toutes les différences entre le mirabegron et la toltérodine, sans égard à l'échelle utilisée.

En conclusion, l'efficacité du mirabegron est légèrement supérieure à celle d'un placebo pour réduire les symptômes de l'hyperactivité vésicale. Elle peut perdurer pendant 12 mois. De plus, ce médicament est bien toléré, particulièrement en ce qui concerne la sécheresse buccale. Il n'y a pas de différence cliniquement significative entre les conséquences du mirabegron et celles du placebo sur la qualité de vie. Cependant, la qualité de la preuve fournie ne permet pas de bien apprécier l'efficacité relative de la toltérodine et du mirabegron à réduire les symptômes de l'hyperactivité vésicale et à améliorer la qualité de vie, si bien que l'INESSS n'est pas en mesure d'en reconnaître la valeur thérapeutique.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Myrbetriq^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, et coll.** Randomized double-blind, active-controlled Phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol* 2013;63(2):296-305.
- **Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, et coll.** Efficacy and tolerability of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol* 2013;63(2):283-95.
- **Nitti VW, Auerbach S, Martin N, et coll.** Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol* 2013;189(4):1388-95.

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).

PICATO^{MC} – Kératose actinique

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Picato

Dénomination commune : Mébutate d'ingénol

Fabricant : Leo

Forme : Gel topique

Teneurs : 0,015 % et 0,05 %

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le mébutate d'ingénol est un agent chimiothérapeutique pour usage topique dérivé d'une plante, l'*Euphorbia peplus*. Il est indiqué pour « le traitement topique de la kératose actinique non hyperkératosique et non hypertrophique chez les adultes ». Actuellement, le traitement des kératoses actiniques se fait au moyen de thérapies mécaniques, le plus souvent par cryochirurgie, ou de traitements médicamenteux topiques. Ces derniers sont privilégiés lorsque les lésions sont nombreuses ou que la surface à traiter est grande; ils peuvent ou non être associés à la cryothérapie qui cible les lésions plus facilement identifiables. Picato^{MC} doit être appliqué une fois par jour, au coucher, pendant deux ou trois jours, selon la zone à traiter. Une autre crème topique utilisée pour traiter les kératoses actiniques est inscrite sur les listes de médicaments. Il s'agit d'un agent antinéoplasique, le fluorouracile (Efudex^{MC}), qui doit être appliqué chaque jour, pour une durée de deux à quatre semaines. Il s'agit de la première évaluation de Picato^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Le fabricant demande l'inscription du mébutate d'ingénol à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments pour « le traitement topique de la kératose actinique non hyperkératosique et non hypertrophique chez les adultes ayant échoué ou étant intolérants au fluorouracile ».

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'apprécier la valeur thérapeutique du mébutate d'ingénol, les études de Lebwohl (2012 et 2013) sont retenues. Les publications sous forme d'abrégés de Berman (2012) et d'Anderson (2012) ont également été considérées.

La publication de Lebwohl (2012) regroupe les résultats de quatre études multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu qui comparent l'efficacité et l'innocuité du mébutate d'ingénol à celles d'un placebo. Deux de ces études ciblent spécifiquement les kératoses actiniques présentes sur le visage et le cuir chevelu dégarni. Leur traitement consiste en l'application du mébutate d'ingénol à 0,015 % pendant trois jours consécutifs. Les deux autres études portent sur le traitement des kératoses actiniques présentes sur le corps et les membres avec le mébutate d'ingénol à 0,05 % pendant deux jours consécutifs. Toutes incluent des adultes ayant de 4 à 8 lésions visibles, discrètes, non hyperkératosiques et non hypertrophiques situées dans une zone de traitement contigüe de 25 cm². La période d'observation totale est de 57 jours et le paramètre d'évaluation principal est le taux de résolution complète, soit la proportion de patients qui ne présentent aucune lésion lors de la visite d'évaluation finale. On a également mesuré le taux de résolution partielle (proportion de patients chez qui on constate la disparition de 75 % ou plus des lésions) et le pourcentage 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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).
--

réduction du nombre de lésions. Les principaux résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats de la publication de Lebwohl (2012)

Paramètres d'évaluation	Visage et cuir chevelu Gel topique à 0,015 % pour 3 jours		Corps et membres Gel topique à 0,05 % pour 2 jours	
	Mébutate d'ingénol n = 277	Placebo n = 270	Mébutate d'ingénol n = 226	Placebo n = 232
Taux de résolution complète ^a	42,2 % (p < 0,001)	3,7 %	34,1 % (p < 0,001)	4,7 %
Taux de résolution partielle ^b	63,9 % (p < 0,001)	7,4 %	49,1 % (p < 0,001)	6,9 %
Réduction du nombre de lésions (% médian)	83 %	0 %	75 %	0 %

a Proportion de patients ne présentant aucune lésion lors de la visite d'évaluation finale

b Proportion de patients présentant une réduction du nombre de lésions de 75 % ou plus à 57 jours

La satisfaction des patients à l'égard du traitement a aussi été évaluée à l'aide d'un questionnaire validé, rempli par les patients, le *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM); les résultats obtenus ont fait l'objet de présentations lors du congrès de l'American Academy of Dermatology en 2012. Ainsi, selon Berman (2012), le score de la dimension « satisfaction globale » de ce questionnaire est de 77,1 % pour les personnes ayant utilisé le mébutate d'ingénol pour le traitement de kératoses actiniques sur le visage ou le cuir chevelu comparativement à 38,8 % pour celles ayant utilisé le placebo. Pour le traitement des lésions sur le corps et les membres, les résultats d'Anderson (2012) abondent dans le même sens : le score de la dimension « satisfaction globale » est de 71,5 % pour les utilisateurs du mébutate d'ingénol et de 41,6 % chez ceux qui ont reçu le placebo.

En ce qui concerne l'innocuité, le mébutate d'ingénol se distingue du placebo par l'incidence cumulative et l'ampleur des réactions cutanées qu'il provoque. Cependant, il s'agit de manifestations de la réaction inflammatoire nécessaire à la destruction des cellules dysplasiques.

Les patients de l'étude de Lebwohl (2012) ayant obtenu une résolution complète de leurs lésions de kératose actinique lors de la dernière visite de suivi ont fait l'objet d'une période de suivi additionnelle. Lebwohl (2013) présente une analyse descriptive des observations réalisées après 12 mois de suivi supplémentaire. Ainsi, aucune nouvelle lésion n'est observée chez 46 % des patients ayant utilisé le mébutate d'ingénol pour le traitement de kératoses actiniques sur le visage ou le cuir chevelu alors que c'est le cas pour 44 % de ceux qui l'ont utilisé pour le traitement des lésions sur le corps et les membres.

Ces études comportent plusieurs limites :

- Le traitement comparateur est un placebo.
- Les caractéristiques de départ des sujets ne sont pas décrites.
- Considérant le petit nombre de kératoses actiniques requis pour l'évaluation et la zone de traitement restreinte, il est possible que certaines de ces personnes aient pu davantage bénéficier d'une séance de cryothérapie.

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'ampleur des réactions cutanées provoquées par le traitement avec le mébutate d'ingénol a pu compromettre le double insu de l'étude clinique.
- Une période d'évaluation plus longue est nécessaire à l'appréciation de la récurrence des kératoses actiniques, compte tenu de la chronicité de cette maladie.

Malgré les limites énoncées, les résultats de ces études démontrent que le mébutate d'ingénol est plus efficace que le placebo à réduire le nombre de lésions de kératose actinique non hyperkératosiques et non hypertrophiques, situées sur le visage, le cuir chevelu, le corps ou les membres.

Concernant l'indication reconnue pour le paiement demandée par le fabricant, les résultats de l'étude de Lebwohl (2012) ne permettent pas d'apprécier l'efficacité du mébutate d'ingénol en cas d'échec ou d'intolérance au fluorouracile. Il aurait pourtant été intéressant d'en connaître l'effet sur des kératoses actiniques récalcitrantes au traitement avec le fluorouracile.

. Ainsi, l'indication demandée par le fabricant n'est pas justifiée par des données cliniques.

En conclusion, les résultats des études cliniques contrôlées avec placebo démontrent que le mébutate d'ingénol permet d'éliminer les lésions de kératoses actiniques typiques visibles, discrètes, non hyperkératosiques et non hypertrophiques sur le visage, le cuir chevelu, le corps et les membres. Cependant, les données soumises ne permettent pas d'en apprécier l'efficacité pour le traitement de kératoses actiniques en cas d'échec ou d'intolérance au fluorouracile. Pour ces motifs, l'INESSS considère que la valeur thérapeutique du mébutate d'ingénol n'est pas démontrée.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Picato^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement des kératoses actiniques en cas d'échec ou d'intolérance au fluorouracile, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Anderson L, Melgaard A, Schneider G, et coll.** Two-day topical treatment with ingenol mebutate gel, 0.05% for actinic keratoses on the trunk and extremities: Analysis of data pooled from two trials. J Am Acad Dermatol 2012;66:AB159.
- **Berman B, Melgaard A, Marmur E, et coll.** Three-day topical treatment with ingenol mebutate gel, 0.015% for actinic keratoses on the face and scalp: analysis of data pooled from two trials. J Am Acad Dermatol 2012;66:AB3.
- **Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, et coll.** Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. N Engl J Med 2012 ;366(11):1010-9.
- **Lebwohl M, Shumack S, Stein Gold L, et coll.** Long-term Follow-up Study of Ingenol Mebutate Gel for the Treatment of Actinic Keratoses. JAMA Dermatol 2013;149(6):666-70.

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).

TRAJENTA^{MC} – Diabète de type 2

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Trajenta

Dénomination commune : Linagliptine

Fabricant : Bo. Ing.

Forme : Comprimé

Teneur : 5 mg

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La linagliptine 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 l'équilibre glycémique chez les patients adultes atteints de diabète de type 2.

Monothérapie

- De concert avec un régime alimentaire et l'exercice chez les patients pour lesquels la metformine est inappropriée en raison de contre-indications ou d'une intolérance.

Traitement d'association

- En association avec la metformine lorsqu'un régime alimentaire, l'exercice et la metformine seule ne procurent pas un équilibre glycémique adéquat.
- En association avec une sulfonylurée, lorsqu'un régime alimentaire, l'exercice et une sulfonylurée seule ne procurent pas un équilibre glycémique adéquat.
- En association avec la metformine et une sulfonylurée, lorsqu'un régime alimentaire, l'exercice, la metformine et une sulfonylurée ne procurent pas un équilibre glycémique adéquat. »

Actuellement, la linagliptine est inscrite à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments en monothérapie et en association avec la metformine à certaines conditions. Deux autres inhibiteurs de la DPP-4, la sitagliptine (Januvia^{MC}) et la saxagliptine (Onglyza^{MC}), sont également inscrits à cette section pour le traitement des personnes atteintes de diabète de type 2. Cependant, seule la saxagliptine possède l'indication reconnue considérée dans les présents travaux, soit l'usage en association avec une sulfonylurée lorsque la metformine est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace. Il s'agit de la première évaluation de Trajenta^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour cette indication.

BREF HISTORIQUE

Février 2012 Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

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

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

Aux fins de l'évaluation de la valeur thérapeutique, l'étude de Lewin (2012), un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, a été retenue. Cet essai compare l'efficacité et l'innocuité de 5 mg par jour de linagliptine à celles d'un placebo chez 345 adultes atteints de diabète de type 2 mal contrôlés avec la prise d'une sulfonylurée. Au départ, les patients reçoivent au moins 50 % de la dose maximale d'une sulfonylurée ou la dose maximale tolérée, et ce, depuis au moins dix semaines. Sauf pour des raisons d'innocuité, aucun changement de la dose de la sulfonylurée ne peut être effectué durant l'étude. L'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) moyenne à l'inclusion est de 8,6 %. Après 18 semaines de traitement, les principaux résultats sont les suivants :

- L'HbA_{1c} diminue de 0,54 % chez les patients traités avec la linagliptine alors qu'elle diminue de 0,07 % chez ceux recevant un placebo, pour une différence de -0,47 % (IC95 % : -0,70 % à -0,24 %).
- La proportion de patients qui atteignent une HbA_{1c} inférieure à 7 % est de 15,2 % pour le groupe linagliptine comparativement à 3,7 % pour le groupe placebo, ce qui se traduit par un rapport de cotes de 6,5 (IC95 % : 1,7 à 24,8).
- Le pourcentage de patients qui présentent une hypoglycémie est similaire dans les deux groupes, soit 5,6 % pour le groupe linagliptine et 4,8 % pour le groupe placebo.
- La linagliptine entraîne un faible gain pondéral (+0,43 kg) alors que le placebo est associé à un poids plutôt stable (-0,01 kg), sans toutefois constituer une différence statistiquement significative.
- Parmi les autres effets indésirables rapportés, l'incidence de nasopharyngites et celle d'infections urinaires sont plus élevées au sein du groupe linagliptine.

Cette étude est jugée de faible qualité méthodologique. Tout d'abord, l'identité des sulfonylurées et la dose moyenne utilisée dans chaque groupe ne sont pas décrites, ce qui rend impossible l'évaluation de la comparabilité des deux groupes. La durée de l'étude est relativement courte comparativement à un suivi de 24 semaines souvent utilisé dans ce type d'évaluation. Un comparateur actif aurait été souhaitable plutôt que l'usage d'un placebo. La réduction de l'HbA_{1c} obtenue avec l'ajout de la linagliptine est de faible ampleur et la différence obtenue comparativement au placebo est en-deçà de celle anticipée lors du calcul de la puissance. De plus, cette réduction d'HbA_{1c} mène à une faible proportion de patients qui atteignent leur cible, soit une valeur inférieure à 7 %. Finalement, la proportion considérable de patients asiatiques et l'exclusion de certaines populations de patients, notamment les insuffisants rénaux et les patients ayant un indice de masse corporel supérieur à 40 kg/m², constituent une limite à la validité externe des résultats.

En conséquence, en raison de la faible qualité méthodologique de l'étude, l'INESSS ne reconnaît pas la valeur thérapeutique de la linagliptine en association avec une sulfonylurée lorsque la metformine est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace chez des patients atteints de diabète de type 2.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Trajenta^{MC} pour son usage en association avec une sulfonylurée chez les diabétiques de type 2, 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).

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Lewin AJ, Arvay L, Liu D, et coll.** Efficacy and tolerability of linagliptin added to a sulfonylurea regimen in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: an 18-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Ther 2012;34(9):1909-19.

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).

YAZ PLUS^{MC} – Contraception

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Yaz Plus

Dénomination commune : Éthinylestradiol/drospirénone/lévoméfolate calcique lévoméfolate calcique

Fabricant : Bayer

Forme : Comprimé

Teneur : 0,020 mg - 3 mg - 0,451 mg (24 co.) / 0,451 mg (4 co.)

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Yaz Plus^{MC} est un contraceptif oral monophasique comprenant 0,02 mg d'éthinylestradiol et 3 mg de drospirénone combinés à 0,451 mg de lévoméfolate calcique. Le lévoméfolate calcique est une forme synthétique de folates dont 0,451 mg équivaut à 0,4 mg d'acide folique. Yaz Plus^{MC} est indiqué pour la prévention de la grossesse, le traitement de l'acné vulgaire modérée ainsi que l'amélioration du bilan en folates des femmes ayant opté pour une contraception orale. La supplémentation en folates au cours de la période périconceptionnelle est utilisée pour prévenir les anomalies de fermeture du tube neural (ATN) chez les nouveau-nés. Il s'agit du premier produit associant un contraceptif oral à une supplémentation en folates. Plusieurs contraceptifs oraux sont actuellement inscrits sur les listes de médicaments, y compris Yaz^{MC}. Il s'agit de la première évaluation de Yaz Plus^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, celles de Blode (2012) et de Bart (2012) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'essai de Blode 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 de Yaz Plus^{MC} par rapport à Yaz^{MC} ainsi qu'à un comprimé contenant 0,451 mg de lévoméfolate calcique, chez 40 volontaires âgées de 18 ans à 40 ans. Les principaux résultats de cette étude permettent de conclure que les composantes hormonales comprises dans Yaz Plus^{MC} sont bioéquivalentes à celles de Yaz^{MC}. Ils permettent aussi de reconnaître la bioéquivalence entre le lévoméfolate calcique compris dans Yaz Plus^{MC} et celui pris séparément.

L'étude de Bart est un essai multicentrique à répartition aléatoire, contrôlé avec un traitement actif en groupes parallèles et à double insu, réalisé chez des femmes en bonne santé âgées de 18 ans à 40 ans. Celui-ci évalue l'effet sur les concentrations de folates plasmatique et érythrocytaire d'un traitement par Yaz Plus^{MC} comparativement à celui de Yaz^{MC}. Les paramètres d'évaluation principaux sont les concentrations érythrocytaire et plasmatique de folates. Les principaux résultats montrent qu'à 24 semaines :

- la différence entre les deux traitements, en ce qui a trait à la variation des concentrations érythrocytaire et plasmatique de folates par rapport aux valeurs initiales, est statistiquement significative selon les analyses *per protocole* et en intention de traiter ($p < 0,0001$);

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 concentration érythrocytaire en folates de toutes les femmes recevant Yaz Plus^{MC} a dépassé 906 nmol/l, seuil associé à un risque faible de survenue d'ATN.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. En revanche, les bénéfices de l'ajout de lévoméfolate calcique au contraceptif oral sur l'incidence des ATN n'y sont pas démontrés cliniquement. Toutefois, la conduite d'essais contrôlés destinés à évaluer cet avantage potentiel serait non éthique, car la documentation scientifique rapporte la corrélation positive entre la supplémentation en acide folique au cours de la période périconceptionnelle et la diminution du risque d'ATN chez les nouveau-nés (Blencowe, 2010).

Pertinence de la formulation

Ce contraceptif oral fortifié en folates a été développé afin d'améliorer le bilan des folates des femmes en âge de procréer ayant opté pour la contraception orale. La carence en folates au cours de la période périconceptionnelle est liée à un risque accru d'anomalies du tube neural (ATN) chez les nouveau-nés. La réduction des risques d'anomalies du tube neural est une priorité de santé publique au Canada. Depuis 1998, l'enrichissement en acide folique de la farine blanche, des pâtes alimentaires enrichies et de la semoule de maïs enrichie est obligatoire. De plus, les Lignes directrices sur la nutrition pendant la grossesse émises par Santé Canada encouragent toutes les femmes pouvant devenir enceintes à prendre chaque jour une multivitamine contenant 0,4 mg d'acide folique et à poursuivre la supplémentation tout au long de la grossesse.

Cependant, comme cité dans l'annexe intitulée « Le choix des médicaments » de la *Liste de médicaments* (RAMQ 2013), le choix de ces derniers s'appuie sur certains éléments à privilégier, notamment le suivant : « seules les préparations pharmaceutiques simples, c'est-à-dire ne renfermant qu'un seul principe actif, sont considérées pour inscription; toutefois, une association médicamenteuse peut être considérée pour inscription s'il est démontré qu'elle possède une plus grande valeur thérapeutique que chacun des ingrédients pris isolément ou qu'elle présente des avantages thérapeutiques particuliers ». La valeur thérapeutique du contraceptif oral et de la supplémentation en folates pris isolément est reconnue par l'INESSS; en revanche, les bénéfices liés à l'usage de Yaz Plus^{MC} en termes de réduction de l'incidence d'ATN demeurent difficiles à estimer car la contraception constitue son objectif thérapeutique principal. Cette association ne se substitue pas non plus à la supplémentation multivitaminique en période périconceptionnelle. En somme, aucune donnée ne permet d'attribuer à Yaz Plus^{MC} une valeur thérapeutique accrue par rapport à l'administration des deux produits administrés isolément.

C'est pourquoi l'INESSS est d'avis que Yaz Plus^{MC} ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Yaz Plus^{MC} sur les listes de médicaments car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bart S, Marr J, Diefenbach K, et coll.** Folate status and homocysteine levels during a 24-week oral administration of a folate-containing oral contraceptive: a randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group, US-based multicenter study. *Contraception* 2012;85(1):42-50.

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).

- **Blencowe H, Cousens S, Modell B, et coll.** Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *International Journal of Epidemiology* 2010;39 Suppl 1:i110-i21.
- **Blode H, Klipping C, Richard F, et coll.** Bioequivalence study of an oral contraceptive containing ethinylestradiol/drospirenone/levomefolate calcium relative to ethinylestradiol/drospirenone and to levomefolate calcium alone. *Contraception* 2012; 85(2):177-84.
- **Régie de l'assurance maladie du Québec**, Liste de médicaments, Édition 44, Juillet 2013. [En ligne. Page consultée le 31 juillet 2013] : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/medicaments/liste-medicaments.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).

4.2 RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS

ALOXI^{MC} – Prévention des nausées et des vomissements liés à la chimiothérapie (I.V.) **OCTOBRE 2013**

Marque de commerce : Aloxi
Dénomination commune : Palonosétron
Fabricant : Eisai
Forme : Solution pour injection intraveineuse
Teneur : 0,05 mg/ml

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le palonosétron est un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT₃. L'usage de la solution pour injection intraveineuse de palonosétron est indiqué pour « la prévention des nausées et des vomissements aigus et retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse modérément émétogène » ainsi que pour « la prévention des nausées et des vomissements aigus associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétogène, y compris la cisplatine à forte dose ». D'autres médicaments utilisés pour cette indication et administrés par voie intraveineuse sont actuellement inscrits sur la *Liste de médicaments – Établissements* : des médicaments de la même classe thérapeutique, le granisétron (versions génériques) et l'ondansétron (versions génériques) ainsi qu'un antagoniste de la neurokinine 1, soit le fosaprépitan (Emend IV^{MC}). Le palonosétron est aussi commercialisé sous forme de capsule et cette formulation fait également l'objet d'une recommandation dans le cadre de cette mise à jour des listes. 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 révision à la suite du refus d'inscrire la solution pour injection intraveineuse d'Aloxi^{MC} sur la *Liste de médicaments – Établissements*. Cette réévaluation est justifiée par une baisse de prix.

BREF HISTORIQUE

Février 2013 Avis de refus

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de la solution pour injection intraveineuse de palonosétron a été reconnue lors de l'évaluation précédente. Les résultats d'études cliniques de non-infériorité contrôlées avec différents antagonistes des récepteurs 5-HT₃ démontrent que le palonosétron est aussi efficace que ces derniers pour la prévention des nausées et des vomissements, aigus et retardés, consécutifs à l'administration d'une chimiothérapie modérément émétisante (Gralla 2003, Eisenberg 2003, Tian 2011) ou hautement émétisante (Aapro 2006). Par ailleurs, les résultats de ces études indiquent qu'il est bien toléré, ce que confirment les résultats des essais d'Aapro (2010) et d'Herrington (2008) qui évaluent le palonosétron lorsqu'il est associé à d'autres médicaments nécessaires à la composition d'un traitement antiémétique optimal.

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).

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 de la formulation injectable de palonosétron est toujours favorable.

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

En raison de la baisse du prix de la solution pour injection intraveineuse de palonosétron, le coût d'un traitement, à raison de 0,25 mg la première journée d'une chimiothérapie modérément ou hautement émétisante, est maintenant de [REDACTED] par cycle. Cependant, il demeure supérieur à celui de la version générique des autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃ administrés par voie intraveineuse, soit le granisétron et l'ondansétron (environ 2 \$ par cycle chacun).

Du point de vue pharmacoéconomique, les deux analyses soumises lors de l'évaluation précédente ont été mises à jour, notamment afin de refléter la diminution du prix du palonosétron. L'étude coût-utilité n'est pas retenue car l'INESSS est toujours d'avis que l'efficacité antiémétique du palonosétron est comparable à celle des autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃, et ce, peu importe le potentiel émétique de la chimiothérapie. Quant à l'analyse de minimisation des coûts fondée sur l'hypothèse d'une efficacité thérapeutique équivalente, elle permet au fabricant de conclure que le coût du traitement avec la solution pour injection intraveineuse de palonosétron se situe [REDACTED] des traitements antiémétiques prophylactiques intraveineux, tant pour les chimiothérapies modérément que hautement émétisantes.

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 la solution pour injection intraveineuse de palonosétron aux traitements antiémétiques prophylactiques intraveineux pour la prévention des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie

	Fabricant	INESSS ^a
CHIMIOTHÉRAPIE MODÉRÉMENT ÉMÉTISANTE		
Fosaprépitant	91 \$ à 110 \$ ^b	s.o.
Granisétron	2 \$ à 38 \$ ^c	2 \$
Ondansétron	28 \$ ^d	2 \$
Palonosétron	■ \$	■ \$
CHIMIOTHÉRAPIE HAUTEMENT ÉMÉTISANTE		
Fosaprépitant	186 \$ ^e	s.o.
Granisétron	2 \$	2 \$
Ondansétron	33 \$ ^d	2 \$
Palonosétron	■ \$	■ \$

- a Les coûts retenus sont exclusivement ceux des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ administrés au jour 1 du cycle de chimiothérapie. Ils sont établis selon la moyenne des prix du regroupement d'achats des établissements de santé des régions de Québec et de Montréal (novembre 2012) ou selon le prix soumis par le fabricant.
- b Les coûts de traitement correspondent à celui du fosaprépitant administré en monothérapie (91 \$) et à celui de la trithérapie (110 \$), constituée du fosaprépitant ainsi que de la formulation orale de dexaméthasone et d'ondansétron, au jour 1 du cycle de chimiothérapie. Le coût des services professionnels du pharmacien pour une ordonnance est considéré dans le coût de la trithérapie.
- c Les coûts de traitement correspondent à celui avec la formulation intraveineuse de granisétron au jour 1 du cycle de chimiothérapie (2 \$) et à celui d'un tel traitement suivi d'une prise orale de 2 comprimés (38 \$).
- d Le coût de traitement correspond à celui de l'administration de la formulation intraveineuse d'ondansétron au jour 1 du cycle de chimiothérapie, suivie d'une prise orale de 5 comprimés (modérément émétisante) ou de 6 comprimés (hautement émétisante).
- e Le coût de traitement correspond à celui de la trithérapie constituée de la formulation injectable d'ondansétron et du fosaprépitant administrés au jour 1 et de la dexaméthasone donnée aux jours 1 à 3. Le coût des services professionnels du pharmacien pour une ordonnance est considéré.

s.o. Sans objet

L'étude de minimisation des coûts est jugée pertinente. En effet, comme il est mentionné précédemment, l'INESSS reconnaît que l'efficacité antiémétique et l'innocuité du palonosétron sont semblables à celles des autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃. Toutefois, trois éléments de l'analyse de l'INESSS diffèrent de celle du fabricant :

- Les comparateurs jugés pertinents pour la chimiothérapie modérément émétisante sont le granisétron et l'ondansétron, tous deux administrés en concomitance avec la dexaméthasone. Pour ce qui est de la chimiothérapie hautement émétisante, la comparaison est plutôt réalisée contre la trithérapie constituée du fosaprépitant et de la dexaméthasone, en association avec le granisétron ou l'ondansétron. Toutefois, le coût des antiémétiques administrés en concomitance n'est pas considéré dans le calcul du coût de traitement puisqu'il s'équivaut entre les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (incluant le palonosétron).
- Les posologies utilisées aux fins de la comparaison sont celles recommandées par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO 2012).
- Les coûts retenus sont ceux de la formulation intraveineuse des antagonistes des récepteurs 5-HT₃, administrés la première journée d'une chimiothérapie.

Finalement, la comparaison révèle que le coût de traitement avec le palonosétron est supérieur à celui des autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃, peu importe le potentiel émétisant de la chimiothérapie. Ainsi, la solution pour injection intraveineuse de palonosétron ne satisfait 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).

aux critères économique et pharmacoéconomique pour la prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie.

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)

Outre les considérations et les éléments d'information présentés précédemment, aucun autre point n'a été retenu.

RECOMMANDATION

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

- La valeur thérapeutique de la solution pour injection intraveineuse d'Aloxi^{MC} est reconnue. Les résultats d'études cliniques de non-infériorité, contrôlées avec différents antagonistes des récepteurs 5-HT₃, démontrent qu'il est bien toléré et aussi efficace que ces derniers pour la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés consécutifs à l'administration d'une chimiothérapie modérément ou hautement émétisante.
- L'analyse de minimisation des coûts montre que le coût d'un traitement antiémétique par cycle de chimiothérapie modérément ou hautement émétisante est plus élevé avec le palonosétron qu'avec les autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃.

En conséquence, en tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire la solution pour injection intraveineuse Aloxi^{MC} sur la *Liste de médicaments – Établissements*.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Aapro M, Fabi A, Nole F, et coll.** Double-blind, randomised, controlled study of the efficacy and tolerability of palonosetron plus dexamethasone for 1 day with or without dexamethasone on days 2 and 3 in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy. *Ann of Oncol* 2010;21(5):1083-8.
- **Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, et coll.** A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17(9):441-9.
- **Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO).** Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte. Octobre 2012. [En ligne. Page consultée le 27 mai 2013]. http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/prob_sante/cancer/download.php?f=1808f77dc8bb79a41e62487574a65b97.
- **Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, et coll.** Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial vs dolasetron. *Cancer* 2003;98(11):2473-82.
- **Gralla R, Lichinitser M, Van der Vegt S, et coll.** Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003;14(10):1570-7.
- **Herrington JD, Jaskiewicz AD, Song J.** Randomized, placebo-controlled, pilot study evaluating aprepitant single dose plus palonosetron and dexamethasone for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2008;112(9):2080-7.

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).

- **Tian W, Wang Z, Zhou J, et coll.** Randomized, double-blind, crossover study of palonosetron compared with granisetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in a Chinese population. *Med Oncol* 2011;28(1):71–8.

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).

BYSTOLIC^{MC} – Hypertension artérielle (HTA)

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Bystolic

Dénomination commune : Nébivolol (chlorhydrate de)

Fabricant : Forest Lab

Forme : Comprimé

Teneurs : 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le nébivolol est un bêta-bloquant sélectif des récepteurs bêta1-adrénrgiques. En plus des mécanismes antihypertenseurs usuels de cette classe, le nébivolol a aussi des propriétés vasodilatatrices en raison de sa capacité à accroître la libération de monoxyde d'azote par les cellules endothéliales vasculaires. Il est indiqué « pour le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée ». Onze autres bêta-bloquants sont déjà inscrits sur les listes de médicaments. Il s'agit de la première évaluation de Bystolic^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, celles de Weiss (2011), de Czuriga (2003) et de Grassi (2003) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Comparaison avec un placebo

L'étude de Weiss regroupe les données de trois essais cliniques de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés avec un placebo, incluant un essai clinique mené exclusivement chez des patients de race noire. Les participants des trois études sont des adultes atteints d'hypertension essentielle qui présentent une tension artérielle (TA) diastolique de 95 mm Hg à 109 mm Hg. Les doses de nébivolol varient de 1,25 mg à 40 mg par jour. Le paramètre d'évaluation principal est la variation de la TA diastolique en position assise, en fin d'intervalle thérapeutique, à la semaine 12 comparativement aux valeurs initiales. L'analyse des résultats porte sur la population en intention de traiter, soit 2 016 patients. Puisque Santé Canada n'a approuvé que les doses quotidiennes de 2,5 mg à 20 mg, les données présentées dans le tableau suivant ne feront état que de ces dernières.

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 obtenus à la semaine 12 durant l'étude de Weiss (2011)

Mesure d'efficacité ^a	Placebo (n = 250)	Néбиволол 2,5 mg (n = 131)	Néбиволол 5 mg (n = 459)	Néбиволол 10 mg (n = 461)	Néбиволол 20 mg (n = 460)
TENSION ARTÉRIELLE (TA) (MM Hg)					
Valeur initiale moyenne	152/100	150/100	152/99	153/99	152/100
Variation moyenne de TA systolique par rapport aux valeurs initiales	-4,3	-7,1 (p = 0,005)	-10,2 (p < 0,001)	-10,7 (p < 0,001)	-12,4 (p < 0,001)
Variation moyenne de TA diastolique par rapport aux valeurs initiales	-5,0	-8,0 (p < 0,001)	-9,7 (p < 0,001)	-10,4 (p < 0,001)	-11,1 (p < 0,001)
FRÉQUENCE CARDIAQUE (BPM)^b					
Valeur initiale moyenne	72,9	73,5	73,1	71,9	73,2
Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales	-0,4	-4,4 (p < 0,001)	-6,0 (p < 0,001)	-6,4 (p < 0,001)	-8,2 (p < 0,001)

a Valeur p pour chacune des comparaisons avec le placebo

b Battements par minute

Les réductions différentielles de la TA observées avec les différentes doses quotidiennes de néбиволол sont toutes statistiquement et cliniquement significatives. De plus, les réductions de la TA obtenues sont proportionnelles à la dose, et ce, jusqu'à 20 mg par jour. Les réductions de la fréquence cardiaque obtenues, qui dépendent également de la dose, sont attendues compte tenu du mécanisme d'action des bêta-bloquants.

En ce qui concerne l'innocuité, 44,5 % des patients traités avec le néбиволол contre 38,5 % des patients recevant un placebo ont rapporté au moins un effet indésirable. Toutefois, cette différence n'est pas statistiquement significative. Les céphalées, la fatigue et les étourdissements sont plus souvent associés à l'emploi du néбиволол et leur fréquence dépend de la dose. Le risque de présenter ces effets indésirables devient plus important à partir d'une dose de 20 mg par jour. À l'exception de la fatigue, les effets indésirables habituellement associés à l'emploi des bêta-bloquants, tels que la bradycardie, la dysfonction érectile, la dépression et l'hypotension orthostatique, sont observés à une fréquence comparable dans le groupe néбиволол et le groupe placebo.

L'étude est de bonne qualité méthodologique. Puisqu'il s'agit d'une analyse qui regroupe les données de trois essais cliniques comparables, elle nous permet d'apprécier l'effet antihypertenseur du néбиволол chez un nombre plus élevé de patients que l'analyse des études prises individuellement. Les participants sont atteints d'hypertension essentielle légère ou modérée, cependant, comme c'est généralement le cas avec des études en hypertension, les nombreux critères d'exclusion constituent une limite à la validité externe de l'étude.

Comparaison avec d'autres bêta-bloquants

L'étude de Czuriga est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à simple insu qui compare l'efficacité et l'innocuité du néбиволол à celles du bisoprolol. Les participants sont atteints d'hypertension essentielle caractérisée par une TA diastolique de 95 mm Hg à 110 mm Hg. Une dose quotidienne de 5 mg est utilisée pour le néбиволол et son comparateur. Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients qui présentent une réponse au traitement à la semaine 12, définie comme étant l'atteinte d'une TA diastolique inférieure 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).

90 mm Hg ou d'une diminution d'au moins 10 mm Hg par rapport à la valeur initiale. Les principaux résultats obtenus chez les 273 participants sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats obtenus à la semaine 12 durant l'étude de Czuriga (2003)

Mesure d'efficacité	Néбиволол 5 mg (n = 138)	Bisoprolol 5 mg (n = 135)
TENSION ARTÉRIELLE (TA) (MM Hg)		
Valeur initiale moyenne	153/99	153/100
Variation moyenne de TA systolique par rapport aux valeurs initiales	-20,5 (p = 0,7434)	-20,0
Variation moyenne de TA diastolique par rapport aux valeurs initiales	-15,7 (p = 0,8230)	-16,0
Proportion de patients qui présentent une réponse au traitement ^a (%)	92 (n.s.)	89,6
FRÉQUENCE CARDIAQUE (BPM)^b		
Valeur initiale moyenne	74	74
Valeur moyenne à la semaine 12	68,7 (n.s.)	68,1

a Atteinte d'une TA diastolique inférieure à 90 mm Hg ou diminution d'au moins 10 mm Hg par rapport à la valeur initiale

b Battements par minute

n.s. Résultat non statistiquement significatif

Après 12 semaines de traitement, la réduction de la TA obtenue avec la prise d'une dose de 5 mg par jour de néбиволол est comparable à celle observée avec l'emploi de 5 mg par jour de bisoprolol. Les diminutions de la fréquence cardiaque sont également semblables entre les deux bêta-bloquants.

En ce qui concerne l'innocuité, la fréquence des effets indésirables est numériquement plus élevée avec l'utilisation du bisoprolol comparativement à l'utilisation du néбиволол, sans toutefois constituer une différence statistiquement significative.

Outre le devis à simple insu qui est une limite importante, l'étude a une méthodologie jugée acceptable. Le bisoprolol est un bon comparateur, toutefois, seule la dose de départ est étudiée, ce qui ne nous renseigne pas sur l'efficacité comparative des doses plus élevées. Encore une fois, comme c'est généralement le cas avec des études en hypertension, les nombreux critères d'exclusion constituent une limite à la validité externe des études.

L'étude de Grassi est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu qui utilise un autre bêta-bloquant comme comparateur, soit l'aténolol. Afin d'être admissibles, les patients hypertendus doivent présenter une TA diastolique de 95 mm Hg à 114 mm Hg. Le néбиволол est utilisé à raison de 5 mg par jour et l'aténolol, à raison de 100 mg par jour. L'ajout de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide est prévu à la huitième semaine si la TA est égale ou supérieure à 140/90 mm Hg ou si la réduction de la TA diastolique est égale ou inférieure à 10 mm Hg. Les données sont présentées selon l'analyse *per protocole* des 205 participants. Les principaux résultats indiquent que :

- La valeur initiale de la TA est de 157/100 mm Hg dans le groupe néбиволол et de 155/101 mm Hg dans le groupe aténolol.
- La réduction moyenne de la TA obtenue à la semaine 12 est de -19,1/-14,8 mm Hg pour le groupe néбиволол et de -18,2/-14,6 mm Hg pour le groupe aténolol.

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 proportion de 23 % des patients traités avec le nébivolol ont reçu l'hydrochlorothiazide à la semaine 8 comparativement à 20 % pour ceux traités avec l'aténolol.
- En début de traitement, soit jusqu'à la semaine 4, l'usage de l'aténolol entraîne une réduction moyenne de la fréquence cardiaque plus grande que l'emploi de nébivolol ($p < 0,001$). À partir de la semaine 8, les réductions de la fréquence cardiaque deviennent comparables entre les deux groupes de traitement.
- La fréquence des effets indésirables liés au médicament est plus élevée chez les patients traités avec l'aténolol comparativement à ceux qui ont reçu le nébivolol ($p = 0,0493$).

L'étude est de bonne qualité méthodologique. L'aténolol est utilisé à sa dose maximale recommandée. L'étude permet l'inclusion de certains patients atteints d'hypertension plus grave (TA diastolique de 110 mm Hg à 114 mm Hg), mais les valeurs moyennes initiales de la TA sont représentatives d'une population atteinte d'hypertension légère ou modérée. Les résultats à la semaine 8, c'est-à-dire avant l'ajout d'hydrochlorothiazide, ne sont rapportés que sous forme graphique. L'évaluation visuelle des courbes indique que les traitements ont produit des réductions de la TA d'ampleur semblable, ce qui n'est pas confirmé par des valeurs numériques précises et des analyses statistiques. De plus, le résultat à la semaine 12, qui indique des réductions comparables entre les deux bêta-bloquants, est difficilement interprétable compte tenu des proportions différentes de patients qui ont nécessité l'ajout d'un diurétique à la semaine 8.

Malgré leurs limites, les résultats des études comparant le nébivolol à l'aténolol et au bisoprolol permettent tout de même de conclure que l'effet antihypertenseur et l'innocuité du nébivolol semblent comparables à ceux des autres agents de la classe des bêta-bloquants.

En conclusion, les résultats des études analysées indiquent que le nébivolol est associé à des réductions de la TA supérieures à celles obtenues avec un placebo. De plus, le nébivolol semble aussi efficace que les autres bêta-bloquants, avec une innocuité comparable. L'INESSS est d'avis que le nébivolol satisfait donc au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des patients atteints d'hypertension essentielle légère ou modérée.

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

Le coût mensuel du traitement avec le nébivolol s'élève à 36 \$ peu importe la teneur administrée. Il est supérieur à celui des autres bêta-bloquants aux doses habituellement utilisées pour le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée (1 \$ à 31 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts basée sur l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité semblables à celles des traitements usuels de l'hypertension essentielle légère ou modérée. Ces derniers incluent les bêta-bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les bloquants des canaux calciques. L'analyse :

- porte sur un horizon temporel de 12 mois;
- s'appuie sur des données d'efficacité provenant notamment des diverses études cliniques ayant mené à la reconnaissance de la valeur thérapeutique du nébivolol;
- est réalisée selon une perspective d'un payeur public, dans laquelle sont considérés les coûts directs en médicaments et en visites de routine chez le médecin.

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 le nébivolol aux traitements usuels de l'hypertension essentielle légère ou modérée

	Coût différentiel par patient par année pour le nébivolol	
Comparateurs	Fabricant	INESSS ^a
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II	■ \$ à ■ \$	s.o.
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	■ \$ à ■ \$	s.o.
Bêta-bloquants	■ \$ à ■ \$	374 \$
Bloquants des canaux calciques	■ \$ à ■ \$	s.o.
Analyses de sensibilité déterministes	■ \$ à ■ \$	s.o.

a La différence de coût a été calculée avec le coût moyen pondéré obtenu selon les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2013, en relation avec le code diagnostique de l'hypertension essentielle.

s.o. Sans objet

Selon l'INESSS, une analyse de minimisation des coûts est adéquate sur la base d'une efficacité et d'une innocuité semblables entre le nébivolol et ses comparateurs. Toutefois, les bêta-bloquants indiqués pour le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée sont jugés comme étant les comparateurs les plus pertinents. Puisque le nombre de visites de routine chez le médecin est considéré comme étant équivalent entre les traitements, ce paramètre n'est pas retenu dans l'analyse. À partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2013, en relation avec le code diagnostique de l'hypertension essentielle, il ressort que le coût moyen pondéré mensuel des bêta-bloquants est de 5 \$ environ. Puisque le coût de traitement mensuel avec le nébivolol est supérieur (36 \$) et que cette différence n'est pas justifiée par des avantages cliniques, l'INESSS est d'avis que le produit 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)

Outre les considérations et les éléments d'information déjà présentés, aucun autre point n'a été retenu.

RECOMMANDATION

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

- Le nébivolol est associé à des réductions de la TA supérieures à celles obtenues avec un placebo.
- L'effet antihypertenseur et l'innocuité du nébivolol sont comparables à ceux des autres agents de la classe des bêta-bloquants.
- Le coût de traitement mensuel avec le nébivolol (36 \$) est supérieur à celui moyen pondéré des bêta-bloquants indiqués pour le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée (5 \$).

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Bystolic^{MC} sur les 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).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Czuriga I, Rieicansky I, Bodnar J, et coll.** Comparison of the New Cardioslective Beta-Blocker Nebivolol with Bisoprolol in Hypertension: The Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). Cardiovasc Drugs Ther 2003;17:257-63.
- **Grassi G, Trevano FQ, Facchini A, et coll.** Efficacy and Tolerability Profile of Nebivolol vs Atenolol in Mild-to-Moderate Essential Hypertension: Results of a Double-blind Randomized Multicentre Trial. Blood Press 2003;12(2):35-40.
- **Weiss RJ, Saunders E et Greathouse M.** Efficacy and tolerability of nebivolol in stage I-II hypertension: A pooled analysis of data from three randomized, placebo-controlled monotherapy trials. Clin Ther 2011;33(9):1150-61.

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).

CAMBIA^{MC} – Traitement aigu des migraines

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Cambia

Dénomination commune : Diclofénac (potassique)

Fabricant : Tribute

Forme : Poudre orale

Teneur : 50 mg

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Cambia^{MC} est une poudre pour solution orale qui contient du diclofénac potassique, un analgésique anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Cette molécule est offerte depuis de nombreuses années sous forme de comprimé (Voltaren Rapide^{MC} et versions génériques) et est inscrite à la section régulière des listes de médicaments. Cambia^{MC} est indiqué pour « le traitement ponctuel des crises migraineuses avec ou sans aura chez l'adulte âgé de 18 ans ou plus ». Il s'agit de la première évaluation de Cambia^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées pour évaluer la valeur thérapeutique de Cambia^{MC} pour le traitement ponctuel des crises migraineuses, les études de Lipton (2010) et de Diener (2005) sont retenues. Ce sont des essais cliniques multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu. Elles incluent des adultes souffrant depuis au moins un an de crises migraineuses avec ou sans aura, telles que définies par les critères de l'International Headache Society.

L'étude de Lipton rapporte les résultats du traitement d'une seule crise migraineuse à l'aide d'une dose de 50 mg de Cambia^{MC} ou d'un placebo. Les patients à l'étude ont chaque mois jusqu'à 6 épisodes de migraine et 10 épisodes de céphalée ou moins. L'utilisation d'un traitement prophylactique est autorisé en autant qu'il soit établi depuis plus de trois mois et à une dose stable. Les patients sont avisés d'utiliser les médicaments pour traiter une crise migraineuse d'intensité modérée ou grave en l'absence d'autre crise durant les 48 heures précédentes. De plus, ils ne doivent pas avoir consommé d'analgésique durant les 24 dernières heures. Après l'administration des médicaments et jusqu'à 24 heures plus tard, les sujets doivent remplir un journal décrivant l'intensité de la douleur ainsi que les symptômes ressentis. L'effet analgésique des traitements est mesuré à compter de 15 minutes ainsi qu'à 11 autres moments post-dose. L'objectif principal est évalué deux heures après la dose selon quatre critères : l'absence de douleur, de nausée, de photophobie ou de phonophobie. La douleur et les symptômes sont évalués sur une échelle de 0 (absence de douleur) à 3 (douleur grave). La durée totale de l'étude est de huit semaines et les patients sont revus une seule fois au cours des deux semaines suivant le traitement. Les principaux résultats de cette étude sont les suivants :

- Deux heures après l'administration des traitements, une plus grande proportion de sujets du groupe Cambia^{MC} rapportent ne pas avoir de douleur (25,1 % contre 10,1 %, $p < 0,001$), de nausée (64,7 % contre 52,7 %, $p = 0,002$), de photophobie (40,5 % contre

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

- 27,4 %, $p < 0,001$) ou de phonophobie (44,3 % contre 27,4 %, $p < 0,001$) comparativement au groupe placebo.
- Deux heures après la dose, la réponse au traitement, soit l'absence de douleur ou une douleur de faible intensité, est de 64,7 % pour le groupe Cambia^{MC} et de 41,6 % pour le groupe placebo. De plus, 33,2 % des sujets recevant Cambia^{MC} et 16,2 % des sujets recevant le placebo ont repris leurs activités habituelles.
 - Pour les sujets ayant rapporté ne plus avoir de douleur 2 heures après la dose, 19,0% de ceux recevant Cambia^{MC} et 7,2 % de ceux recevant le placebo n'ont pas eu d'autre épisode douloureux durant les 24 heures suivant l'administration des traitements.
 - Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec Cambia^{MC} sont de nature gastro-intestinale, mais globalement, on n'a pas constaté de différence significative, comparativement au placebo, quant à l'incidence des effets indésirables.

La méthodologie de cette étude est jugée adéquate. Bien que l'ampleur de la réponse soit modeste, les résultats de l'étude de Lipton démontrent que Cambia^{MC} est plus efficace que le placebo à produire une réduction significative de l'intensité de la douleur causée par une crise migraineuse.

Quant à l'essai de Diener, il s'agit d'une étude de non-infériorité en chassé-croisé qui implique le traitement de trois crises de migraine distinctes avec 50 mg de Cambia^{MC}, un comprimé de 50 mg de diclofénac potassique ou un placebo. Les patients à l'étude ont jusqu'à six épisodes de migraine par mois, mais pas de céphalées. L'utilisation d'une prophylaxie bien établie et à dose stable est permise. Afin de préserver le double-insu, on remet aux sujets trois ensembles de médicaments, chacun constitué d'un sachet et d'un comprimé. Les médicaments doivent être pris dès que le patient est convaincu d'éprouver des symptômes de migraine. L'intensité de la douleur est évaluée avant l'administration des traitements, ainsi qu'à plusieurs moments post-dose, sur une échelle de 0 (absence de douleur) à 3 (douleur grave) et sur une échelle visuelle analogue. Ces informations, de même que l'incidence de symptômes associés aux migraines, sont colligées par les patients tout au long de la période d'observation de huit heures. On note également, le cas échéant, la récurrence des symptômes de migraine jusqu'à 48 heures après la dose.

Le paramètre d'évaluation principal est l'absence de douleur 2 heures après la dose, soit un score de 0 sur l'échelle de 4 points. Pour la comparaison avec le comprimé de diclofénac potassique, le critère de non-infériorité qui s'applique sur le paramètre principal est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) est supérieure à -10 % pour la différence d'efficacité entre les traitements. Quant à la comparaison avec le placebo, elle fait l'objet d'une analyse de supériorité. Les patients sont revus toutes les quatre semaines et il est prévu que leur participation se limite à deux mois. Les principaux résultats de cette étude 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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principaux résultats de l'étude de Diener (2005)

Paramètres d'évaluation ^a	Cambia ^{MC} n = 291	Diclofénac co. n = 298	Placebo n = 299
RÉSULTATS APRÈS 2 HEURES			
Proportion de sujets sans douleur ^b	24,7 % ^{d,e}	18,5 % ^d	11,7 %
Proportion de sujets sans symptôme de migraine ^c	41,9 % ^d	40,5 % ^d	29,6 %
Proportion de répondants ^f	46,0 % ^d	41,6 % ^d	24,1 %
Proportion de sujets alités	7,6 %	15,2 %	20,8 %
RÉSULTATS APRÈS 24 HEURES : RÉPONSE SOUTENUE, SANS RÉCURRENCE, NI ANALGÉSIQUE			
Proportion de sujets sans douleur	22,3 % ^{d,e}	15,1 % ^d	9,4 %
Proportion de répondants	36,8 % ^{d,e}	30,9 % ^d	18,4 %

- a Analyse statistique portant sur la population en intention de traiter (ITT) ainsi que sur la population prévue au protocole (PP). Les résultats d'efficacité des traitements sont comparés entre eux.
- b Paramètre d'évaluation principal; la douleur est évaluée sur une échelle de 0 (absence) à 3 (grave).
- c Les symptômes de migraine (nausée, photophobie, phonophobie) sont évalués sur une échelle de 0 (absence) à 3 (grave).
- d Différence statistiquement significative par rapport au groupe placebo
- e Différence statistiquement significative par rapport au groupe diclofénac en comprimé
- f La réponse au traitement est définie par l'absence de douleur ou une douleur de faible intensité, 2 heures après la dose, chez les sujets qui avaient au départ une douleur d'intensité grave ou modérée.

Ainsi, les résultats portant sur la proportion de sujets n'ayant pas de douleur deux heures après la dose démontrent que Cambia^{MC} est supérieur au placebo, avec une différence de 12,9 % (IC95 % : 7,5 % à 18,3 %). Ces résultats confirment les conclusions de l'étude de Lipton. Toujours selon la proportion de sujets n'ayant pas de douleur deux heures après la dose, les résultats démontrent que Cambia^{MC} est non inférieur au comprimé de diclofénac potassique, avec une différence de 6,8 % (IC95 % : 0,7 % à 12,8 %). De l'avis des experts consultés, la différence d'efficacité observée entre les traitements actifs n'est pas significative d'un point de vue clinique. Par ailleurs, on observe de nombreux cas de prise d'analgésiques et de récurrence de la migraine. Ainsi, durant la période comprise entre 2 heures et 8 heures après la dose, les utilisateurs de Cambia^{MC}, du comprimé de diclofénac potassique et du placebo ont eu recours à un traitement analgésique d'appoint dans une proportion de 35 %, 36 % et 50 %, respectivement. Quant à la proportion de récurrence de la migraine, elle est de 16 %, 22 % et 21 %, respectivement pour les utilisateurs de Cambia^{MC}, du comprimé de diclofénac potassique et du placebo. Le délai médian avant le retour de la migraine est de 14 heures avec Cambia^{MC} ce qui correspond à un retard d'une heure environ par rapport à ces comparateurs. Cependant, Cambia^{MC} semble bien toléré et son profil d'effets indésirables est semblable à celui des comprimés de diclofénac potassique.

La méthodologie de cette étude est jugée adéquate. Il aurait cependant été intéressant d'évaluer l'effet de l'administration d'une deuxième dose de Cambia^{MC} dans les cas où la dose initiale est inefficace. En effet, il est de pratique courante chez les patients d'utiliser plusieurs doses d'analgésiques à l'occasion d'un épisode de migraine. Or, l'usage de Cambia^{MC} n'a été étudié que pour une seule dose par crise. Notons que les concentrations plasmatiques de diclofénac générées par la prise de Cambia^{MC} sont près de 50 % plus élevées que celles obtenues avec un comprimé de diclofénac potassique (Lipton).

Par ailleurs, l'INESSS est d'avis que les résultats d'efficacité de Cambia^{MC} n'ont pas été obtenus dans des conditions qui reflètent la pratique clinique actuelle. L'étude de Lipton a été réalisée

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 un contexte de crises migraineuses d'intensité modérée ou grave et c'était aussi le cas pour la majorité de la population de l'étude de Diener. Or, l'utilisation d'AINS est plutôt réservée pour le traitement de crises légères à modérées, alors que d'autres options, notamment les triptans, sont utilisées pour les crises migraineuses d'intensité modérée ou grave.

En conclusion, les résultats d'études cliniques démontrent que Cambia^{MC} est plus efficace que le placebo à produire une réduction significative de l'intensité de la douleur causée par une crise migraineuse. Par ailleurs, les résultats démontrent que Cambia^{MC} est non inférieur au comprimé de diclofénac potassique quant à la proportion d'utilisateurs ne rapportant plus de douleur deux heures après la dose. Cependant, Cambia^{MC} est d'efficacité modeste et les différences d'efficacité observées entre les traitements actifs ne sont pas jugées significatives d'un point de vue clinique. Néanmoins, la réduction de la douleur est associée à un retour aux activités habituelles. En conséquence, l'INESSS est d'avis que Cambia^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement ponctuel des crises migraineuses légères ou modérées.

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

Le coût de traitement quotidien avec un sachet de Cambia^{MC} est de 1,10 \$. Ce coût est supérieur à celui des AINS et de l'acétaminophène, dont les coûts sont compris entre 0,08 \$ et 0,63 \$. Le coût de traitement quotidien avec le comprimé de diclofénac varie de 0,20 \$ à 0,60 \$ selon le nombre de prises. Celui avec l'association acétaminophène/codéine varie de 0,78 \$ à 1,56 \$ selon le nombre de prises.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée évalue le ratio coût-utilité différentiel entre Cambia^{MC} et les triptans pour le traitement de la migraine chez les adultes. De plus, une comparaison avec la dihydroergotamine est effectuée. Les conclusions de cette étude ne sont pas retenues par l'INESSS, puisqu'il juge que ces comparateurs sont inadéquats. Malgré la population étudiée, de l'avis d'experts, les AINS sont utilisés pour le traitement des crises légères à modérées, comme le serait Cambia^{MC}, alors que les triptans sont employés pour le traitement des crises modérées ou graves. Une analyse coût-utilité complémentaire comparant un sachet de Cambia^{MC} à un comprimé de diclofénac, sur la base des données de l'étude de Diener, a également été évaluée. Toutefois, leur efficacité et leur profil d'innocuité étant jugés équivalents, une analyse de minimisation des coûts est plutôt privilégiée.

Il ressort de l'analyse effectuée par l'INESSS que le comprimé de 50 mg de diclofénac est 5,5 fois moins coûteux que Cambia^{MC} pour des bénéfices cliniques jugés similaires. Puisque les autres AINS sont utilisés dans le traitement des migraines légères à modérées, il est pertinent de comparer un sachet de Cambia^{MC} avec ces options. Par contre, aucune étude comparative n'évalue leur efficacité relative. En l'absence de preuve que Cambia^{MC} est supérieur à ces produits, il est difficile de justifier son coût de traitement plus élevé. Pour l'ensemble de ces considérations, Cambia^{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)

Outre les considérations et éléments d'information présentés précédemment, aucun autre point n'a été retenu.

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

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

- Les résultats d'études cliniques démontrent que Cambia^{MC} est plus efficace que le placebo à produire une réduction significative de l'intensité de la douleur causée par une crise migraineuse.
- Les résultats démontrent également que Cambia^{MC} est non inférieur au comprimé de diclofénac potassique quant à la proportion d'utilisateurs ne rapportant plus de douleur deux heures après la dose.
- Cambia^{MC} est d'efficacité modeste et les différences d'efficacité observées entre les traitements actifs ne sont pas jugées significatives d'un point de vue clinique.
- La réduction de la douleur est associée à un retour aux activités habituelles.
- L'efficacité et le profil d'innocuité d'un sachet de Cambia^{MC} ont été jugés équivalents à ceux d'un comprimé de diclofénac pour un coût de traitement beaucoup plus élevé.
- Aucune étude comparative n'évalue l'efficacité relative entre Cambia^{MC} et les AINS. Ces derniers sont des comparateurs adéquats, puisqu'ils sont administrés dans le traitement des migraines légères à modérées tout comme Cambia^{MC}.
- En l'absence de preuve que Cambia^{MC} est supérieur à ces produits, il est difficile de justifier son coût de traitement généralement plus élevé.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Lipton RB, Grosberg B, Singer RP, et coll.** Efficacy and tolerability of a new powdered formulation of diclofenac potassium for oral solution for the acute treatment of migraine: Results from the International Migraine Pain Assessment Clinical Trial (IMPACT). *Cephalgia* 2010;30:1336-45.
- **Diener HC, Montagna P, Gacs G, et coll.** Efficacy and tolerability of diclofenac potassium sachets in migraine: a randomized, double-blind, cross-over study in comparison with diclofenac potassium tablets and placebo. *Cephalgia* 2005;26:537-47.

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).

DECAPEPTYL^{MC} – Procréation assistée

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Decapeptyl

Dénomination commune : Triptoréline (acétate de)

Fabricant : Ferring

Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue)

Teneur : 0,1 mg/ml (1 ml)

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La triptoréline est un agoniste synthétique de la gonadoréline (GnRH). Elle inhibe la sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) par l'hypophyse. Elle est indiquée « pour la régulation négative et la prévention des élévations prématurées des taux d'hormone lutéinisante (LH) chez les femmes qui se soumettent à une hyperstimulation ovarienne contrôlée par technologies de reproduction assistée (TRA) ». D'autres agonistes de la GnRH sont inscrits à la section régulière des listes de médicaments et sont déjà utilisés pour cette indication. Cependant, cet usage n'est pas approuvé par Santé Canada. Il s'agit de la buséréline (Suprefact^{MC}), du leuprolide (Lupron^{MC}) et de la nafaréline (Synarel^{MC}). Les antagonistes de la GnRH, tels le cétrorélix (Cetrotide^{MC}) et le ganirélix (Orgalutran^{MC}), inscrits à la section des médicaments d'exception, peuvent également être utilisés chez la femme dans le cadre d'une activité de procréation assistée. 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 révision à la suite du refus d'inscrire Decapeptyl^{MC} sur les listes de médicaments. Le fabricant demande que la triptoréline soit inscrite chez les femmes [REDACTED] et qui se soumettent à une activité de procréation assistée.

BREF HISTORIQUE

Février 2013 Avis de refus

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de la triptoréline a été reconnue pour un usage chez la femme dans le cadre d'une activité de procréation assistée. En effet, l'administration de la triptoréline lors d'un protocole de stimulation ovarienne permet l'obtention de grossesses à la suite d'une fécondation *in vitro*, de façon semblable aux autres agonistes de la GnRH (Wong 2001). La triptoréline a également une efficacité semblable à celle des antagonistes de la GnRH pour la stimulation ovarienne. Elle mène à des grossesses et des naissances, mais nécessite une durée d'administration plus longue, ce qui entraîne une augmentation de la dose totale de FSH requise. De plus, elle est associée à un risque plus élevé de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (European and Middle East Orgalutran Study Group 2001, Kolibianakis 2006).

Dans les présents travaux, un argumentaire basé sur deux revues de littérature non publiées s'ajoute à l'évaluation de la valeur thérapeutique. L'argumentaire a pour premier objectif de démontrer que les doses de FSH requises lors des protocoles de stimulation ovarienne utilisant

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

les agonistes de la GnRH, dont la triptoréline, sont semblables ou supérieures d'au plus 250 UI à celles employées avec les antagonistes. L'INESSS a reconnu que la durée d'administration des agonistes est plus longue que celle des antagonistes. En effet, au Québec, l'administration des agonistes de la GnRH s'effectue plus fréquemment lors de protocoles longs de 28 jours, tandis que les antagonistes s'administrent lors de protocoles courts, d'une durée moyenne de 6 jours. Par ailleurs, la durée de la stimulation à l'aide de la FSH lors de ces protocoles est généralement plus longue avec les agonistes qu'avec les antagonistes (différence de un à deux jours). Sur la base des études d'Al-Inany (2002) et de l'European and Middle East Orgalutran Study Group (2001) ainsi que de l'avis d'experts, l'INESSS retient que 300 UI de FSH supplémentaires sont requises avec les agonistes comparativement aux antagonistes lors d'une stimulation ovarienne.

Le second objectif de l'argumentaire est de démontrer que le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne avec les agonistes de la GnRH est semblable à celui observé avec les antagonistes lorsque les femmes atteintes de polykystose ovarienne sont exclues de la comparaison. Les résultats de l'étude d'Al-Inany (2011), montrent que :

- Les antagonistes de la GnRH réduisent l'incidence du syndrome d'hyperstimulation ovarienne de 57 % comparativement aux agonistes (rapport de cotes (RC) de 0,43, IC95 % : 0,33 à 0,57).
- Chez l'ensemble des femmes, une réduction du risque absolu (RRA) de 4 % est observée en faveur des antagonistes ($p < 0,00001$, *number needed to harm* (NNH) = 25).
- [REDACTED]

La présence d'ovaires polykystiques est connue comme étant un des facteurs de risque du syndrome d'hyperstimulation ovarienne lors des activités de procréation assistée. Les femmes jeunes, avec un faible indice de masse corporelle, qui présentent des antécédents de syndrome d'hyperstimulation ovarienne ou qui ont une réserve ovarienne importante sont également à risque de cette complication. De l'avis des experts consultés par l'INESSS, la supériorité des antagonistes à limiter les risques de cette complication est bien démontrée dans la documentation scientifique et résumée, entres autres, dans de récentes lignes directrices canadiennes de traitement (CFAS 2013). Ces dernières recommandent l'usage des antagonistes de la GnRH chez les femmes normo-ovulatoires et chez celles atteintes de polykystose ovarienne qui se soumettent à une activité de procréation assistée. Puisque la triptoréline est associée à un risque semblable à celui des autres agonistes de la GnRH quant à cette complication, [REDACTED]

[REDACTED] n'est pas une option retenue. En effet, les autres facteurs de risque cités précédemment devraient également être considérés avant d'utiliser la triptoréline.

En conclusion, l'INESSS demeure d'avis que l'usage des agonistes de la GnRH, dont la triptoréline, lors des protocoles de stimulation ovarienne, entraîne l'administration d'une dose totale de FSH plus importante et qu'il est associé à un risque plus élevé de syndrome d'hyperstimulation ovarienne comparativement aux antagonistes.

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

Le prix d'une seringue préremplie de triptoréline, dosée à 0,1 mg/ml, est de 12 \$. Le coût du traitement avec ce produit est de 120 \$ par cycle pour un protocole court (10 jours) et de 336 \$ pour un protocole long (28 jours). Pour un protocole long, son coût est inférieur à celui d'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).

traitement avec le leuprolide (568 \$) ou la nafaréline (567 \$), mais supérieur à celui d'un traitement avec la buséreléline, quelle que soit la forme utilisée, soit 104 \$ (injectable) et 139 \$ (vaporisateur nasal). Le coût de traitement avec la triptoréline est également moins élevé que le coût des traitements utilisant les antagonistes de la GnRH inscrits aux listes.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant présente une mise à jour de l'analyse de minimisation des coûts non publiée évaluée lors des travaux précédents. Selon une perspective du régime public d'assurance médicaments et un horizon temporel d'un cycle, cette analyse compare le coût d'usage de la triptoréline à celui des agonistes et des antagonistes de la GnRH administrés chez la femme lors d'une activité de procréation assistée. De plus, une comparaison avec le coût moyen pondéré de l'ensemble des analogues de la GnRH est effectuée. Le fabricant apporte deux modifications à son analyse :

- [REDACTED]
- Une utilisation additionnelle de FSH de 250 UI par cycle est considérée chez les femmes recevant des agonistes de la GnRH comparativement à celles employant des antagonistes.

Analyse de minimisation des coûts comparant la triptoréline aux agonistes et aux antagonistes de la GnRH

Médicament comparativement à la triptoréline	Fabricant		INESSS	
	Coût par cycle ^a	Différentiel de coût ^b par cycle	Coût par cycle ^c	Différentiel de coût ^b par cycle
AGONISTES DE LA GnRH				
Triptoréline injectable	[REDACTED] \$	--	325 \$	--
Buséreléline injectable	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	110 \$	s.o.
Buséreléline vaporisateur nasal	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	135 \$	
Leuprolide injectable	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	549 \$	
Nafaréline vaporisateur nasal	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	553 \$	
Coût moyen pondéré de tous les agonistes	s.o.	s.o.	125 \$ ^d	200 \$
ANTAGONISTES DE LA GnRH				
Cétrorélix injectable	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	s.o.	s.o.
Ganirelix injectable	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	s.o.	s.o.
COÛT MOYEN PONDÉRÉ DE TOUS LES ANALOGUES	[REDACTED] \$ ^d	[REDACTED] \$	s.o.	s.o.

a Pour les agonistes de la GnRH, une durée de traitement de 28 jours (protocoles longs) est retenue dans 95 % des cas et de 10 jours (protocoles courts) dans 5 % des cas. Pour les antagonistes de la GnRH, une durée de 5 jours est retenue. Le coût des seringues est ajouté à celui de la buséreléline injectable. Une dose additionnelle de FSH de 250 UI par cycle est considérée dans le coût des agonistes.

b Différentiel comparativement au coût de la triptoréline

c Pour les agonistes de la GnRH, les durées de traitement sont les mêmes que celles retenues par le fabricant. Les calculs sont différents pour le coût des seringues de la buséreléline injectable et pour la durée des protocoles avec les antagonistes (6 jours). Les coûts tiennent compte de la perte de médicament lorsque les formats ne sont pas complètement utilisés. Une dose additionnelle de FSH de 300 UI par cycle est considérée dans le coût des agonistes.

d Coût moyen obtenu selon une pondération basée sur les proportions de parts de marché des ordonnances de chaque produit du groupe comparateur

s.o. Sans objet

Le fabricant conclut que la triptoréline présente un coût de traitement par cycle [REDACTED] de [REDACTED] \$ comparativement au coût moyen pondéré de l'ensemble des analogues de la GnRH.

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'analyse de minimisation des coûts portant sur la comparaison avec l'ensemble des analogues de la GnRH ne sont toujours pas retenus, car les antagonistes sont utilisés différemment et présentent un profil d'innocuité favorable. Pour les raisons mentionnées à la section sur la valeur thérapeutique, restreindre l'usage de la triptoréline aux femmes qui ne sont pas atteintes de polykystose ovarienne n'est pas une option retenue.

Les conclusions, émises lors de l'évaluation antérieure, de l'analyse de minimisation des coûts comparant la triptoréline aux agonistes demeurent valables. Ainsi, selon les données de facturation de la RAMQ du 1^{er} août 2011 au 31 juillet 2012, la triptoréline présente un coût par cycle supérieur de 200 \$ par rapport au coût moyen pondéré des autres agonistes de la GnRH utilisés chez la femme lors d'une activité de procréation assistée.

Compte tenu que le profil d'effets indésirables des agonistes de la GnRH, dont la triptoréline, est moins favorable que celui des antagonistes, une analyse coût-conséquences entre la triptoréline et les antagonistes demeure pertinente et a été réalisée par l'INESSS. La revue des coûts et des conséquences permet de faire les constats suivants pour la comparaison de la triptoréline avec les antagonistes de la GnRH :

- L'équivalence d'efficacité en ce qui a trait au pourcentage de grossesses et de naissances entre la triptoréline et les antagonistes de la GnRH est reconnue (European and Middle East Orgalutran Study Group, Kolibianakis).
- Le coût de la triptoréline pour un cycle de traitement (325 \$) est inférieur au coût moyen pondéré des antagonistes administrés pendant 6 jours (555 \$), estimé à l'aide des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} août 2011 au 31 juillet 2012.
- Un usage additionnel de FSH de 300 UI par cycle (coût moyen pondéré = 236 \$) a été considéré par l'INESSS dans le coût de traitement avec des agonistes de la GnRH. Ainsi, le coût d'un cycle est plus élevé avec le protocole utilisant la triptoréline (6 \$) qu'avec le protocole utilisant le cétrorélix ou le ganirélix.
- Le profil d'effets indésirables est en faveur des antagonistes de la GnRH au regard du risque de développer un syndrome d'hyperstimulation ovarienne, ce qui permet d'éviter les coûts d'hospitalisation liés à cette condition.

En somme, le coût d'un traitement avec la triptoréline est plus élevé que celui estimé avec les agonistes de la GnRH pour une efficacité semblable en ce qui a trait aux grossesses. Comparativement aux antagonistes de la GnRH, la triptoréline a un coût de traitement par cycle légèrement plus élevé pour une efficacité semblable, combiné à un profil d'effets indésirables moins favorable. En conséquence, l'INESSS est d'avis que Decapeptyl^{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 triptoréline, offerte en seringue préremplie, offre certains avantages, dont une facilité d'usage, une réduction du risque d'erreurs comparativement à d'autres analogues de la GnRH ainsi qu'une réduction du temps de counseling dans les cliniques d'infertilité. Toutefois, l'INESSS juge que ces éléments ont un poids insuffisant pour justifier le coût plus élevé du traitement avec la triptoréline comparativement aux autres options disponibles.

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

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

- L'usage de la triptoréline lors d'un protocole de stimulation ovarienne permet l'obtention de grossesses à la suite d'une fécondation *in vitro*, de façon semblable aux autres agonistes de la GnRH. Cependant, son coût de traitement est plus élevé.
- La triptoréline a une efficacité semblable à celles des antagonistes de la GnRH pour la stimulation ovarienne. Elle mène à des grossesses et des naissances, mais nécessite une durée plus longue d'administration et est associée à un risque plus élevé de syndrome d'hyperstimulation ovarienne. L'usage additionnel de FSH entraîne un coût de traitement par cycle avec la triptoréline plus élevé que celui des antagonistes.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Al-Inany H, Aboulghar M.** GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. Hum Reprod 2002;17(4):874-85.
- **Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, et coll.** Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (5):CD001750. doi: 10.1002/14651858.CD001750.pub3. Review.
- **Canadian Fertility & Andrology Society.** Ovarian hyperstimulation syndrome: diagnosis, prevention and manager. 2013 [En ligne. Page consultée le 25 avril 2013]: http://www.cfas.ca/index.php?option=com_content&view=article&id=684&Itemid=524
- **European and Middle East Orgalutran Study Group.** Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. Hum Reprod 2001;16(4):644-51.
- **Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, et coll.** Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2006;12(6):651-71.
- **Wong JM, Forrest KA, Snabes MC, et coll.** Efficacy of nafarelin in assisted reproductive technologies: a meta-analysis. Hum Reprod Update 2001;7(1):92-101.

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).

DIFICID^{MC} – Infection à *Clostridium difficile*

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Difacid

Dénomination commune : Fidaxomicine

Fabricant : Optimer

Forme : Comprimé

Teneur : 200 mg

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Difacid^{MC} est le premier médicament d'une nouvelle classe d'agents antibactériens appelés macrocycliques. Il est indiqué « chez les adultes pour le traitement d'une infection par *Clostridium difficile* ». Deux antibiotiques inscrits sur les listes de médicaments sont utilisés par voie orale pour traiter cette infection : la vancomycine pour les cas graves ou les récives et le métronidazole (version générique) pour les cas moins graves, bien que ce dernier ne soit pas homologué par Santé Canada pour cette indication. 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 révision à la suite du refus d'inscrire Difacid^{MC} sur les listes de médicaments. Dans le but de cibler une population pour laquelle le médicament serait plus efficient, le fabricant demande que la fidaxomicine soit inscrite pour le traitement initial de l'infection à *Clostridium difficile* (*C. difficile*) chez les personnes qui reçoivent des antibiotiques en concomitance et chez celles atteintes d'un cancer.

BREF HISTORIQUE

Février 2013 Avis de refus

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de la fidaxomicine a été reconnue pour le traitement de l'infection à *C. difficile*. Les données provenant des études de Cornely (avril 2012) et de Louie (2011) démontrent que la fidaxomicine 200 mg administrée deux fois par jour est non inférieure à la vancomycine 125 mg administrée quatre fois par jour, quant à la guérison clinique de l'infection à *C. difficile*. Par ailleurs, les résultats démontrent que le risque de récives de l'infection est moindre lorsque la fidaxomicine est utilisée comparativement à la vancomycine. Toutefois, une analyse de sous-groupe montre que ce bénéfice est observé seulement chez les personnes porteuses de souches non-NAP1/B1/027. Chez celles porteuses de la souche virulente NAP1/B1/027, l'effet de la fidaxomicine est semblable à celui de la vancomycine quant au risque de récives de l'infection. Or, cette souche est dominante au Québec. En effet, en 2011, l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a révélé que près de 56 % des infections à *C. difficile* étaient causées par la souche NAP1/B1/027. Ainsi, considérant que 33 % et 38 % des patients sont infectés par cette souche dans les études de Cornely (avril 2012) et de Louie (2011) respectivement, l'ampleur des bénéfices obtenus sur le risque de récives est difficile à quantifier dans un contexte québécois. En effet, les données disponibles laissent présumer que la fidaxomicine pourrait entraîner des bénéfices moindres que ceux observés dans les études pour cet objectif.

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

Dans les présents travaux, les analyses de sous-groupes de Mullane (2011) et de Cornely (juillet 2013) s'ajoutent à l'évaluation de la valeur thérapeutique. Par ailleurs, en ce qui a trait aux souches de *C. difficile* responsables des infections au Québec, un argumentaire est considéré.

Personnes qui reçoivent des antibiotiques en concomitance

L'analyse *a posteriori* de Mullane est réalisée à partir des données jumelées provenant des études de Cornely (avril 2012) et de Louie (2011). Elle a pour but, entre autres, de comparer l'efficacité de la fidaxomicine à celle de la vancomycine quant à la guérison clinique et complète de l'infection à *C. difficile* chez 999 sujets qui ont également reçu d'autres antibiotiques (n = 275) ou non pendant le traitement de cette infection ou lors des 4 semaines de suivi. Les antibiotiques concomitants étaient administrés pour le traitement d'infections sous-jacentes. Les données obtenues chez 794 patients ont été considérées pour l'évaluation du risque de récurrences de l'infection. Les principaux résultats obtenus, selon l'analyse *per protocole*, sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats de l'analyse de Mullane (2011)

Paramètres d'évaluation	Fidaxomicine	Vancomycine	Différence entre les traitements (IC95 %) ^a ou valeur p
Guérison clinique de l'infection à <i>C. difficile</i>			
Chez les personnes qui reçoivent d'autres antibiotiques pendant le traitement	90 % (n = 90)	79 % (n = 102)	11 % (0,2 à 20,3) p = 0,04
Chez les personnes qui ne reçoivent pas d'autre antibiotique pendant le traitement	92 % (n = 391)	93 % (n = 416)	-0,5 % (-4,1 à 3,2) p = 0,8
Récidives de l'infection à <i>C. difficile</i>			
Chez les personnes qui reçoivent d'autres antibiotiques pendant le traitement ou lors des 4 semaines de suivi	17 % (n = 89)	29 % (n = 96)	-12 % (-24 à -0,1) p = 0,05
Chez les personnes qui ne reçoivent pas d'autre antibiotique pendant le traitement ou lors des 4 semaines de suivi	12 % (n = 302)	23 % (n = 307)	-11 % (-17 à -5) p < 0,001
Guérison complète de l'infection à <i>C. difficile</i>			
Chez les personnes qui reçoivent d'autres antibiotiques pendant le traitement ou lors des 4 semaines de suivi	73 % (n = 132)	59 % (n = 143)	13 % (2,1 à 24,1) p = 0,02
Chez les personnes qui ne reçoivent pas d'autre antibiotique pendant le traitement ou lors des 4 semaines de suivi	81 % (n = 349)	69 % (n = 375)	12 % (5,4 à 17,9) p < 0,001

a Intervalle de confiance à 95 %

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).

Cette analyse de sous-groupes non prévue possède un niveau de preuve inférieur à celui des études principales. De l'avis d'experts, le pourcentage de patients qui ont reçu des antibiotiques en concomitance (environ 28 %) est représentatif de celui observé dans le contexte hospitalier au Québec. Cependant, la durée du traitement avec la vancomycine (10 jours) ne reflète pas tout à fait celle de la pratique québécoise. En effet, en clinique, la vancomycine est administrée normalement pendant 14 jours lors d'une primo-infection à *C. difficile* ainsi que lors d'une récurrence. De plus, chez les patients qui reçoivent des antibiotiques en concomitance, le traitement avec la vancomycine se prolonge pendant au moins 10 jours après l'arrêt des antibiotiques concomitants.

Les résultats de l'analyse montrent que l'usage de la fidaxomicine entraîne un pourcentage de guérison clinique supérieur à celui de la vancomycine chez les personnes atteintes d'une infection à *C. difficile* et qui reçoivent d'autres antibiotiques. Notons que le bénéfice obtenu avec la fidaxomicine sur cet objectif ne semble pas influencé par la prise d'antibiotiques concomitants contrairement à celui de la vancomycine. Par ailleurs, le risque de récurrences de l'infection est moindre lorsque la fidaxomicine est utilisée comparativement à la vancomycine, que ce soit chez les patients qui reçoivent des antibiotiques en concomitance ou chez ceux qui n'en reçoivent pas. Le pourcentage de guérison complète est également en faveur de la fidaxomicine chez ces populations. Ces bénéfices observés avec la fidaxomicine chez les patients qui reçoivent des antibiotiques en concomitance sont intéressants, mais la limite liée à la durée du traitement avec la vancomycine qui diffère de celle de la pratique clinique fait en sorte qu'on ne peut pas conclure. Des données d'efficacité additionnelles, obtenues dans un contexte de traitement représentatif de la pratique clinique et stratifiées en fonction des antécédents d'infection, de la gravité de l'infection et des souches de *C. difficile* en cause, permettraient de mieux apprécier les bénéfices de la fidaxomicine par rapport à la vancomycine chez cette population.

Personnes atteintes d'un cancer

L'analyse *a posteriori* de Cornely (juillet 2013) a également été réalisée à partir des données jumelées provenant des deux études principales (Cornely avril 2012 et Louie 2011). Son objectif est de comparer l'efficacité de la fidaxomicine à celle de la vancomycine quant à la guérison clinique, au maintien de la réponse et au risque de récurrences de l'infection à *C. difficile* chez 1 105 sujets atteints d'un cancer ($n = 183$) ou non. Les résultats de cette analyse, menée selon l'intention de traiter modifiée, montrent que chez les patients atteints d'un cancer :

- Le pourcentage de guérison clinique de l'infection à *C. difficile* est de 85 % chez les personnes recevant la fidaxomicine comparativement à 74 % chez celles recevant la vancomycine ($p = 0,07$).
- Le pourcentage de récurrences de l'infection à *C. difficile* est moindre lorsque la fidaxomicine est utilisée comparativement à la vancomycine (14 % contre 30 %, $p = 0,02$).
- Le pourcentage de réponse soutenue de l'infection à *C. difficile* est supérieur lorsque la fidaxomicine est utilisée comparativement à la vancomycine (74 % contre 52 %, $p = 0,003$).

Cette analyse de sous-groupes non prévue est de faible niveau de preuve, car elle porte notamment sur un petit nombre de sujets. En effet, seulement 17 % des sujets inclus dans les études étaient atteints d'un cancer. Le choix de cette sous-population est remis en question puisque la présence d'un cancer ou non n'a pas été considérée dans les caractéristiques de base des patients des études principales. Par ailleurs, aucune stratification n'a été effectuée 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).

la répartition aléatoire pour ce sous-groupe. Il s'agit donc de données exploratoires qui ne permettent pas de conclure quant à la supériorité de la fidaxomicine chez cette population.

Surveillance des souches de *C. difficile* responsables des infections au Québec

Le rapport annuel de l'INSPQ (2012) présente les données les plus précises et à jour concernant la surveillance provinciale des souches de *C. difficile*. Celles-ci proviennent de 59 établissements de soins de santé au Québec. Les experts consultés sont d'avis que le pourcentage actuel de près de 56 % des infections à *C. difficile* causées par la souche NAP1/B1/027 (pulsovars A et A2-5) n'est pas surestimé. Il pourrait même constituer une limite inférieure de la prévalence de cette souche. En effet, des mutations spontanées de la souche épidémique NAP1 sont couramment observées. Les variantes de cette souche sont difficiles à caractériser par les techniques d'analyse actuelles et elles sont répertoriées dans la catégorie des autres pulsovars (36 % des souches identifiées en 2011). Ainsi, un certain pourcentage de pulsovars apparentés devrait également être considéré parmi les souches virulentes. Par ailleurs, des données préliminaires non publiées montrent que la prévalence des souches NAP1/B1/027 demeurerait stable au cours de l'année. Notons également qu'il n'y a pas de donnée qui permet de connaître la prévalence des souches de *C. difficile* en milieu communautaire.

En conclusion, chez les patients qui reçoivent des antibiotiques en concomitance, des bénéfices cliniques intéressants sont observés avec la fidaxomicine comparativement à la vancomycine. Toutefois, la limite liée à la durée du traitement avec la vancomycine qui diffère de celle de la pratique clinique fait en sorte qu'on ne peut pas conclure. Des données d'efficacité additionnelles permettraient de mieux apprécier les bénéfices de la fidaxomicine par rapport à la vancomycine chez cette population. De plus, l'INESSS ne retient pas les données de l'analyse de sous-groupes chez les personnes atteintes d'un cancer en raison de son faible niveau de preuve.

Finalement, l'INESSS reconnaît toujours que l'efficacité de la fidaxomicine est non inférieure à celle de la vancomycine en ce qui a trait à la guérison clinique de l'infection à *C. difficile* pour un traitement de 10 jours. Quant au risque de récives, les données sont en faveur de l'usage de la fidaxomicine chez l'ensemble de la population étudiée. Cependant, l'ampleur des bénéfices obtenus sur cet objectif est difficile à quantifier dans un contexte québécois. Cela est dû à la limite de validité externe des études en lien avec la prédominance de la souche NAP1/B1/027 dans les infections au Québec (près de 56 % des infections en 2011). La prévalence de cette souche virulente au Québec pourrait même être sous-estimée.

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

Le coût d'un traitement de 10 jours avec la fidaxomicine est de 2 200 \$. Ce coût est supérieur à celui du métronidazole, qui est de 3,60 \$ pour la même durée de traitement. De plus, la fidaxomicine est plus coûteuse que la vancomycine, qu'elle soit utilisée en milieu hospitalier ou communautaire. En effet, selon la dose et pour un traitement de 14 jours, le coût de la vancomycine varie de 39 \$ à 153 \$ en milieu hospitalier (solution injectable buvable) et il est compris entre 290 \$ et 1 160 \$ en milieu communautaire (capsule).

Du point de vue pharmacoéconomique, la même étude soumise lors des travaux précédents est présentée par le fabricant. Selon un horizon temporel d'un an, les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels entre la fidaxomicine et la vancomycine sont estimés chez des adultes

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).

infectés par le *C. difficile* autant pour la perspective sociétale que pour celle d'un ministère de la santé. Les résultats pour les deux sous-groupes ciblés, soit les personnes qui reçoivent des antibiotiques en concomitance et celles atteintes d'un cancer, sont disponibles en analyse de sensibilité. Toutefois, ces résultats n'ont pas été retenus. En effet, chez les personnes qui reçoivent des antibiotiques en concomitance, les données cliniques ne permettent pas de conclure quant aux bénéfices de la fidaxomicine par rapport à la vancomycine en raison d'une limite de validité externe et chez celles atteintes d'un cancer, les données proviennent d'une analyse jugée de faible niveau de preuve.

Puisque les résultats des analyses de sous-groupes n'ont pas été retenus par l'INESSS, ceux associés à l'ensemble de la population des études demeurent ceux considérés dans le modèle. En conclusion, selon l'INESSS, la valeur des ratios coût-utilité comparativement à la vancomycine est jugée trop élevée. Il aurait été également intéressant de quantifier les ratios coût-utilité différentiels entre la fidaxomicine et le métronidazole, qui constitue une option utilisée fréquemment pour les infections légères ou modérées. Ainsi, la fidaxomicine 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)

Outre les considérations et éléments d'information présentés précédemment ou dans l'avis précédent (février 2013), aucun autre point n'a été retenu.

RECOMMANDATION

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

- La valeur thérapeutique de la fidaxomicine a été reconnue pour le traitement de l'infection à *C. difficile*. Cependant, l'ampleur des bénéfices obtenus avec la fidaxomicine par rapport à la vancomycine sur le risque de récurrences est difficile à quantifier dans un contexte québécois. Cela est dû à la limite de validité externe des études en lien avec la prédominance de la souche NAP1/B1/027 dans les infections au Québec (près de 56 % des infections en 2011). La prévalence de la souche virulente NAP1/B1/027 pourrait être sous-estimée au Québec.
- Chez les personnes qui reçoivent des antibiotiques en concomitance, une incertitude demeure quant aux bénéfices cliniques observés avec la fidaxomicine par rapport à la vancomycine compte tenu de la limite liée à la durée du traitement avec la vancomycine qui diffère de celle de la pratique clinique.
- Chez les personnes atteintes d'un cancer, l'INESSS ne retient pas les données de l'analyse de sous-groupes soumise en raison de son faible niveau de preuve.
- Puisque les résultats des analyses de sous-groupes n'ont pas été retenus par l'INESSS, ceux associés à l'ensemble de la population des études sont considérés dans le modèle pharmacoéconomique. Il en résulte que le ratio coût-utilité demeure trop élevé.

En conséquence, en tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Difid^{MC} sur les 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).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cornely OA, Crook DW, Esposito R, et coll.** Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012; 12(4):281-9.
- **Cornely OA, Miller MA, Fantin B, et coll.** Resolution of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in patients with cancer treated with fidaxomicin or vancomycin. *J Clin Oncol* 2013 Jul;31(19):2493-9.
- **Institut national de santé publique du Québec.** Surveillance des diarrhées associées à *Clostridium difficile* au Québec. Bilan du 15 août 2010 au 13 août 2011. 2012; 47 pages.
- **Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et coll.** Fidaxomicin versus vancomycin in *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med* 2011;364(5):422-31.
- **Mullane KM, Miller MA, Weiss K, et coll.** Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. *Clin Infect Dis* 2011;53(5):440-7.

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).

DIVIGEL^{MC} – Symptômes vasomoteurs associés à la ménopause

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Divigel

Dénomination commune : Estradiol-17 β

Fabricant : Ferring

Forme : Gel Topique

Teneur : 0,1 % (0,5 g et 1 g)

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Divigel^{MC} est un gel topique d'estradiol, formulé à une concentration de 0,1 %, et offert en sachets à dose unique de 0,25 g, 0,5 g et 1 g correspondant à 0,25 mg, 0,5 mg et 1 mg d'estradiol, respectivement. Il est indiqué « pour le traitement des symptômes vasomoteurs d'intensité modérée à importante qui sont associés à la ménopause ». Un autre gel d'estradiol, Estrogel^{MC}, est inscrit sur les listes de médicaments à la section des médicaments d'exception. Sa concentration (0,06 %) ainsi que sa présentation (flacon doseur) diffèrent de celles de Divigel^{MC}. De plus, Estrogel^{MC} permet l'administration de doses distinctes d'estradiol (une pression du flacon doseur correspond à 1,25 g de gel qui contient 0,75 mg d'estradiol). Outre ce gel, plusieurs timbres cutanés d'estradiol sont inscrits à la section des médicaments d'exception (Climara^{MC}, Estraderm^{MC}, Estradot^{MC}, Oesclim^{MC} et version générique). 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 révision à la suite du refus d'inscrire Divigel^{MC} sur les listes de médicaments.

BREF HISTORIQUE

Juin 2013 Avis de refus

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de la première évaluation, la valeur thérapeutique de Divigel^{MC} a été reconnue pour le traitement des symptômes vasomoteurs d'intensité modérée à importante qui sont associés à la ménopause lorsqu'une dose unique quotidienne de 0,5 g ou de 1 g est utilisée. Cela est basé sur les données provenant de l'étude d'Hedrick (2009) qui démontrent que des réductions de la fréquence et de l'intensité des symptômes vasomoteurs sont présentes aux semaines 4 et 12, pour chacune de ces doses, comparativement au placebo. De plus, leur utilisation mène à des concentrations sériques moyennes d'estradiol semblables à celles mesurées avec d'autres formulations d'estrogènes transdermiques inscrites sur les listes de médicaments, selon les renseignements tirés des différentes monographies de produit.

Dans les présents travaux, un argumentaire soumis par le fabricant s'ajoute à l'évaluation de la valeur thérapeutique des doses de 0,5 g et 1 g. De plus, dans l'éventualité d'un refus d'inscription pour la même indication reconnue que les autres formulations d'estrogènes transdermiques, le fabricant demande que ces teneurs soient remboursées [REDACTED]

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'argumentaire est basé principalement sur une comparaison indirecte des résultats d'efficacité de Divigel^{MC} avec ceux d'Estrogel^{MC}. Ainsi, les résultats de l'étude d'Hedrick sont comparés à ceux d'une étude de phase III, à répartition aléatoire et à double insu (Archer 2012) comparant l'efficacité de deux doses d'Estrogel^{MC} (1,25 g et 2,5 g) à celle d'un placebo. Les résultats indiquent que :

- La réduction de la fréquence quotidienne moyenne des symptômes vasomoteurs d'intensité modérée à importante obtenue avec la dose de 0,5 g de Divigel^{MC} s'apparente à celle rapportée avec 1,25 g d'Estrogel^{MC} (-6,17 contre -5,91 à la semaine 4 et -7,48 contre -7,55 à la semaine 12).
- Les résultats obtenus avec 1 g de Divigel^{MC} se rapprochent de ceux obtenus avec 2,5 g d'Estrogel^{MC} (-7,63 contre -6,24 à la semaine 4 et -8,92 contre -8,56 à la semaine 12).
- Les réductions moyennes de l'intensité des symptômes vasomoteurs corroborent les résultats obtenus avec la fréquence pour les mêmes comparaisons de doses.

L'argumentaire positionne les doses de 0,5 g et de 1 g de Divigel^{MC} comme ayant une efficacité semblable aux doses de 1,25 g et de 2,5 g d'Estrogel^{MC}, respectivement. Cela diffère de la conclusion antérieure de l'INESSS, basée sur la comparaison des concentrations moyennes sériques qui indiquait plutôt que les doses de 1 g de Divigel^{MC} et de 1,25 g d'Estrogel^{MC} sont comparables.

Les conclusions de la comparaison indirecte ne sont pas retenues par l'INESSS, car elles sont associées à plusieurs incertitudes, compte tenu des différences notables quant aux devis et aux caractéristiques de base des populations des études utilisées. En effet, les participantes de l'étude d'Hedrick sont plus âgées, en moyenne, que celles de l'étude d'Archer (54,6 ans contre 51 ans). Les proportions des types de ménopause (naturelle et chirurgicale) varient aussi d'une population à l'autre (69 % et 31 %, respectivement pour l'étude d'Hedrick (2010) et 77 % et 23 %, respectivement pour l'étude d'Archer). En outre, des incertitudes existent quant à la comparabilité du nombre d'années depuis les dernières menstruations en raison de l'absence de ces informations dans la publication d'Hedrick. Finalement, la méthode de calcul utilisée pour obtenir les données d'intensité des symptômes vasomoteurs est différente d'un essai à l'autre. De fait, l'étude d'Hedrick n'attribue aucun point aux symptômes de faible intensité alors que celle d'Archer en attribue un. Ainsi, l'appréciation de l'efficacité relative des deux gels d'estradiol s'avère hasardeuse.

En conclusion, l'opinion de l'INESSS à l'égard de la valeur thérapeutique des doses de 0,5 g et de 1 g de Divigel^{MC} est toujours favorable. Toutefois, aucune étude ne compare, avec une méthodologie adéquate, l'efficacité de Divigel^{MC} à des comparateurs actifs utilisés par voie transdermique inscrits sur les listes de médicaments. Étant donné les limites associées à la comparaison indirecte des résultats des études d'Archer et d'Hedrick, l'approche comparant les concentrations sériques moyennes obtenues à l'état d'équilibre des différents produits et teneurs est privilégiée dans ce cas. Il en découle que les constats émis lors de la dernière évaluation demeurent.

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 coût de traitement mensuel avec Divigel^{MC}, à une dose quotidienne de 0,5 g, est de [REDACTED] et celui associé à 1 g de Divigel^{MC} est de [REDACTED], lorsque le coût des services professionnels du pharmacien est considéré. Le coût de traitement avec Estrogel^{MC} varie, selon la dose quotidienne, de 14 \$ (1,25 g) à 29 \$ (2,5 g). Enfin, celui des timbres cutanés de 25 mcg/24 h, 37,5 mcg/24 h et 50 mcg/24 h est évalué à 30 \$, 31 \$ et 24 \$, respectivement.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts comparant 0,5 g de Divigel^{MC} à 1,25 g d'Estrogel^{MC} et 1 g de Divigel^{MC} à 2,5 g d'Estrogel^{MC} a été effectuée par le fabricant. Elle repose sur l'hypothèse que l'efficacité et l'innocuité d'une dose unique quotidienne de 0,5 g de Divigel^{MC} et de 1,25 g d'Estrogel^{MC} ainsi qu'une dose unique quotidienne de 1 g de Divigel^{MC} et de 2,5 g d'Estrogel^{MC} sont similaires. Étant donné que l'INESSS ne retient pas les conclusions de la comparaison indirecte supportant cette hypothèse, il en va de même pour les constats découlant de l'analyse de minimisation des coûts.

Dans ce cas, l'INESSS privilégie les concentrations sériques moyennes d'estradiol, obtenues à l'état d'équilibre, pour émettre des hypothèses sur la comparabilité des différents produits et dosages. Les équivalences retenues lors de la première évaluation et l'analyse de minimisation des coûts préconisée par l'INESSS figurent dans le tableau ci-dessous.

Analyse de minimisation des coûts comparant Divigel^{MC} aux différentes thérapies transdermiques d'estradiol utilisées pour le traitement des symptômes vasomoteurs d'intensité modérée à importante associés à la ménopause (INESSS)

Produit	Coût mensuel ^a
DOSAGE APPROXIMATIVEMENT ÉQUIVALENT (SELON LA CONCENTRATION SÉRIQUE MOYENNE)	
Divigel ^{MC} 0,5 g une fois par jour	[REDACTED]
Timbres cutanés 25 mcg/24 h	30 \$
DOSAGE APPROXIMATIVEMENT ÉQUIVALENT (SELON LA CONCENTRATION SÉRIQUE MOYENNE)	
Divigel ^{MC} 1 g une fois par jour	[REDACTED]
Estrogel ^{MC} 1,25 g une fois par jour	14 \$
Timbres cutanés 37,5 mcg/24 h	31 \$
Timbres cutanés 50 mcg/24 h (version générique)	24 \$
Coût pondéré des trois produits précédents^b	20 \$

a Estimation qui inclut un coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,35 \$

b Les parts de marché sont estimées à partir des statistiques de facturation de la RAMQ entre le 1^{er} décembre 2011 et le 30 novembre 2012.

Selon les statistiques de facturation de la RAMQ entre le 1^{er} décembre 2011 et le 30 novembre 2012, le coût moyen pondéré des trois options jugées semblables à 1 g de Divigel^{MC} est de [REDACTED] mensuellement. Il s'avère donc inférieur au coût de traitement avec Divigel^{MC}, qui est maintenant de [REDACTED]. De plus, son coût correspond à plus du double de celui d'Estrogel^{MC}. Selon l'INESSS, ce traitement constitue le principal comparateur de Divigel^{MC}, puisque ces deux produits sont de même forme pharmaceutique et qu'ils s'administrent une fois par jour. Ainsi, Divigel^{MC} en sachet de 1 g ne constitue pas une option efficiente.

La concentration sérique moyenne d'estradiol résultant de l'application de 0,5 g de Divigel^{MC} est du même ordre de grandeur que celle des timbres de 25 mcg/24 h pour un coût de traitement

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).

moins élevé. Par contre, dans le cas où le soulagement des symptômes nécessiterait l'usage de plus d'un sachet de 0,5 g de Divigel^{MC}, le coût de traitement augmenterait à un niveau jugé trop élevé.

En définitive, l'INESSS estime que l'usage de Divigel^{MC}, dans son ensemble, 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)

Outre les considérations et les éléments d'information déjà présentés, aucun autre point n'a été retenu.

RECOMMANDATION

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

- La valeur thérapeutique des doses de 0,5 g et de 1 g est reconnue.
- Étant donné les limites associées à la comparaison indirecte des études d'Archer et d'Hedrick, l'approche comparant les concentrations sériques moyennes obtenues à l'état d'équilibre des différents produits et teneurs est privilégiée dans ce cas.
- Divigel^{MC} à la dose de 1 g se compare à la posologie de 1,25 g par jour d'Estroge^{MC} ainsi qu'aux timbres cutanés d'estradiol de 50 mcg/24 h et de 37,5 mcg/24 h. Le coût de traitement avec 1 g de Divigel^{MC} est plus élevé que le coût moyen pondéré de ces options et correspond à plus du double de celui d'Estroge^{MC}, son principal comparateur.
- La concentration sérique moyenne de 0,5 g de Divigel^{MC} est semblable à celle des timbres de 25 mcg/24 h, pour un coût de traitement moins élevé. Toutefois, dans le cas où le soulagement des symptômes nécessiterait l'usage de plus d'un sachet de 0,5 g de Divigel^{MC}, le coût de traitement augmenterait à un niveau jugé trop élevé.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Archer DF, Pickar JH, MacAllister DC, et coll. Transdermal estradiol gel for the treatment of symptomatic postmenopausal women. *Menopause* 2012;19(6):622-9.
- Hedrick RE, Ackerman RT, Koltun WD, et coll. Transdermal estradiol gel 0.1% for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16(1):132-40.
- Hedrick RE, Ackerman RT, Koltun WD, et coll. Estradiol gel 0.1% relieves vasomotor symptoms independent of age, ovarian status, or uterine status. *Menopause* 2010;17(6):1167-73.

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).

EDARBYCLOR^{MC} – Hypertension artérielle (HTA)

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Edarbyclor

Dénomination commune : Azilsartan médoxomil (potassium)/chlorthalidone

Fabricant : Takeda

Forme : Comprimé

Teneurs : 40 mg - 12,5 mg, 80 mg - 12,5 mg et 40 mg - 25 mg

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Edarbyclor^{MC} est une association à doses fixes de deux agents antihypertenseurs, soit un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA), l'azilsartan, et un diurétique thiazidique, la chlorthalidone. Ce produit est indiqué « pour le traitement initial de l'hypertension essentielle grave lorsque le bienfait d'une réduction rapide de la pression artérielle est supérieur au risque associé à l'instauration d'un traitement d'association ». Sept autres associations à doses fixes combinant un ARA à un diurétique thiazidique sont inscrites sur les listes de médicaments. Edarbyclor^{MC} se distingue de ces dernières par la présence de la chlorthalidone alors que les autres produits inscrits contiennent de l'hydrochlorothiazide. Il s'agit de la première évaluation d'Edarbyclor^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, celles de Sica (2012), de Cushman (2012) et de Bakris (2012) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Sica est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu qui évalue l'efficacité et l'innocuité de différentes teneurs d'Edarbyclor^{MC} comparativement à celles de chaque constituant employé en monothérapie. L'étude de huit semaines est menée chez des patients atteints d'hypertension de stade 2, définie par une tension artérielle (TA) systolique mesurée en clinique de 160 mm Hg à 190 mm Hg. Trois doses d'azilsartan (20 mg, 40 mg et 80 mg) et deux doses de chlorthalidone (12,5 mg et 25 mg) sont assignées aux participants selon un devis factoriel. Il convient de noter que la dose de 20 mg d'azilsartan n'est pas approuvée par Santé Canada, tant en association qu'en monothérapie. Le paramètre d'évaluation principal est la réduction de la TA systolique mesurée en fin d'intervalle thérapeutique par monitoring ambulatoire à la semaine 8. Cette mesure est définie comme étant la moyenne des TA obtenues de 22 heures à 24 heures après la prise du médicament. Des mesures de la TA en clinique en fin d'intervalle thérapeutique sont également évaluées.

Les 1 714 patients à l'étude ont un âge moyen de 57 ans et présentent peu de comorbidités en raison des nombreux critères d'exclusion. Le tableau suivant rapporte les résultats observés avec les teneurs d'Edarbyclor^{MC} commercialisées au Canada ainsi qu'avec la plus forte dose de chacun des agents utilisés en monothérapie.

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

Principaux résultats portant sur la tension artérielle (TA) systolique obtenus à la semaine 8 durant l'étude de Sica (2012)

Mesures d'efficacité (mm Hg)	Azilsartan 80 mg (n = 162)	CLD ^a 25 mg (n = 159)	Edarbyclor ^{MC} 40 mg - 12,5 mg (n = 147)	Edarbyclor ^{MC} 40 mg - 25 mg (n = 156)	Edarbyclor ^{MC} 80 mg - 12,5 mg (n = 153)
Valeur initiale moyenne mesurée en clinique	164	166	165	164	165
Variation moyenne mesurée en clinique par rapport aux valeurs initiales	-24,2	-27,1	-36,8 ^b	-39,5 ^b	-36,9 ^b
Variation moyenne mesurée en fin d'intervalle par MA ^c par rapport aux valeurs initiales	-15,1	-15,9	-24,4 ^b	-29,8 ^b	-26,3 ^b

a Chlorthalidone

b Résultat statistiquement significatif comparativement à l'azilsartan et à la chlorthalidone en monothérapie aux doses utilisées dans l'association (valeur de $p < 0,05$).

c TA systolique moyenne mesurée par monitoring ambulatoire de 22 heures à 24 heures après avoir reçu la dose

Les résultats des mesures par monitoring ambulatoire et en clinique indiquent que les différents teneurs d'Edarbyclor^{MC} sont associées à des réductions de la TA systolique cliniquement et statistiquement supérieures à celles observées avec chaque constituant utilisé en monothérapie. De plus, ces réductions se maintiennent tout au long de l'intervalle thérapeutique de 24 heures. Les résultats obtenus pour la TA diastolique corroborent ceux observés pour la TA systolique. Certains effets indésirables, tels que des étourdissements et des augmentations de la créatinine sérique, sont survenus plus fréquemment avec les associations à fortes doses (40 mg - 25 mg et 80 mg - 12,5 mg).

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Par contre, sa validité externe chez la population générale des patients hypertendus est affectée par le jeune âge moyen des participants ainsi que la présence de peu de comorbidités. En effet, en considérant les réductions marquées de la TA observées (jusqu'à 39,5 mm Hg) et les effets indésirables rapportés, l'utilisation du produit chez des patients âgés ou ayant des comorbidités, soulève certaines inquiétudes concernant son innocuité. De plus, la valeur moyenne de la TA au départ de l'étude est plutôt faible, ce qui indique qu'une association de deux agents antihypertenseurs n'est probablement pas requise pour tous les patients à l'étude. Finalement, il convient de souligner que la prise des associations à fortes doses (80 mg - 12,5 mg et 40 mg - 25 mg) est instaurée directement sans augmentation progressive des doses, ce qui ne reflète pas la pratique clinique usuelle.

Chez une population semblable de patients souffrant d'hypertension de stade 2, l'étude multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu de Cushman compare l'efficacité et l'innocuité d'Edarbyclor^{MC} à celles de l'association à dose fixe d'olmésartan/hydrochlorothiazide (Olmotec Plus^{MC}). Durant 12 semaines, trois groupes de traitement sont étudiés, soit deux traités avec Edarbyclor^{MC} et un, avec Olmetec Plus^{MC}. Les doses de départ sont de 20 mg - 12,5 mg et de 40 mg - 12,5 mg pour Edarbyclor^{MC} et de 20 mg - 12,5 mg pour Olmetec Plus^{MC}. Des augmentations forcées des doses sont effectuées à la semaine 4 (augmentation de la dose de l'ARA) et à la semaine 8 (augmentation de la dose de diurétique) pour atteindre des doses finales de 40 mg - 25 mg, 80 mg - 25 mg et 40 mg - 25 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).

respectivement. Il convient de noter que les teneurs de 20 mg - 12,5 mg et de 80 mg - 25 mg ne sont pas approuvées par Santé Canada. La TA est évaluée en clinique et par monitoring ambulatoire sur 24 heures. Le paramètre d'évaluation principal est la réduction moyenne de la TA systolique mesurée en clinique, en fin d'intervalle thérapeutique.

Tout comme dans l'étude précédente, les 1 071 patients à l'étude ont un âge moyen d'environ 57 ans et ils présentent peu de comorbidités en raison des nombreux critères d'exclusion. Le tableau suivant résume les principaux résultats observés.

Principaux résultats portant sur la tension artérielle (TA) systolique obtenus à la semaine 12 durant l'étude de Cushman (2012)

Mesures d'efficacité (mm Hg)	Edarbyclor ^{MC} 40 mg - 25 mg (n = 355)	Edarbyclor ^{MC} 80 mg - 25 mg ^a (n = 352)	Olmotec Plus ^{MC} 40 mg - 25 mg (n = 364)
Valeur moyenne initiale de TA mesurée en clinique	164,9	164,8	164,7
Variation moyenne mesurée en clinique par rapport aux valeurs initiales	-42,5	-44,0	-37,1
Différence moyenne par rapport à Olmetec Plus ^{MC} (intervalle de confiance à 95 %)	-5,3 (-7,6 à -3,1)	-6,9 (-9,2 à -4,6)	s.o.

a La dose de 80 mg - 25 mg d'Edarbyclor^{MC} n'est pas approuvée par Santé Canada.

s.o. Sans objet

La réduction de la TA systolique obtenue avec Edarbyclor^{MC} est supérieure à celle observée avec Olmetec Plus^{MC}. Les résultats de la TA systolique par monitoring ambulatoire (la moyenne des valeurs obtenues sur 24 heures et en fin d'intervalle thérapeutique) indiquent également un effet antihypertenseur supérieur avec Edarbyclor^{MC}. Il en va de même pour les résultats de la TA diastolique.

L'utilisation d'Edarbyclor^{MC} mène à une fréquence d'effets indésirables plus grande que celle obtenue avec Olmetec Plus^{MC}. Des étourdissements et des augmentations de la créatinine sérique sont, encore une fois, plus souvent associés à la prise d'Edarbyclor^{MC}. La fréquence de ces effets est proportionnelle à la dose.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Le choix du comparateur est adéquat et la dose maximale recommandée est utilisée. Par contre, la dose équi-potente d'hydrochlorothiazide est de 1,5 fois à 2 fois plus élevée que celle de la chlorthalidone (Mann 2013). Les doses de diurétique utilisées durant cette étude sont donc en défaveur d'Olmotec Plus^{MC}. Tout comme l'étude précédente, certaines limites de validité externe liées aux critères d'exclusion sont présentes. Un devis avec des augmentations forcées des doses ne correspond pas à la pratique clinique usuelle. Finalement, malgré les résultats obtenus, considérant que certaines doses utilisées lors du schéma d'augmentation ne sont pas commercialement disponibles et que les doses de diurétiques utilisées ne sont pas équi-potentes, cette étude permet d'établir qu'Edarbyclor^{MC} semble au moins aussi efficace qu'Olmotec Plus^{MC}. Ainsi, l'INESSS considère qu'Edarbyclor^{MC} a une efficacité semblable aux autres associations à doses fixes combinant un ARA à un diurétique thiazidique.

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).

Finalement, l'étude de Bakris est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu qui évalue l'efficacité et l'innocuité d'Edarbyclor^{MC} comparativement à celles de l'utilisation concomitante d'azilsartan et d'hydrochlorothiazide chez des patients atteints d'hypertension de stade 2. Durant les deux premières semaines, les patients des deux groupes reçoivent l'azilsartan en monothérapie à une dose de 40 mg. Après quoi les patients du groupe Edarbyclor^{MC} sont traités avec la teneur de 40 mg/12,5 mg alors que ceux du groupe comparateur reçoivent un ajout de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Après quatre semaines, c'est-à-dire à la semaine 6 de l'étude, une augmentation de la dose du diurétique à 25 mg est prévue, si la cible de TA n'est pas atteinte (soit Edarbyclor^{MC} 40 mg/25 mg ou azilsartan 40 mg avec hydrochlorothiazide 25 mg). Les paramètres d'évaluation principaux sont la réduction de la TA systolique mesurée en clinique à la semaine 6 et à la semaine 10. Chez les 609 participants, les principaux résultats sont les suivants :

- La valeur moyenne initiale de la TA systolique mesurée en clinique est de 165 mm Hg pour le groupe Edarbyclor^{MC} et de 164 mm Hg pour le groupe azilsartan et hydrochlorothiazide.
- À la semaine 6, Edarbyclor^{MC} entraîne des réductions de la TA systolique plus importantes que l'utilisation concomitante d'azilsartan et d'hydrochlorothiazide, pour une différence moyenne de -5,6 mm Hg (IC95 % : -8,3 mm Hg à -2,9 mm Hg).
- Les réductions de la TA systolique à la semaine 10 corroborent les résultats de la semaine 6 en faveur d'Edarbyclor^{MC}, pour une différence moyenne de -5,0 mm Hg (IC95 % : -7,5 mm Hg à -2,5 mm Hg).
- Une plus faible proportion de patients ont nécessité une augmentation de la dose du diurétique à la semaine 6 dans le groupe recevant Edarbyclor^{MC} comparativement au groupe traité avec l'azilsartan et l'hydrochlorothiazide (30,8 % contre 45,9 %; $p < 0,001$).

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Toutefois, tout comme dans l'étude précédente, les doses utilisées sont en défaveur du groupe traité avec l'hydrochlorothiazide considérant qu'à des teneurs comparables la chlorthalidone est de 1,5 fois à 2 fois plus puissante. Le résultat à la semaine 10 doit être interprété en tenant compte des proportions différentes de patients ayant nécessité une augmentation de dose du diurétique à la semaine 6.

La chlorthalidone se distingue également de l'hydrochlorothiazide par une demi-vie d'élimination plus longue (40 heures à 60 heures comparativement à 6 heures à 9 heures). En outre, la chlorthalidone est le diurétique utilisé durant l'étude ALLHAT (2002) dont les résultats ont permis de confirmer les bénéfices cardiovasculaires associés à l'utilisation d'un diurétique thiazidique en première ligne. Ces conclusions ont été extrapolées aux autres agents de cette classe. Quelques études observationnelles ont été menées dans le but de comparer la chlorthalidone et les autres diurétiques, mais leurs conclusions sont variables. Une méta-analyse en réseau (Roush 2012) ainsi qu'une analyse rétrospective de la cohorte de l'étude MRFIT (Dorsch 2011) attribuent une plus grande efficacité à la chlorthalidone alors qu'une étude de cohorte rétrospective ontarienne (Dhalla 2013) conclut plutôt que les deux agents sont équivalents. Finalement, la dernière mise à jour des recommandations du Programme éducatif canadien sur l'hypertension (2013) ne privilégie pas l'usage d'un diurétique thiazidique en particulier.

En conclusion, les études analysées indiquent que la prise d'Edarbyclor^{MC} entraîne des réductions importantes de la TA. Il convient de noter que ces baisses de TA sont supérieures à celles observées avec chacun des composants pris individuellement. L'INESSS considère

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).

qu'Edarbyclor^{MC} est au moins aussi efficace que les autres associations à doses fixes combinant un ARA à un diurétique thiazidique. En conséquence, Edarbyclor^{MC} satisfait donc au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des patients atteints d'hypertension essentielle grave.

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

Le prix d'Edarbyclor^{MC} est de ■■■ par comprimé, autant pour la teneur de 40 mg - 12,5 mg que pour celle de 80 mg - 12,5 mg ou celle de 40 mg - 25 mg. Son coût mensuel de traitement est de ■■■. Les coûts mensuels de traitement remboursés pour les autres associations à doses fixes combinant un ARA et l'hydrochlorothiazide varient d'environ 8 \$ à 33 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, l'analyse de minimisation des coûts non publiée du fabricant est évaluée. Elle compare le coût de traitement d'Edarbyclor^{MC} à celui des associations à doses fixes combinant un ARA à un autre agent antihypertenseur (hydrochlorothiazide ou amlodipine) inscrites sur les listes de médicaments. Cette étude repose sur l'hypothèse d'équivalence d'efficacité et d'innocuité entre les différentes combinaisons fixes d'un ARA et d'un autre antihypertenseur et elle présente les caractéristiques suivantes :

- un horizon temporel d'un jour;
- une perspective du ministère de la santé où seuls les coûts des médicaments sont considérés. Ces derniers sont basés sur les doses recommandées dans les monographies.

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

Analyse de minimisation des coûts comparant Edarbyclor^{MC} aux associations à doses fixes combinant un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II à un autre antihypertenseur pour le traitement de l'hypertension essentielle grave

Médicament	Coût quotidien de traitement			
	Fabricant ^a		INESSS ^b	
	GÉNÉRIQUE	NOVATEUR	GÉNÉRIQUE	NOVATEUR
Azilsartan médoxomil/ chlorthalidone Edarbyclor ^{MC}	■	■	s.o.	■
Candesartan cilexétile/ hydrochlorothiazide^c Atacand Plus ^{MC} et versions génériques	■	■	0,30 \$ à 0,63 \$	1,17 \$
Eprosartan/ hydrochlorothiazide Teveten Plus ^{MC}	■	■	s.o.	1,08 \$
Irbesartan/ hydrochlorothiazide^c Avalide ^{MC} et versions génériques	■	■	0,30 \$	1,19 \$
Losartan potassique/ hydrochlorothiazide^c Hyzaar ^{MC} et versions génériques	■	■	0,31 \$	1,17 \$
Olmésartan médoxomil/ hydrochlorothiazide Olmotec Plus ^{MC}	■	■	s.o.	1,02 \$
Telmisartan/ hydrochlorothiazide^c Micardis-Plus ^{MC} et versions génériques	■	■	0,28 \$	1,13 \$
Telmisartan/amlodipine Twynta ^{MC}	■	■	s.o.	s.o.
Valsartan/hydrochlorothiazide^c Diovan-HCT ^{MC} et versions génériques	■	■	0,29 \$ à 0,30 \$	1,12 \$ à 1,15 \$
Coût moyen pondéré	n.d.		0,66 \$ ^d	

a Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* de juillet 2012 ou selon le prix soumis par le fabricant, excluant celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste

b Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* de mars 2013 ou selon le prix soumis par le fabricant, excluant celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste

c La méthode du prix le plus bas (PPB) s'applique.

d Coût moyen pondéré quotidien calculé selon les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2013

s.o. sans objet

n.d. non disponible

L'INESSS juge que l'efficacité et l'innocuité d'Edarbyclor^{MC} sont semblables à celles des autres associations à doses fixes combinant un ARA à un diurétique thiazidique et il considère que l'analyse de minimisation des coûts est pertinente. Les composants individuels d'Edarbyclor^{MC} ne sont pas considérés comme comparateurs dans l'analyse pharmacoéconomique puisque l'azilsartan n'est pas inscrit à la *Liste de médicaments* et que la teneur de chlorthalidone remboursée ne correspond pas à celles de l'association. Les combinaisons fixes d'un ARA et d'un diurétique sont retenues comme comparateurs et le coût moyen pondéré de ces

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).

associations est privilégié aux fins de la comparaison des coûts. Il est à noter que Twynsta^{MC}, un produit associant le telmisartan et l'amlodipine, n'est pas retenu comme un comparateur, car il ne constitue pas une association avec un diurétique et il n'est indiqué que chez les patients déjà stabilisés avec les deux composants pris séparément. Il en résulte que le coût quotidien de traitement avec Edarbyclor^{MC} (■■■■) est ■■■■ supérieur au coût moyen pondéré de traitement des comparateurs retenus (0,66 \$) calculé selon les statistiques de facturation de la RAMQ, pour la période du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2013.

CONSEQUENCES 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 ce qui est de l'impact budgétaire, le fabricant soumet une analyse basée sur un historique de demandes de remboursement des associations à doses fixes d'un ARA et d'un autre agent antihypertenseur. Il est prévu que ce marché subirait une croissance de ■■■ % par année, ■■■■ due à l'arrivée d'Edarbyclor^{MC}. Le fabricant estime que ce dernier s'accaparerait ■■■ % du marché la première année, ■■■ % la deuxième année et ■■■ % la troisième année suivant son inscription sur la *Liste de médicaments*. Ses parts de marché proviendraient de celles ■■■■ de manière proportionnelle à leurs parts de marché actuelles. La distribution des ordonnances d'Edarbyclor^{MC} serait de ■■■ % pour la teneur de 40 mg - 12,5 mg, de ■■■ % pour la teneur de 40 mg - 25 mg et de ■■■ % pour la teneur de 80 mg - 12,5 mg. Le coût d'une ordonnance d'Edarbyclor^{MC} est calculé en multipliant son prix unitaire par un nombre moyen d'unités par ordonnance estimé pour les associations.

Impact budgétaire net de l'ajout d'Edarbyclor^{MC} sur la *Liste de médicaments*

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, économies les plus faibles			■■■ \$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			■■■ \$
INESSS ^b	RAMQ	483 895 \$	897 039 \$	1 388 048 \$	2 768 982 \$

a Estimation excluant le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste

b Estimation incluant le coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,50 \$ et la marge bénéficiaire du grossiste (6,5 %)

Selon les statistiques de facturation de la RAMQ du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2013, certaines données concernant le marché des associations à doses fixes d'un ARA et d'un antihypertenseur diffèrent de celles utilisées par le fabricant. De plus, il est à noter que des changements récents sur la méthode d'établissement du prix payable des médicaments ont un effet sur le prix de plusieurs de ces associations. Les prix retenus dans l'analyse du fabricant pour certains des produits susceptibles d'être affectés par l'inscription d'Edarbyclor^{MC} ne sont pas à jour. L'INESSS a donc réalisé une estimation d'impact budgétaire basée sur les prix remboursables pour les comparateurs et sur les données en provenance de la RAMQ pour les paramètres suivants :

- le nombre d'unités par ordonnance;
- les parts de marché des différentes combinaisons fixes d'un ARA et d'un antihypertenseur.

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, l'INESSS a estimé que l'ajout d'Edarbyclor^{MC} sur la *Liste de médicaments* générerait des coûts supplémentaires d'environ 2,8 M\$ sur le budget de la RAMQ pour les trois années suivant son inscription. L'INESSS juge donc qu'Edarbyclor^{MC} ne satisfait pas aux critères d'évaluation qui concernent les conséquences sur le système de santé.

Outre les considérations et les éléments d'information déjà présentés, aucun autre point n'a été retenu.

RECOMMANDATION

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

- Edarbyclor^{MC} entraîne des réductions de la TA supérieures à celles des agents utilisés en monothérapie.
- Edarbyclor^{MC} est considéré comme étant au moins aussi efficace que les autres associations à doses fixes combinant un ARA à un diurétique thiazidique.
- Le coût quotidien de traitement avec Edarbyclor^{MC} est supérieur au coût moyen pondéré de la classe des associations à doses fixes combinant un ARA à un diurétique thiazidique calculé selon les statistiques de facturation de la RAMQ, pour la période du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2013.
- L'ajout d'Edarbyclor^{MC} sur la *Liste de médicaments* générerait des coûts supplémentaires d'environ 2,8 M\$ sur le budget de la RAMQ pour les trois années suivant son inscription.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group.** Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288(23):2981-97.
- **Bakris GL, Sica D, White WB, et coll.** Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. *Am J Med.* 2012 Dec;125(12):1229.e1-1229.e10.
- **Cushman WC, Bakris GL, White WB, et coll.** Azilsartan medoxomil plus chlorthalidone reduces blood pressure more effectively than olmesartan plus hydrochlorothiazide in stage 2 systolic hypertension. *Hypertension* 2012;60(2):310-8.
- **Dhalla IA, Gomes T, Yao Z, et coll.** Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in older adults: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2013;158(6):447-55.
- **Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, et coll.** Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension* 2011;57(4):689-94.
- **Mann JFE.** Choice of therapy in primary (essential) hypertension: Recommendations. In: UpToDate, Basow DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.
- **Programme Éducatif Canadien sur l'Hypertension (PECH).** Recommandations 2013 du Programme Éducatif Canadien sur l'Hypertension. [En ligne. Page consultée le 6 juin 2013] : http://www.hypertension.ca/images/CHEP_2013/2013_CHEPRecsFullVersion_FR_HCP1000.pdf
- **Roush GC, Holford TR, Guddati AK.** Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension* 2012;59(6):1110-7.

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).

- **Sica D, Bakris GL, White WB, et coll.** Blood pressure-lowering efficacy of the fixed-dose combination of azilsartan medoxomil and chlorthalidone: a factorial study. J Clin Hypertens (Greenwich) 2012;14(5):284-92.

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).

HUMIRA^{MC} – Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

OCTOBRE 2013

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie compétitivement au facteur de nécrose tumorale (TNF) prévenant ainsi la réponse inflammatoire. Il est indiqué, « en association avec le méthotrexate (MTX), pour atténuer les signes et les symptômes de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire modérément à fortement évolutive chez les patients âgés de 4 à 17 ans qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à un traitement par au moins un antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM). Humira^{MC} peut être utilisé seul chez les patients qui présentent une intolérance au MTX ou lorsque le traitement prolongé par le MTX n'est pas approprié. » L'adalimumab est actuellement inscrit sur les listes de médicaments dans la section des médicaments d'exception, notamment pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde selon certaines conditions. À cette même section des listes, on trouve l'abatacept (Orencia^{MC}), l'étanercept (Enbrej^{MC}) et l'infliximab (Remicade^{MC}), qui sont inscrits pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique selon certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation d'Humira^{MC} pour le traitement de cette condition par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées pour évaluer la valeur thérapeutique de l'adalimumab pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, l'étude de Lovell (2008) ainsi que les données de prolongation de cette étude, présentées sous forme d'affiche (Lovell 2011), sont retenues.

L'étude de Lovell (2008) est un essai multicentrique qui inclut des enfants âgés de 4 ans à 17 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active, c'est-à-dire qui présentent un nombre prédéfini d'articulations enflées ou dont l'amplitude de mouvement est limitée, et pour qui l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou de corticostéroïdes oraux n'a pas produit de réponse adéquate. L'essai préalable d'un anti-TNF est exclu. Il est cependant permis de poursuivre, à doses stables, un traitement avec un AINS, un corticostéroïde oral ou du MTX. Il s'agit d'un essai clinique de retrait qui débute avec une phase ouverte au cours de laquelle tous les enfants sont traités avec l'adalimumab avec ou sans MTX pendant 16 semaines. Ceux qui, au terme de cette phase, présentent une amélioration de 30 % de leurs symptômes, telle que définie selon le critère spécifique à l'arthrite juvénile idiopathique développé par l'American College of Rheumatology (ACR Pedi 30), peuvent participer aux autres phases de l'étude. Au cours de la deuxième phase de 32 semaines, à répartition aléatoire et à double insu, l'adalimumab est comparé à un placebo, tous deux avec ou sans MTX. Vient ensuite une phase de prolongation ouverte durant laquelle tous reçoivent de l'adalimumab, 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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).
--

ou sans MTX. Les traitements sont administrés par injection sous-cutanée toutes les deux semaines. Lors de chaque phase, la dose d'adalimumab est de 24 mg/m² de surface corporelle et les résultats sont stratifiés selon l'utilisation concomitante ou non de MTX. Le paramètre d'évaluation principal est le pourcentage de patients ne recevant pas de MTX qui ont eu une exacerbation de la maladie durant la phase à double-insu (semaines 16 à 48). L'exacerbation de la maladie est définie comme une détérioration de 30 % ou plus d'au moins 3 des 6 critères de l'ACR. D'autres paramètres cliniquement pertinents sont aussi évalués, notamment les réponses ACR Pedi 50, ACR Pedi 70, ACR Pedi 90 et le CHAQ-DI (*Childhood Health Assessment Questionnaire Disability Index*). On compte également le nombre d'articulations présentant de l'arthrite active, d'articulations enflées ou avec limitation d'amplitude. Les principaux résultats de l'étude de Lovell (2008) sont les suivants.

Principaux résultats de l'essai de Lovell (2008)

Principaux résultats de l'essai de Loven (2008)				
Paramètres d'évaluation	Adalimumab n = 85		Adalimumab + MTX ^a n = 86	
VALEURS INITIALES				
Articulations actives	19,4		15	
CHAQ-DI ^b	1,2		0,9	
PHASE OUVERTE : RÉSULTATS À 16 SEMAINES				
ACR Pedi 30 ^{c, d}	74 %		94 %	
ACR Pedi 50 ^c	64 %		91 %	
ACR Pedi 70 ^c	46 %		71 %	
ACR Pedi 90 ^c	26 %		28 %	
Articulations actives	7,3		4,3	
CHAQ-DI ^b	0,5		0,4	
PHASE À DOUBLE-INSU : RÉSULTATS À 48 SEMAINES				
Paramètres d'évaluation	Adalimumab n = 30	Placebo n = 28	Adalimumab + MTX ^a n = 38	Placebo + MTX ^a n = 37
Exacerbation ^e	43 % ^f	71 %	37 % ^f	65 %
ACR Pedi 30 ^{c, d}	57 %	32 %	63 % ^f	38 %
ACR Pedi 50 ^c	53 %	32 %	63 % ^f	38 %
ACR Pedi 70 ^c	47 %	29 %	63 % ^f	27 %
ACR Pedi 90 ^c	30 %	18 %	42 %	27 %

a Méthotrexate

b Le *Childhood Health Assessment Questionnaire – Disability Index* est une mesure de l'état fonctionnel sur une échelle de 0 à 3. Un score de 0,75 ou plus signifie que l'enfant présente une incapacité modérée ou grave.

c Amélioration de 30 %, 50 %, 70 % ou 90 % de l'intensité des symptômes, telle que définie selon les 6 critères pédiatriques de l'American College of Rheumatology.

d La réponse au traitement est définie par l'atteinte de l'ACR Pedi 30.

e Paramètre d'évaluation principal : pourcentage de patients ayant eu une exacerbation, soit une détérioration de 30 % ou plus d'au moins 3 des 6 symptômes de l'ACR.

f Différence statistiquement significative entre les résultats du groupe adalimumab et ceux du groupe placebo

Après 16 semaines de traitement avec l'adalimumab, on constate que l'atteinte des réponses ACR Pedi par une forte proportion de sujets s'accompagne d'une réduction du nombre d'articulations présentant de l'arthrite active, d'articulations enflées ou avec limitation d'amplitude. Il s'agit d'améliorations de l'ordre de 56 %, 69 % et 44 %, respectivement, pour le groupe qui ne reçoit pas de MTX et de 71 %, 75 % et 65 % pour celui qui en reçoit. La réduction

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 nombre d'articulations atteintes est associée à une amélioration de la capacité fonctionnelle des patients qui présentent désormais, selon le CHAQ-DI, une incapacité légère. Cette étude n'est pas conçue pour détecter des différences entre les groupes recevant l'adalimumab. Cependant, l'ampleur de l'amélioration de l'état des patients est plus grande lorsque l'adalimumab est utilisé en concomitance avec le MTX. Après 48 semaines de traitement, les résultats démontrent que l'utilisation continue d'adalimumab, avec ou sans MTX, est associée à un risque d'exacerbation des symptômes d'arthrite plus faible. De plus, pour les enfants qui poursuivent le traitement avec l'adalimumab, les résultats à la semaine 48 indiquent que les bénéfices obtenus pour les critères de l'ACR à 16 semaines se maintiennent et qu'une plus grande proportion de patients obtient une réponse ACR Pedi 90. Au chapitre de l'innocuité, les infections et les réactions au point d'injection sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés. Par ailleurs, la présence d'anticorps anti-adalimumab a été détectée chez 5 % des patients recevant l'adalimumab en association avec le MTX et chez 26 % des patients recevant l'adalimumab seul. Cependant, la présence d'anticorps ne semble pas avoir eu d'effet sur l'efficacité du traitement ainsi que sur l'incidence d'effets indésirables graves ou d'arrêts de traitement.

L'INESSS juge que le devis de l'étude de Lovell (2008) rend difficile l'interprétation des données d'efficacité et d'innocuité. Un important biais de sélection en faveur de l'adalimumab est introduit par la sélection, pour la phase de retrait aléatoire, des enfants ayant répondu au traitement. Ainsi, au terme de la phase à double insu, les résultats d'efficacité observés pour les sujets recevant toujours l'adalimumab sont probablement surestimés. Cependant, les résultats d'une phase de prolongation ouverte (Lovell 2011) démontrent que les bénéfices persistent jusqu'à six ans.

En dépit des incertitudes liées au devis et d'une probable surestimation de la réponse, l'INESSS est d'avis que les résultats de cette étude témoignent de l'efficacité de l'adalimumab pour le traitement des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire. Des études de comparaison directe avec d'autres agents biologiques n'étant pas disponibles, la possibilité d'effectuer des comparaisons indirectes a été envisagée. Cependant, cet exercice serait limité en raison, notamment, de l'hétérogénéité dans la durée des études, de la définition des paramètres cliniques et des méthodes statistiques pour rapporter les données manquantes. Néanmoins, les experts consultés sont d'avis que l'ampleur de la réponse à l'adalimumab, de même que son profil d'innocuité, sont semblables à ceux des autres agents biologiques administrés pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

En conclusion, les résultats d'une étude clinique démontrent que l'utilisation de l'adalimumab, comparativement au placebo, pour le traitement d'enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, permet de réduire significativement les manifestations articulaires de cette maladie. De plus, la réduction du nombre d'articulations atteintes est associée à une amélioration de la capacité fonctionnelle des patients. Bien qu'il eût été souhaitable de pouvoir comparer l'effet de l'adalimumab à celui d'un autre agent biologique, l'INESSS juge que la démonstration d'efficacité contre placebo est suffisante compte tenu de l'ampleur de la réponse obtenue et du fait qu'elle est jugée comparable à celle des autres agents biologiques. Pour ces motifs, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de l'adalimumab pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

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 coût annuel de traitement avec l'adalimumab est de 18 570 \$ peu importe le poids du patient et l'année d'utilisation. Celui des autres agents biologiques inscrits sur les listes pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique de forme polyarticulaire, varie, pour la première année de traitement, de 7 520 \$ à 12 869 \$ chez les enfants ayant un poids moyen de 29 kg et de 15 040 \$ à 19 740 \$ chez ceux avec un poids moyen de 60 kg. De plus, les coûts de traitement avec l'abatacept et avec l'infliximab sont légèrement moins élevés pour les années subséquentes alors que celui de l'éta nercept est identique peu importe l'année d'administration.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée évalue le ratio coût-efficacité différentiel entre l'adalimumab, avec ou sans méthotrexate, et le méthotrexate employé seul pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique. Les conclusions de cette étude ne sont pas retenues par l'INESSS, puisqu'il juge que le comparateur est inadéquat. En effet, l'abatacept, l'éta nercept et l'infliximab sont présentement inscrits sur les listes de médicaments pour cette indication. Une analyse pharmacoéconomique comparant l'adalimumab à ces produits serait davantage pertinente.

Selon l'INESSS, compte tenu que l'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab sont jugées semblables à celles des autres agents biologiques remboursés pour cette indication, une analyse de minimisation des coûts a été effectuée.

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).

Analyses de minimisation des coûts entre l'adalimumab et les autres agents biologiques indiqués pour le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile polyarticulaire (INESSS)

Adalimumab comparativement à	Adalimumab ^a 24 mg/m ² (max 40 mg) Sous-cutané	Abatacept ^b 10 mg/kg Intraveineux	Infliximab ^c 3 mg/kg Intraveineux	Étanercept ^d 0,8 mg/kg (max 50 mg) Sous-cutané
PREMIÈRE ANNÉE – POIDS MOYEN DE 29 KG				
Coût annuel médicament ^e	18 570 \$	12 869 \$	7 520 \$	9 471 \$
Coût différentiel	--	5 701 \$	11 050 \$	9 099 \$
PREMIÈRE ANNÉE – POIDS MOYEN DE 60 KG				
Coût annuel médicament ^e	18 570 \$	19 304 \$	15 040 \$	18 942 \$
Coût différentiel	--	- 734 \$	3 530 \$	- 372 \$
ANNÉES SUIVANTES – POIDS MOYEN DE 29 KG				
Coût annuel médicament ^e	18 570 \$	11 950 \$	6 110 \$	9 471 \$
Coût différentiel	--	6 620 \$	12 460 \$	9 099 \$
ANNÉES SUIVANTES – POIDS MOYEN DE 60 KG				
Coût annuel médicament ^e	18 570 \$	17 925 \$	12 200 \$	18 942 \$
Coût différentiel	--	645 \$	6 370 \$	- 372 \$

- a Peu importe le poids, une fiole de 40 mg est requise lors de l'administration toutes les 2 semaines du produit.
- b Pour un poids entre 25 kg et 50 kg, 2 fioles sont requises lors de l'administration toutes les 4 semaines du produit. Pour un poids supérieur à 50 kg, 3 fioles sont nécessaires.
- c Pour un poids inférieur à 33,34 kg, une fiole est requise lors de l'administration toutes les 8 semaines du produit. Pour un poids supérieur ou égal à 33,34 kg, 2 fioles sont requises. La dose habituelle pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique est de 3 mg/kg, mais elle peut être augmentée à 5 mg/kg, si nécessaire.
- d Pour un poids inférieur à 31,3 kg, une fiole est requise lors de l'administration hebdomadaire du produit. Pour un poids supérieur ou égal à 31,3 kg, 2 fioles sont requises.
- e Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* de juin 2013. Ce coût tient compte de la perte en médicament (les contenants entamés ne sont pas réutilisables), mais ne tient pas compte du coût des services professionnels du pharmacien.

Une comparaison des coûts en fonction du poids a été privilégiée, puisque le coût des agents biologiques varie considérablement selon cette variable. Pour un poids moyen de 29 kg, l'adalimumab est beaucoup plus coûteux que ses comparateurs. En effet, pour la première année d'utilisation, son coût de traitement annuel est de 5 701 \$ à 11 050 \$ plus élevé que celui des autres produits. Des constats semblables s'appliquent pour les années suivantes. Notons que la posologie de 3 mg/kg d'infliximab est celle qui est la plus couramment utilisée pour l'indication visée. Pour un poids moyen de 60 kg, le coût de traitement avec l'adalimumab est du même ordre de grandeur que celui de l'étanercept et de l'abatacept. Par contre, il est supérieur de 3 530 \$ à 6 370 \$ à celui de l'infliximab à la posologie de 3 mg/kg, qu'il s'agisse de la première année d'administration de l'infliximab ou des suivantes.

À titre d'information, selon les statistiques de facturation de la RAMQ du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2013, environ 69 % des personnes assurées qui prenaient des agents biologiques indiqués pour le traitement de la polyarthrite juvénile utilisaient l'étanercept. Notons que 47 % des personnes assurées qui prennent l'étanercept avaient 12 ans ou plus. L'abatacept et l'infliximab avaient 13 % et 11 % des parts de marché, respectivement. L'utilisation 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'infliximab est sous-estimée, puisque les enfants de moins de 12 ans reçoivent majoritairement ce produit à l'hôpital, ce qui n'apparaît pas dans les données de facturation de la RAMQ. Les autres parts de marché vont à l'adalimumab, qui est dans certains cas remboursé par l'entremise de la mesure du patient d'exception.

En somme, pour une efficacité et une innocuité similaires à celles des autres agents biologiques, l'adalimumab est généralement plus coûteux que ses comparateurs. Plus spécifiquement, son coût de traitement est deux fois plus élevé que celui de l'étanercept pour les enfants ayant un poids moyen de 29 kg. Selon l'INESSS, l'étanercept constitue le principal comparateur de l'adalimumab, puisqu'il s'administre également par voie sous-cutanée. De fait, il est l'agent le plus utilisé et il est majoritairement employé chez les patients de moins de 12 ans. Pour l'ensemble de ces considérations, l'adalimumab 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)

Considérant l'organisation des soins de santé, l'utilisation de l'adalimumab pour le traitement des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire pourrait présenter des avantages. D'une part, son mode d'administration sous-cutané fait en sorte qu'il n'est pas nécessaire de se rendre à l'hôpital ou dans une clinique de perfusion pour le recevoir, comme c'est le cas avec l'infliximab. Tout comme l'étanercept, l'adalimumab peut être administré au domicile du patient. De plus, l'adalimumab est habituellement administré toutes les deux semaines alors que l'étanercept est utilisé de façon hebdomadaire. D'autre part, l'adalimumab, un anticorps monoclonal entièrement humain, pourrait être associé à moins de réactions du système immunitaire que l'infliximab, qui est une molécule chimérique.

Par ailleurs, certains experts privilégieraient d'emblée l'utilisation de l'adalimumab lorsque les manifestations d'arthrite sont accompagnées d'une uvéite chronique. L'uvéite est une inflammation intra-oculaire habituellement bénigne, mais dont la chronicité est associée à des complications graves telles qu'une diminution permanente de l'acuité visuelle, des cataractes, du glaucome ou de la cécité. Les jeunes enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique de forme oligoarticulaire sont particulièrement à risque de souffrir d'uvéite non-infectieuse. L'INESSS a examiné plusieurs publications (Biester 2007, Simonini 2011, Simonini 2013, Tynjälä 2008 et Vazquez-Cobian 2006), ainsi que cinq abrégés, portant sur l'utilisation de l'adalimumab pour le traitement d'uvéites chroniques et résistantes aux traitements habituels. Ces études comportent peu de patients et la plupart d'entre eux sont atteints de formes d'arthrite juvénile idiopathique différentes de celle visée par cette évaluation, soit la forme polyarticulaire. L'appréciation de la preuve est donc limitée par la faiblesse de la preuve et l'insuffisance des données.

Bien que l'INESSS soit sensible aux besoins des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique de forme polyarticulaire, ainsi qu'à ceux de leur famille, il juge que les éléments invoqués dans cette rubrique sont insuffisants pour contrebalancer le coût de traitement avec l'adalimumab, qui est beaucoup plus élevé que celui des autres agents biologiques utilisés pour le traitement des enfants avec un poids moyen de 29 kg atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

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

RECOMMANDATION

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

- L'utilisation de l'adalimumab, comparativement au placebo, pour le traitement d'enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, permet de réduire significativement les manifestations articulaires de cette maladie.
- La réduction du nombre d'articulations atteintes est associée à une amélioration de la capacité fonctionnelle des patients.
- L'INESSS est d'avis que l'efficacité et le profil d'innocuité de l'adalimumab seraient semblables à ceux de ses comparateurs chez la population visée.
- Le coût annuel de traitement avec l'adalimumab est de 18 570 \$, peu importe le poids du patient et l'année d'utilisation.
- L'adalimumab est généralement plus coûteux que les autres agents biologiques. Plus spécifiquement, son coût de traitement est deux fois plus élevé que celui de l'étanercept, son principal comparateur, pour les enfants ayant un poids moyen de 29 kg.
- Les données portant sur l'utilisation de l'adalimumab pour le traitement des uvéites associées à l'arthrite juvénile idiopathique ne permettent pas de statuer sur son utilité pour la forme polyarticulaire.

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 l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire à Humira^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Biester S, Deuter C, Michels H, et coll.** Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol* 2007 ;91(3):319-24.
- **Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et coll.** for the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and the Pediatric Rheumatology International Trials Organisation. Adalimumab with or without Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2008a;359:810-20.
- **Lovell DJ, Ruperto N, Reiff A, et coll.** Long-Term efficacy and safety of adalimumab for up to 6 years in patients with juvenile idiopathic arthritis. *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, Chicago, USA, 2011.*
- **Simonini G, Taddio A, Cattalini M, et coll.** Prevention of flare recurrences in childhood refractory chronic uveitis: An open-label comparative study of adalimumab versus infliximab. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(4):612-8.
- **Simonini G, Taddio A, Cattalini M, et coll.** Superior efficacy of Adalimumab in treating childhood refractory chronic uveitis when used as first biologic modifier drug: Adalimumab as starting anti-TNF-alpha therapy in childhood chronic uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2013;11(1):16. [Epub ahead of print]
- **Tynjälä P, Kotaniemi K, Lindahl P et coll.** Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(3):339-44.
- **Vazquez-Cobian LB, Flynn T, Lehman TJ.** Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J Pediatr* 2006;149(4):572-5.

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-CALCIUM CITRATE + VITAMINE D 1 000 UI^{MC} – Supplément de calcium et de vitamine D

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Jamp-Calcium Citrate + Vitamine D 1 000 UI

Dénomination commune : Calcium (citrate de)/vitamine D

Fabricant : Jamp

Forme : Comprimé croquable

Teneur : 500 mg - 1 000 UI

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Jamp-Calcium Citrate + Vitamine D^{MC} combine 500 mg de citrate de calcium et 1 000 UI de vitamine D. Il aide au développement et au maintien de la santé osseuse et dentaire. L'usage de calcium combiné avec une quantité suffisante de vitamine D, de même qu'une alimentation saine et de l'exercice effectué régulièrement, peuvent réduire les risques de développement de l'ostéoporose. Plusieurs préparations combinant différents sels de calcium et de la vitamine D sont présentement inscrites sur les listes, et ce, présentées sous diverses formes et teneurs. Il s'agit de la première évaluation de Jamp-Calcium Citrate + Vitamine D^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Un argumentaire clinique dans lequel diverses études sont citées pour appuyer la pertinence de l'association du citrate de calcium et de la vitamine D est soumis par le fabricant pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'INESSS a pour sa part retenu les recommandations des organismes suivants : U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) (Moyer 2013), Institute of Medicine (Institute of Medicine 2011), Ostéoporose Canada (Papaioannou 2010) et la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (Reid 2009). Quoique l'USPSTF émette certaines réserves quant à la pertinence d'une supplémentation en calcium et en vitamine D, l'ensemble des autres lignes directrices recommande une supplémentation quotidienne en calcium de 200 mg à 1 300 mg et de 400 UI à 2 000 UI en vitamine D.

Comme l'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique de l'association du citrate de calcium et de la vitamine D et qu'il reconnaît aussi la pertinence de la teneur de 500 mg – 1 000 UI, il est d'avis que ce produit satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le coût mensuel du traitement avec Jamp-Calcium Citrate + Vitamine D 1 000 UI^{MC}, à raison d'un comprimé deux fois par jour, est de 7,44 \$. Lorsque la comparaison est réalisée sur la base d'un apport quotidien de 1 000 mg de calcium, il ressort que le coût de traitement est supérieur ou équivalent à celui des deux associations de citrate de calcium et de vitamine D actuellement inscrites (7,20 \$ et 7,44 \$). Il appert également que le coût de traitement est

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

supérieur à celui des associations de carbonate de calcium et de vitamine D, peu importe la teneur de vitamine D (4,08 \$ et 7,20 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts est réalisée par l'INESSS comparant Jamp-Calcium Citrate + Vitamine D 1 000 UI^{MC} à l'ensemble des associations de calcium et de vitamine D en comprimés inscrites à la liste. Ce choix de comparateur repose sur deux hypothèses. Dans un premier temps, pour une teneur correspondante, l'efficacité des sels de citrate et de carbonate est jugée équivalente. Dans un deuxième temps, en l'absence de données probantes démontrant un effet thérapeutique incrémental pour l'apport quotidien de 2 000 UI de vitamine D comparativement à une dose inférieure, l'hypothèse d'une efficacité similaire est retenue. Ainsi, pour un apport quotidien de 1 000 mg de calcium, l'analyse montre que le coût de traitement mensuel avec Jamp-Calcium Citrate + Vitamine D 1 000 UI^{MC} (7,44 \$) est supérieur au coût moyen pondéré des associations de calcium et de vitamine D considérées (7,20 \$). Ce coût est obtenu à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période comprise entre le 1^{er} avril 2012 et le 31 mars 2013. Puisque cette différence n'est pas justifiée, l'INESSS est d'avis que le produit 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)

Outre les considérations et les éléments d'information déjà présentés, aucun autre point n'a été retenu.

RECOMMANDATION

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

- Une supplémentation quotidienne en calcium de 200 mg à 1 300 mg et de 400 UI à 2 000 UI en vitamine D est jugée pertinente.
- Le coût de traitement mensuel de Jamp-Calcium Citrate + Vitamine D 1 000 UI^{MC} est supérieur au coût moyen pondéré des associations de calcium et de vitamine D.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Jamp-Calcium Citrate + Vitamine D 1 000 UI^{MC} sur les listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institute of Medicine.** Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. [site web] Washington, DC: National Academy Press, 2011. Disponible à : <http://ods.od.nih.gov/factsheets/vitaminD/> (consulté le 12 mai 2012).
- **Moyer VA.,** Vitamin D and Calcium Supplementation to Prevent Fractures in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2013;158(9):I-36.
- **Ostéoporose Canada.** L'ostéoporose et vous. Comment choisir un supplément [ressource électronique]. Ottawa, ON : Ostéoporose Canada; 2011. Disponible à http://www.osteoporosecanada.ca/index.php/ci_id/5534/la_id/2.htm (consulté le 18 juin 2012).
- **Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et coll.** 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada : summary. *CMAJ* 2010;182(17):1864-73.

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).

- **Reid RL, Blake J, Abramson B, et coll.** Mise à jour sur la ménopause et l'ostéoporose 2009. J Obstet Gynaecol Can 2009;31(1):S1-S56.

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-VITAMINE D LIQUIDE 1 000 IU^{MC} – Supplément de vitamine D

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Jamp-Vitamine D Liquide 1 000 IU

Dénomination commune : Vitamine D

Fabricant : Jamp

Forme : Solution orale

Teneur : 1 000 UI/5 ml

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Jamp-Vitamine D Liquide 1 000 IU^{MC} est une solution orale de vitamine D destinée aux personnes âgées de 14 ans ou plus. L'usage d'une quantité suffisante de vitamine D combinée au calcium, de même qu'une alimentation saine et de l'exercice effectué régulièrement, peuvent réduire les risques de développement de l'ostéoporose. Jamp-Vitamine D Liquide 1 000 IU^{MC} aide à l'absorption du calcium et du phosphore, ainsi qu'au développement et au maintien de la santé osseuse et dentaire. Enfin, il prévient la déficience en vitamine D. Plusieurs préparations de vitamine D présentées sous diverses formes et teneurs sont actuellement inscrites sur les listes. Notons qu'une solution orale de vitamine D à 1 000 UI/dose destinée aux enfants âgés de 0 à 13 ans fait également l'objet d'une recommandation dans le cadre de la mise des listes d'octobre 2013. Il s'agit de la première évaluation de Jamp-Vitamine D Liquide 1 000 IU^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Un argumentaire clinique dans lequel diverses études sont citées pour appuyer la pertinence de la vitamine D est soumis par le fabricant pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'INESSS a pour sa part retenu les recommandations des organismes suivants : U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) (Moyer 2013), Institute of Medicine (Institute of Medicine 2011), Ostéoporose Canada (Papaioannou 2010) et la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (Reid 2009). Quoique l'USPSTF émette certaines réserves quant à la pertinence d'une supplémentation en vitamine D, l'ensemble des autres lignes directrices recommande une supplémentation quotidienne de 400 UI à 2 000 UI.

Comme l'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique de la vitamine D et qu'il reconnaît aussi la pertinence de la teneur de 1 000 UI, il est d'avis que ce produit satisfait au critère de la valeur thérapeutique et qu'il peut constituer une option intéressante pour les personnes âgées de 14 ans ou plus qui ont de la difficulté à avaler les capsules ou les comprimés.

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

Le prix de la solution orale Jamp-Vitamine D Liquide 1 000 IU^{MC} est de 15,40 \$ pour un format de 350 ml. Son coût mensuel, à raison d'une dose de 1 000 UI par jour, est de 6,60 \$. Il est supérieur à celui de la solution orale à la teneur de 400 UI par dose, administrée à raison d'une dose de 400 UI par jour (3,30 \$).

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

Du point de vue pharmacoéconomique, en l'absence de données probantes démontrant un effet thérapeutique incrémental pour l'apport quotidien de 1 000 UI de vitamine D comparativement à celui de 400 UI, l'hypothèse d'une efficacité similaire est retenue. Sur cette base, il ressort de l'analyse de minimisation des coûts réalisée par l'INESSS que le coût mensuel de traitement avec la solution orale à la teneur de 1 000 UI par dose (6,60 \$) est supérieur à celui obtenu avec la teneur de 400 UI par dose (3,30 \$), tous deux administrés à raison d'une dose par jour. Puisque cette différence n'est pas justifiée, Jamp-Vitamine D Liquide 1 000 IU^{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)

Outre les considérations et les éléments d'information déjà présentés, aucun autre point n'a été retenu.

RECOMMANDATION

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

- Une supplémentation quotidienne en vitamine D de 400 UI à 2 000 UI est jugée pertinente.
- Le coût de traitement mensuel de Jamp-Vitamine D Liquide 1 000 IU^{MC} est supérieur à celui obtenu avec la solution orale à la teneur de 400 UI par dose, pour une efficacité jugée similaire entre les deux doses.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Jamp-Vitamine D Liquide 1 000 IU^{MC} sur les listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institute of Medicine.** Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. [site web] Washington, DC: National Academy Press, 2011. Disponible à: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/vitamind/> (consulté le 12 mai 2012).
- **Moyer VA.** Vitamin D and Calcium Supplementation to Prevent Fractures in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2013;158(9):I-36.
- **Ostéoporose Canada.** L'ostéoporose et vous. Comment choisir un supplément [ressource électronique]. Ottawa, ON : Ostéoporose Canada; 2011. Disponible à http://www.osteoporosecanada.ca/index.php/ci_id/5534/la_id/2.htm (consulté le 18 juin 2012).
- **Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et coll.** 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada : summary. *CMAJ* 2010;182(17):1864-73.
- **Reid RL, Blake J, Abramson B, et coll.** Mise à jour sur la ménopause et l'ostéoporose 2009. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31(1):S1-S56.

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).

LUTREPULSE^{MC} ET SYSTÈME LUTREPULSE^{MC} – Procréation assistée

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Lutrepulse

Dénomination commune : Gonadoréline

Fabricant : Ferring

Forme : Poudre injectable sous-cutanée

Teneur : 3,2 mg

Marque de commerce : Système Lutrepulse

Dénomination commune : Gonadoréline

Fabricant : Ferring

Forme : Trousse

Teneur : 3,2 mg - 3,2 mg - 3,2 mg

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La gonadoréline est un analogue synthétique de la gonadolibérine (GnRH ou LHRH), hormone jouant un rôle essentiel dans le développement des fonctions reproductrices. Elle est indiquée « pour l'induction de l'ovulation chez les femmes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire ». Elle s'administre par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Actuellement, la fiole de 0,8 mg de gonadoréline est inscrite à la section des médicaments d'exception pour un usage chez la femme atteinte d'hypogonadisme hypogonadotrophique. Les gonadotrophines humaines (Menopur^{MC}, Repronex^{MC}) peuvent également être utilisées pour traiter cette condition. Il s'agit de la première évaluation de la fiole de 3,2 mg de Lutrepulse^{MC} et de la trousse Système Lutrepulse^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Août 2010 Inscription de la fiole de 0,8 mg de Lutrepulse^{MC} aux listes de médicaments - Médicament d'exception :

- ♦ chez la femme atteinte d'hypogonadisme hypogonadotrophique;

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de la gonadoréline a été reconnue pour le traitement des femmes atteintes d'hypogonadisme hypogonadotrophique. Deux études (Christin-Maitre 2007, Martin 1993) ont permis d'apprécier les bénéfices cliniques apportés par cette thérapie, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse. Les résultats montrent que l'administration de gonadoréline permet d'induire, chez les femmes hypogonadiques hypogonadotrophiques, l'ovulation menant à des grossesses, et ce, sans augmenter le risque d'hyperstimulation ovarienne ou de grossesse multiple comparativement à ce qui est généralement observé avec les autres traitements utilisés.

Lutrepulse^{MC} doit dorénavant être administré aux femmes à l'aide de la pompe électronique OmniPod^{MC} récemment homologuée par Santé Canada pour cet usage. Cette dernière permet d'administrer ce produit par voie sous-cutanée exclusivement. La pompe agit de manière

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

pulsatile en administrant des doses de 5 mcg à 20 mcg de gonadoréline à toutes les 90 minutes ou 120 minutes et fonctionne pendant 72 heures au maximum (3 jours). Pour une durée de traitement plus longue, une nouvelle fiole de 3,2 mg doit être reconstituée et la solution doit être introduite dans un nouveau réservoir (POD). Pour ce faire, le contenu de la fiole est dilué avec 3,2 ml de diluant (concentration de 1 mg/ml), puis 2 ml de cette solution reconstituée sont injectés dans le POD. Il est recommandé de jeter la solution restante (1,2 ml).

La trousse Système Lutrepulse^{MC}, qui inclut 3 fioles de 3,2 mg de Lutrepulse^{MC}, 3 fioles de diluant, 3 PODS ainsi que 3 seringues avec aiguilles, permet de traiter une femme pendant 9 jours. Ainsi, trois troussees seront utilisées pour un cycle de traitement (27 jours).

À noter que la fiole de 0,8 mg de Lutrepulse^{MC} ne peut pas être utilisée avec la pompe OmniPod^{MC} et qu'à la demande de Santé Canada, celle-ci sera abandonnée en raison de l'absence de pompe homologuée pour son administration.

En conclusion, l'INESSS est d'avis que la fiole de 3,2 mg de Lutrepulse^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour un usage chez la femme atteinte d'hypogonadisme hypogonadotrophique. De plus, la trousse Système Lutrepulse^{MC} est jugée pertinente d'un point de vue clinique.

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

Le prix d'une fiole de poudre injectable contenant 3,2 mg de gonadoréline est de ■■■ tandis qu'il est de ■■■ pour la trousse renfermant 3 fioles. L'administration de la gonadoréline à partir de la fiole de 3,2 mg se fait à l'aide de la pompe OmniPod^{MC}, à raison de 5 mcg à 20 mcg toutes les 90 minutes ou 120 minutes. Cela entraîne un coût de traitement de ■■■ pour une durée de 27 jours. En comparaison, lorsque la gonadoréline est administrée à partir de la fiole contenant 0,8 mg, à l'aide d'une pompe non homologuée, les coûts du traitement varient entre 311 \$ et 1 242 \$ pour une durée de 27 jours. Le coût du traitement avec la fiole de 3,2 mg de gonadoréline est nettement supérieur à celui des autres options thérapeutiques administrées pour une durée de 12 jours, telle que recommandée par les experts.

Le fabricant présente une comparaison des coûts de traitement entre la fiole de 0,8 mg et celle de 3,2 mg de gonadoréline pour justifier le prix de cette dernière. Il considère que la fiole de 3,2 mg fournit 2 mg (2 ml) de gonadoréline pour une durée de traitement de 3 jours. La durée moyenne de traitement est estimée à 18 jours, soit un multiple entier du nombre de fioles contenues dans l'emballage de la trousse. Le coût du réservoir (POD) et de la seringue avec aiguille fournis avec chaque fiole de la trousse est de ■■■. Ce coût est soustrait du prix du médicament. Ainsi, le fabricant conclut que le coût net par milligramme de la fiole de 3,2 mg de gonadoréline est moins élevé que celui obtenu avec la fiole de 0,8 mg.

Du point de vue pharmacoéconomique, l'INESSS considère qu'une analyse de minimisation des coûts qui compare la fiole de 3,2 mg de gonadoréline à celle de 0,8 mg n'est pas justifiée étant donné l'abandon de cette dernière. Ainsi, une comparaison avec d'autres produits utilisés pour l'induction de l'ovulation est privilégiée. En absence de données comparatives entre les différentes options, une analyse coûts-conséquences est réalisée. Ainsi, chez la femme atteinte d'hypogonadisme hypogonadotrophique, le recours à la gonadoréline est comparé à l'administration de gonadotrophines humaines ou recombinées associées ou non à une gonadotrophine chorionique.

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 gonadoréline comparativement aux gonadotrophines sont :

- N'augmente pas le risque d'hyperstimulation ovarienne et de grossesse multiple.
- Présente peu d'effets indésirables et ceux-ci sont de faible gravité.
- Nécessite moins de visites médicales, d'échographies et de prises de sang.

Un désavantage est :

- Nécessite l'usage d'une pompe. Par contre, la pompe OmniPod^{MC} est facile d'accès comparativement à celles non homologuées. La télécommande informatisée qui permet de programmer la quantité de gonadoréline délivrée par voie sous-cutanée est aux frais des cliniques de fertilité. Le prix d'acquisition annoncé est de [REDACTED]. Par contre, le coût du système de pompe qui administre le médicament est inclus dans celui du médicament.

La comparaison des coûts de traitement doit tenir compte des pertes de médicament entraînées par la préparation de la mise en solution de la teneur de 3,2 mg de gonadoréline et par les caractéristiques d'usage de la nouvelle pompe OmniPod^{MC}. Notons, par ailleurs, que l'écart des doses retenues pour réaliser les calculs de coûts est appuyé par les coûts moyens par ordonnance obtenus lors de l'analyse des données de facturation à la RAMQ pour la période du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2013. La comparaison entre les coûts de traitement de la gonadoréline et ceux des autres traitements médicamenteux permet de faire les constats suivants :

- Dans une perspective d'un ministère de la santé, le coût d'un traitement pour un cycle de 27 jours de gonadoréline est de [REDACTED].
- Dans une perspective d'un ministère de la santé, le coût d'un traitement pour un cycle de 12 jours d'une gonadotrophine humaine associée à une gonadotrophine chorionique (humaine ou recombinée) est de 797 \$ à 1 500 \$, auquel doit être ajouté le coût des seringues et des aiguilles (environ 15 \$), pour un total d'environ 812 \$ à 1 515 \$.
- Dans une perspective d'un ministère de la santé, le coût d'un traitement pour un cycle de follitropine alpha associée à de la gonadotrophine chorionique (humaine ou recombinée) est de 1 000 \$ à 1 905 \$ auquel doit être ajouté le coût des seringues et des aiguilles (environ 15 \$), pour un total d'environ 1 015 \$ à 1 920 \$.
- Étant donné l'hétérogénéité des causes d'infertilité chez les femmes ayant recours aux différents protocoles médicamenteux, un coût moyen pondéré ne peut pas être calculé à partir des données de facturation de la RAMQ. Les données nécessaires afin de cerner l'usage pour l'induction ovarienne ne sont pas disponibles.
- Dans une perspective sociétale, le coût d'un traitement avec la gonadoréline demeure le même si les cliniques de fertilité ne facturent pas de coût de location de la télécommande aux femmes. S'il en est autrement, le coût d'un traitement sera plus cher du montant de ce coût de location.

Il est constaté que la balance des conséquences et des coûts de traitement entre la fiole de 3,2 mg de Lutrepulse^{MC} et ses comparateurs n'est pas en faveur de la gonadoréline. En conséquence, l'INESSS est d'avis que la fiole de 3,2 mg de Lutrepulse^{MC}, dispensée en fiole unique ou en trousse, ne satisfait pas 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'usage de la fiole de 3,2 mg de gonadoréline, administrée à l'aide de la pompe OmniPod^{MC}, offre certains avantages dont un meilleur accès à la thérapie, une facilité d'usage par la patiente et d'ajustement de la dose par le clinicien, l'absence de tubulure et une diminution du risque de contamination comparativement à l'usage de la fiole de 0,8 mg.

RECOMMANDATION

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

- La fiole de 3,2 mg de Lutrepulse^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour un usage chez la femme atteinte d'hypogonadisme hypogonadotrophique. De plus, la trousse Système Lutrepulse^{MC} est jugée pertinente d'un point de vue clinique.
- Le coût du traitement avec la fiole de 3,2 mg de gonadoréline est nettement supérieur à celui des autres options administrées pour une durée de 12 jours.
- La balance des conséquences et des coûts de traitement entre la fiole de 3,2 mg de Lutrepulse^{MC} et ses comparateurs n'est pas en faveur de la gonadoréline.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire la fiole de 3,2 mg de Lutrepulse^{MC} ainsi que la trousse Système Lutrepulse^{MC} sur les listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Christin-Maitre S, de Crécy S et le groupe français des pompes à GnRH.** Grossesses obtenues par administration pulsatile de GnRH : résultats d'une large étude rétrospective multicentrique. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2007;36:8-12.
- **Martin KA, Hall JE, Adams JM, et coll.** Comparison of exogenous gonadotropins and pulsatile gonadotropin-releasing hormone for induction of ovulation in hypogonadotropic amenorrhea. J Clin Endocrinol Metab 1993;77(10):125-9.

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).

NICORETTE VAPOÉCLAIR^{MC} – Aide à la cessation tabagique

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Nicorette Vapoéclair

Dénomination commune : Nicotine

Fabricant : McNeil Co

Forme : Vaporisateur buccal

Teneur : 1 mg

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Nicorette Vapoéclair^{MC} est un vaporisateur buccal de nicotine indiqué comme thérapie de remplacement de la nicotine (TRN) afin de soulager les symptômes de sevrage liés à l'arrêt de la consommation tabagique. La TRN est actuellement inscrite aux listes de médicaments sous la forme de gomme à mâcher de 2 mg et 4 mg (Nicorette^{MC}, Thrive^{MC}), de pastilles orales de 1 mg et 2 mg (Thrive^{MC}) et de timbres transdermiques libérant 7 mg, 14 mg ou 21 mg de nicotine par 24 heures (Nicoderm^{MC}, Habitrol^{MC}). Il s'agit de la première évaluation de Nicorette VapoÉclair^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, celles de Tønnesen (2012) et d'Hansson (2012) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Tønnesen est un essai multicentrique à répartition aléatoire, contrôlé avec placebo et en double insu regroupant 479 fumeurs consommant au moins une cigarette par jour. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du vaporisateur de nicotine par rapport au placebo. Le paramètre d'efficacité principal de l'étude était l'abstinence rapportée par les sujets et vérifiée de manière objective par la mesure du monoxyde de carbone dans l'air expiré aux semaines 6, 24 et 52. L'abstinence est définie par un niveau de monoxyde de carbone inférieur à 10 ppm. Les principaux résultats de cette étude montrent que :

- La prévalence de l'abstinence continue est significativement plus élevée dans le groupe recevant le traitement actif à tous les moments de contrôle; à 52 semaines, elle est de 13,8 % dans le groupe recevant le traitement actif contre 5,6 % dans le groupe placebo pour un rapport de risque (RR) de 2,48 (IC 95% : 1,24 à 4,94).
- Les principaux effets indésirables rapportés sont le hoquet, l'irritation de la gorge, les céphalées, la dyspepsie, la stomatite et l'hypersialorrhée; leur nature est semblable à celle des autres thérapies orales de remplacement nicotinique.

L'étude d'Hansson est un essai contrôlé à répartition aléatoire regroupant 200 fumeurs volontaires. Il a pour objectif de comparer la variation de l'envie de fumer à la suite de l'administration de 2 mg de nicotine sous la forme de vaporisation buccale ou de pastilles contenant 2 mg ou 4 mg de nicotine. Le paramètre principal d'évaluation est la variation de l'envie de fumer entre la période précédant l'administration du traitement et la 1^e, 3^e et 5^e minute post-administration, évaluée sur une échelle visuelle analogue de 100 mm. Les principaux résultats concernant les teneurs de 2 mg apparaissent 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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principaux résultats de l'étude d'Hansson (2012)

	Vaporisateur 2 mg	Pastille 2 mg	Différence (IC 97,5 %) ^a
Envie de fumer en fonction du temps ^b			
à 1 minute	-11,91 ± 0,72	-3,97 ± 0,72	-7,9 (-9,8 à -6,1) ^c
à 3 minutes	-23,65 ± 1,21	-10,14 ± 1,20	-13,5 (-16,4 à -10,6) ^c
à 5 minutes	-29,19 ± 1,32	-15,27 ± 1,31	-13,9 (-16,9 à -10,9) ^c

a Différence entre les traitements et intervalle de confiance à 97,5 %

b Variation de l'envie de fumer après l'administration d'une dose de nicotine (évaluée sur une échelle visuelle analogue de 100 mm)

c Différence statistiquement significative $p < 0,001$ entre les traitements considérés

- Le temps estimé pour que la moitié des sujets atteigne une réduction de l'envie de fumer de 25 % et 50 % est en faveur du traitement en vaporisation.
- Les effets indésirables sont plus de deux fois plus fréquents dans le groupe recevant la nicotine sous forme de vaporisateur buccal que dans le groupe traité par les pastilles de 2 mg; ils sont cependant de nature et de gravité semblables à ceux des autres TRN orales.

Finalement, l'avantage de la TRN administrée par un vaporisateur buccal réside dans le soulagement rapide de l'envie de fumer. La grande surface d'absorption des gouttelettes de la solution sur la muqueuse buccale contribue certainement à procurer cet avantage. Le taux d'abstinence continue à 12 mois par rapport au placebo ainsi que le profil d'innocuité apparaissent semblables à ceux des autres TRN. Le vaporisateur de nicotine constitue donc une option supplémentaire dans l'aide à la cessation tabagique.

Ainsi, l'INESSS est d'avis que Nicorette Vapoéclair^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le prix d'un vaporisateur buccal contenant 150 pulvérisations est de [REDACTED]. Si on considère 840 pulvérisations (une pulvérisation comprenant 1 mg de nicotine) remboursables à l'intérieur des 12 semaines consécutives autorisées annuellement par le régime général, le coût de traitement de Nicorette Vapoéclair^{MC} est de [REDACTED]. Ce coût se situe dans l'intervalle de ceux obtenus avec les pastilles orales de 1 mg et les gommes à mâcher de 2 mg (169 \$ à 214 \$). Pour la même période, si on considère 1 680 pulvérisations, le coût de traitement de Nicorette Vapoéclair^{MC} pour la dose de 2 mg ([REDACTED]) est supérieur à celui des pastilles orales de 2 mg et des gommes à mâcher de 4 mg (221 \$ à 243 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Sur la base d'une efficacité thérapeutique et d'un profil d'innocuité similaires, elle compare [REDACTED] Nicorette Vapoéclair^{MC} au coût moyen pondéré des produits de TRN – incluant les gommes à mâcher (Nicorette^{MC} et Thrive^{MC}) et les pastilles orales (Thrive^{MC}) – remboursés par la RAMQ pour l'année 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).

Analyse de minimisation des coûts comparant Nicorette Vapoéclair^{MC} aux autres thérapies orales de remplacement de la nicotine

	Fabricant	INESSS ^a
Médicament	Coût unitaire	
Nicorette VapoÉclair ^{MC}	■	■
Comparateur		
Gommes à mâcher 2 mg (Nicorette ^{MC} et Thrive ^{MC})	■	0,2016 \$ à 0,2542 \$
Gommes à mâcher 4 mg (Nicorette ^{MC} et Thrive ^{MC})	■	0,2636 \$ à 0,2889 \$
Pastilles orales 1 mg (Thrive ^{MC})	■	0,2016 \$ à 0,2542 \$
Pastilles orales 2 mg (Thrive ^{MC})	■	0,2636 \$ à 0,2889 \$
Coût moyen pondéré des comparateurs		
Thérapies orales de remplacement de la nicotine	■	0,1644 \$ ^d

- a Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* de juin 2013 ou selon le prix soumis par le fabricant, excluant celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Il tient compte de l'application de la méthode du prix le plus bas.
- b Coût soumis par le fabricant de Nicorette Vapoéclair^{MC}, excluant celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste
- c Coût moyen pondéré par mg calculé selon les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période de l'année 2012
- d Coût moyen pondéré par mg calculé selon les parts de marché obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2013

L'analyse de minimisation des coûts est jugée pertinente. Toutefois, l'INESSS est d'avis que l'analyse doit comparer le coût moyen pondéré des TRN orales à celui de Nicorette Vapoéclair^{MC} pour des doses de nicotine équivalentes. En effet, l'analyse du fabricant considère seulement le coût de traitement de Nicorette Vapoéclair^{MC} à la posologie de 1 mg. Or, en pratique, le traitement de certains patients nécessite l'administration de doses supérieures à 1 mg de nicotine (pastilles orales de 2 mg ou gommes à mâcher 4 mg). Par conséquent, l'utilisation de Nicorette Vapoéclair^{MC} pour administrer des doses de plus de 1 mg de nicotine doit être considérée. Selon les données disponibles, une dose de 1 mg administrée sous forme de vaporisation buccale est équivalente à une pastille de 1 mg et à une gomme de 2 mg. Par ailleurs, il est considéré que la quantité de nicotine libérée par une gomme de 4 mg est de 3 mg.

Ainsi, sur la base de doses de nicotine équivalentes et selon les parts de marché de chacune des formulations obtenues à partir des statistiques de facturation à la RAMQ pour la période du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2013, le coût de traitement moyen pondéré de Nicorette Vapoéclair^{MC} (■) est supérieur à celui des thérapies orales de remplacement de la nicotine actuellement inscrites à la *Liste de médicaments* (0,1644 \$). Pour cette raison, Nicorette Vapoéclair^{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)

Outre les considérations et les éléments d'information déjà présentés, aucun autre point n'a été retenu.

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

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

- L'efficacité et le profil d'innocuité du vaporisateur buccal sont équivalents à ceux des autres thérapies orales de remplacement de la nicotine.
- Le coût de traitement moyen pondéré de Nicorette Vapoéclair^{MC} est supérieur à celui des thérapies orales de remplacement de la nicotine actuellement inscrites à la *Liste de médicaments*.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESS recommande au ministre de ne pas inscrire Nicorette Vapoéclair^{MC} sur les listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Dautzenberg B, Nides M, Kienzler JL, Callens A.** Pharmacokinetics, safety and efficacy from randomized controlled trials of 1 and 2 mg nicotine bitartrate lozenges (Nicotinell). *BMC Clin Pharmacol* 2007;7:11
- **Hansson A, Hajek P, Perfekt R et coll.** Effects of nicotine mouth spray on urges to smoke, a randomized clinical trial. *BMJ open* 2012;2(5):e001618
- **Tønnesen P, Lauri H, Perfekt R et coll.** Efficacy of a nicotine mouth spray in smoking cessation: a randomised, double blind trial. *Eur Resp Soc* 2012;40(3):548-54

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).

SUBLINOX^{MC} – Traitement des symptômes de l'insomnie

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Sublinox

Dénomination commune : Zolpidem (tartrate de)

Fabricant : Meda Val

Forme : Comprimé sublingual

Teneurs : 5 mg et 10 mg

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le zolpidem est un agoniste des récepteurs des benzodiazépines dont l'affinité pour la sous-unité alpha-1 des récepteurs BZ-1 présents au niveau du cortex cérébral expliquerait la spécificité de son action hypnotique. Il est indiqué « en traitement de courte durée pour soulager les symptômes de l'insomnie caractérisée par une difficulté d'endormissement, des réveils nocturnes fréquents et/ou des réveils matinaux précoces ». Plusieurs benzodiazépines, approuvées ou non par Santé Canada pour leur activité hypnotique et inscrites aux listes de médicaments, sont utilisées pour le traitement de l'insomnie. La valeur thérapeutique du zopiclone (Imovane^{MC}), un autre agoniste des récepteurs des benzodiazépines, a été reconnue dans le passé sur la base d'une efficacité semblable à celle des benzodiazépines; il n'a cependant pas été inscrit aux listes, car il ne satisfaisait à l'ensemble des critères prévus à la loi. Il s'agit de la première évaluation de Sublinox^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, celles de Leppik (1997), de Tsutsui (2001) et de Staner (2010) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Notons que la formulation évaluée dans les études de Leppik et de Tsutsui n'est pas la forme sublinguale visée par la demande d'inscription, mais un comprimé régulier.

L'étude de Leppik a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement de quatre semaines avec 5 mg de zolpidem, 0,125 mg de triazolam ou 15 mg de temazépam à celles d'un placebo. Il s'agit d'une étude multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et en groupes parallèles. Les 335 participants, âgés de 60 ans à 85 ans, souffrent d'insomnie primaire chronique. Les mesures d'efficacité principales sont les moyennes hebdomadaires des résultats rapportés quotidiennement par les sujets concernant la latence d'endormissement et la durée totale de sommeil. Les principaux résultats de cette étude sont les suivants :

- Au cours des 4 semaines de traitement, les résultats obtenus pour la latence d'endormissement montrent que le groupe recevant le zolpidem obtient une réduction plus importante que celle du groupe placebo ($p < 0,05$). À la semaine 4, la réduction de la latence d'endormissement est de 40 minutes dans le groupe zolpidem et de 20 minutes dans le groupe placebo ($p < 0,05$). Des résultats similaires sont observés avec les autres traitements actifs; cependant, il n'y a pas de comparaison directe entre eux.
- La durée totale de sommeil pour les groupes recevant le zolpidem ou le témazepam est plus importante que celle du groupe placebo pour la première semaine de traitement ($p < 0,05$), mais pas pour les suivantes. À la semaine 4, l'augmentation de la durée totale

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 sommeil est de 70 minutes dans le groupe zolpidem contre 52 minutes dans le groupe placebo. Quant au groupe triazolam, la durée totale de sommeil est supérieure à celle du groupe placebo pour les trois premières semaines de l'étude ($p < 0,05$).

- L'analyse de l'impression globale de la thérapie rapportée de manière subjective par les sujets montre que, dans les groupes traités avec le zolpidem ou le témazépam, une proportion plus importante de patients présente une amélioration de la qualité du sommeil et une meilleure sensation générale par rapport à leur état initial.
- Aucune différence quant à la fréquence et à la nature des effets indésirables n'a été constatée entre les groupes.

Cette étude présente plusieurs limites méthodologiques. D'abord, les caractéristiques de départ des sujets inclus dans l'étude ne sont pas précisées. De plus, la taille d'échantillon n'est pas justifiée statistiquement et la méthode d'imputation des données manquantes n'est pas décrite. Le caractère subjectif de l'évaluation de l'efficacité, fondée exclusivement sur les perceptions des patients, limite également l'interprétation de ses résultats. Par ailleurs, l'ampleur de l'efficacité du zolpidem par rapport au placebo est jugée modeste.

L'étude de Tsutsui est un essai multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et à double placebo d'une durée de 14 jours portant sur 479 patients souffrant d'insomnie chronique. Elle a pour but de déterminer si l'efficacité hypnotique de 10 mg de zolpidem est équivalente à celle de 7,5 mg de zopiclone. Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients présentant une amélioration modérée ou prononcée des symptômes d'insomnie selon l'échelle modifiée d'impression clinique globale (CGI) évaluée par l'investigateur. Le critère d'équivalence est satisfait si les limites de l'intervalle de confiance à 90 % (IC90 %) pour la différence entre les groupes n'excèdent pas 10 %. Les principaux résultats de l'analyse *per protocole* sont les suivants :

- La proportion de patients présentant une amélioration modérée ou prononcée des symptômes d'insomnie est comparable entre le groupe zolpidem (67,9 %) et le groupe zopiclone (61,6 %), pour une différence de risque de 6,3 % (IC90 % : -1,7 % à 14,3 %).
- La proportion de patients ayant rapporté une amélioration modérée ou prononcée de leurs symptômes d'insomnie est comparable entre le groupe zolpidem (64,6 %) et le groupe zopiclone (61,2 %), pour une différence de risque de 3,4 % (IC90 % : -4,7 % à 11,6 %).
- Le calcul d'un intervalle de confiance à 95 % ainsi qu'une analyse en intention de traiter ont permis de confirmer ces résultats.
- Le profil d'effets indésirables est similaire dans les deux groupes excepté pour le goût métallique plus fréquent dans celui recevant le zopiclone; le pourcentage d'abandons en raison des effets indésirables était de 6,1 % dans le groupe zolpidem contre 8,1 % dans le groupe zopiclone.

Ainsi, les résultats indiquent que le zolpidem est équivalent au zopiclone quant à l'amélioration globale des troubles du sommeil. Toutefois, cette étude présente certaines limites méthodologiques. Parmi les patients inclus dans l'étude, 35 ont par la suite été jugés non éligibles. Par ailleurs, la source de financement de l'étude et les conflits d'intérêts des auteurs ne sont pas divulgués.

Les résultats de ces deux études nous permettent de reconnaître la valeur thérapeutique du zolpidem sous forme de comprimé régulier. Pour apprécier celle du comprimé sublingual, l'INESSS s'est intéressé aux résultats de l'étude de Staner. Il s'agit d'un essai multicentrique à répartition aléatoire, en chassé-croisé et à double insu. Il a pour but de comparer 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).

hypnotique d'une dose unique de 10 mg de zolpidem chez des patients souffrant d'insomnie chronique : d'une part, sous forme de comprimé oral et d'autre part, sous forme de comprimé sublingual. Les résultats de cette étude permettent de constater une différence entre les traitements concernant la latence d'endormissement objectivée par une mesure polysomnographique de 8,63 minutes en faveur du comprimé sublingual ($p < 0,01$). Aucune autre différence significative n'est observée sur les paramètres de maintien du sommeil, de la facilité d'endormissement et du comportement au réveil. Cette étude, jugée de bonne qualité, permet de conclure à une efficacité comparable du comprimé sublingual par rapport au comprimé régulier de zolpidem.

En conclusion, les études cliniques analysées indiquent que l'ampleur de l'efficacité du zolpidem par rapport au placebo est modeste, mais semblable à celle des benzodiazépines et du zopiclone; il en est de même de son innocuité. À la lumière des données analysées, l'INESSS est d'avis que le zolpidem satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le prix d'un comprimé de 5 mg de zolpidem est de [REDACTED] et celui d'un comprimé de 10 mg est de [REDACTED]. À la posologie de 5 mg à 10 mg par jour, le coût de traitement pour une période de 7 jours à 10 jours avec zolpidem varie de [REDACTED] à [REDACTED] et est supérieur à celui des benzodiazépines (moins de 1 \$) inscrites aux listes.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts et une analyse coûts-conséquences non publiées. La première analyse, fondée sur l'hypothèse d'une efficacité thérapeutique et d'un profil d'innocuité similaires, compare le coût de traitement du zolpidem à celui du zopiclone. Cette comparaison n'est pas retenue puisque le zopiclone n'est pas inscrit aux listes de médicaments. La seconde analyse compare les coûts et les conséquences du zolpidem à ceux du lorazépam. Le fabricant confère au zolpidem un bénéfice concernant la réduction des accidents de la route. Cette analyse n'est pas jugée adéquate puisque l'INESSS ne reconnaît qu'une efficacité thérapeutique et un profil d'innocuité similaires entre Sublinox^{MC} et les benzodiazépines.

Dans ce cas, l'INESSS est d'avis de privilégier une analyse de minimisation des coûts comparant le zolpidem avec les benzodiazépines. Il en résulte que le coût de traitement par période de 7 jours à 10 jours avec le zolpidem est supérieur à celui des benzodiazépines. Pour cette raison, le zolpidem 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)

Outre les considérations et éléments d'information présentés précédemment, aucun autre point n'a été retenu.

RECOMMANDATION

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

- L'efficacité hypnotique et le profil d'innocuité du zolpidem sont semblables à ceux du zopiclone et des benzodiazépines.

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 par période de 7 jours à 10 jours avec le zolpidem est supérieur à celui des benzodiazépines.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Huedo Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, et coll.** Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *BMJ. British medical journal* 2012;345:e8343-e8343.
- **Leppik IE, Roth-Schechter GB, Gray GH, et coll.** Double-blind, placebo-controlled comparison of zolpidem, triazolam, and temazepam in elderly patients with insomnia. *Drug Dev Res* 1997;40:230–8.
- **Staner C, Joly F, Jacquot N, et coll.** Sublingual zolpidem in early onset of sleep compared to oral zolpidem: polysomnographic study in patients with primary insomnia. *Curr Med Res Opin* 2010;26(6): 1423-31.
- **Tsutsui S.** A double-blind comparative study of zolpidem vs zopiclone in the treatment of chronic primary insomnia. *J Int Med Res* 2001;29(3):163-77.

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

5 ÉVALUATION DE MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX

ADCETRIS^{MC} – Lymphome de Hodgkin

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Adcetris

Dénomination commune : Brentuximab védotine

Fabricant : SeattleGen

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneur : 50 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

Un processus formel de collaboration a été instauré entre le Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de la Direction québécoise de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux pour l'évaluation des médicaments anticancéreux. Ce processus prévoit d'abord le recours à une approche consensuelle entre les deux comités pour l'appréciation de la valeur thérapeutique du produit. Quant aux autres critères inscrits à la loi, les membres du CEPO sont consultés notamment sur certaines hypothèses cliniques nécessaires à l'analyse pharmacoéconomique en vue d'une recommandation par le CSEMI. En définitive, il revient à l'INESSS de faire la recommandation au ministre relativement à l'inscription des médicaments aux listes de médicaments selon l'ensemble des critères prévus à la loi.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le brentuximab védotine est un anticorps anti-CD30 conjugué à un agent antimitotique qui agit en entraînant une apoptose sélective des cellules tumorales exprimant l'antigène CD30. Santé Canada a émis un avis de conformité conditionnel pour le brentuximab védotine. Il est indiqué notamment « pour le traitement des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin (LH) après échec d'une greffe de cellules souches autologue (GCSA) ou après échec d'au moins deux protocoles de polychimiothérapie chez des patients non candidats à la GCSA ». Actuellement, chez les personnes atteintes d'un lymphome de Hodgkin classique réfractaire ou récidivant après une thérapie de première intention, le traitement standard consiste à administrer une chimiothérapie de sauvetage, suivie d'une chimiothérapie à forte dose et d'une greffe autologue de cellules souches. Il n'existe pas de thérapie standard reconnue suivant l'échec d'une autogreffe. Divers protocoles de chimiothérapie peuvent être utilisés tels DHAP (dexaméthasone, cytarabine, cisplatine), ESHAP (étoposide, méthylprednisolone, cytarabine, cisplatine), GDP (gemcitabine, dexaméthasone, cisplatine), GVD (gemcitabine, vinorelbine, doxorubicine) ou ICE (ifosfamide, carboplatine, étoposide). La greffe allogénique de cellules souches, qui a un potentiel curatif, est également une option considérée. Chez les personnes qui ne peuvent pas recevoir de greffe autologue de cellules souches, divers agents de chimiothérapie sont utilisés en association tels ceux énumérés précédemment. Il s'agit de la première évaluation d'Adcetris^{MC} par l'INESSS pour 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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).
--

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, une étude de phase II (Younes 2012) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Younes est un essai à devis ouvert, multicentrique et non comparatif, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du brentuximab védotine, administré en monothérapie, chez 102 patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique, réfractaire ou récidivant après l'administration d'une chimiothérapie à forte dose et d'une greffe autologue de cellules souches. Ceux-ci étaient âgés de 12 ans ou plus, présentaient une lésion mesurable d'au moins 1,5 cm et un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. Les personnes ayant reçu une allogreffe de cellules souches ont été exclues. Le brentuximab védotine était administré par perfusion intraveineuse à raison de 1,8 mg/kg au jour 1 de chaque cycle de 21 jours, jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou pour un maximum de 16 cycles. En présence d'effets indésirables significatifs, l'administration du brentuximab védotine pouvait être interrompue temporairement ou la dose pouvait être réduite à 1,2 mg/kg. L'objectif principal était d'évaluer le taux de réponse tumorale objective. Celle-ci a été évaluée par un comité indépendant. L'évaluation effectuée par les investigateurs a été considérée comme une analyse exploratoire. Les analyses d'efficacité et de toxicité ont été réalisées en intention de traiter modifiée, c'est-à-dire que tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement ont été inclus. 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 de l'étude de Younes (2012)

	Brentuximab védotine (n = 102)	Intervalles de confiance à 95 %
Paramètre d'évaluation de l'efficacité^a		
Réponse tumorale objective ^b	75 %	65 % à 83 %
Rémission complète ^c	34 %	25 % à 44 %
Rémission partielle ^c	40 %	n.d.
Contrôle de la maladie ^d	96 %	90 % à 99 %
Durée médiane de la réponse tumorale objective	6,7 mois	3,6 mois à 14,8 mois
Durée médiane de la rémission complète	20,5 mois	10,8 mois à non estimable
Survie médiane sans progression estimée	5,6 mois	5 mois à 9 mois
Survie médiane globale estimée	22,4 mois	21,7 mois à non atteinte
Paramètre d'évaluation de l'innocuité^c		
Arrêt de traitement lié à des effets indésirables	20 %	n.d.
Interruption de dose liée à des effets indésirables	47 %	n.d.
Réduction de dose liée à des effets indésirables	11 %	n.d.
Neutropénies (grades 3 et 4)	20 %	n.d.
Neuropathie périphérique sensorielle (grades 3 et 4)	8 %	n.d.

a Résultat d'évaluation par le comité indépendant

b Pourcentage de patients ayant une rémission complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation révisés de l'*International Working Group Response for malignant lymphoma*

c Pourcentage de patients

d Pourcentage de patients ayant une rémission complète, partielle ou une maladie stable déterminée selon les critères d'évaluation révisés de l'*International Working Group Response for malignant lymphoma*

n.d. Non disponible

Cette étude est de faible niveau de preuve. En effet, elle inclut peu de sujets et possède un devis sans insu et sans traitement comparateur. Cependant, les réponses au traitement ont été évaluées par un comité indépendant selon des critères d'évaluation reconnus. L'absence de comparateur pourrait s'expliquer par le fait qu'il n'existe pas de traitement standard reconnu chez les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique, réfractaire ou récidivant après l'administration d'une chimiothérapie à forte dose et d'une greffe autologue de cellules souches. Toutefois, de l'avis des experts, une étude à répartition aléatoire comparant le brentuximab védotine à un traitement au choix de l'investigateur aurait été réalisable. Les caractéristiques de base des sujets sont détaillées. Ceux-ci sont plutôt jeunes (âge médian de 31 ans), ont un bon statut de performance (0 ou 1) et 34 % d'entre eux présentent des symptômes de type « B » (fièvre, sueur nocturne, perte de poids), ce qui est un facteur de mauvais pronostic. La population étudiée représente bien celle qui serait traitée à ce stade de la maladie 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).

Notons que les patients ont reçu plusieurs chimiothérapies antérieures (1 à 13, médiane = 3,5), que 42 % d'entre eux étaient réfractaires à leur plus récente thérapie et que 71 % des sujets ont eu une récurrence dans l'année suivant l'autogreffe (médiane = 6,7 mois). En ce qui concerne l'objectif principal, il est jugé adéquat en raison du stade de la maladie. Finalement, tous les patients inclus à l'étude ont reçu au moins une autogreffe de cellules souches. Cette étude ne permet donc pas de soutenir l'usage du brentuximab védotine chez les patients qui ne sont pas éligibles à une telle greffe. D'ailleurs, les seules données disponibles chez cette population proviennent d'une analyse *a posteriori* qui combine les données de deux études de phase I (Forero-Torres 2012). Cette analyse n'est pas retenue en raison du faible niveau de preuve.

Les résultats de l'étude démontrent que le brentuximab védotine, administré en monothérapie, entraîne une réponse tumorale objective chez 75 % des patients. Ce pourcentage de sujets présentant une réponse est jugé élevé à ce stade de la maladie, mais celle-ci est d'une durée relativement courte. Quant au pourcentage de rémission complète, il est considéré comme important (34 %). En effet, l'obtention d'un tel taux de rémission avec le brentuximab védotine permettrait d'administrer une allogreffe chez une proportion plus importante de patients. De plus, d'autres résultats sont d'intérêt tels la réduction de la taille de la tumeur qui a été observée chez 94 % des sujets et le pourcentage élevé de contrôle de la maladie (96 %). En ce qui concerne la survie médiane sans progression et la survie médiane globale, elles sont estimées à 5,6 mois et à 22,4 mois, respectivement. Les réponses au traitement déterminées par les évaluateurs indépendants sont semblables à celles observées par les investigateurs. Par ailleurs, il est noté que les données provenant d'une sous-analyse effectuée chez 57 patients qui ont eu une récurrence à la suite d'une autogreffe montrent que l'usage du brentuximab védotine semble prolonger la survie sans progression de la maladie (médiane = 7,8 mois) par rapport à la chimiothérapie administrée précédemment (médiane = 4,1 mois). Ce résultat ne permet pas d'évaluer adéquatement l'efficacité du brentuximab védotine puisque le nombre de patients est faible, que le type de chimiothérapie n'est pas connu et qu'elle a été administrée dans un contexte hors étude.

De l'avis des experts, l'efficacité du brentuximab védotine est jugée cliniquement significative compte tenu qu'il s'agit d'une population ayant reçu plusieurs thérapies antérieures et considérant la proportion élevée de patients qui présentent une maladie réfractaire à leur dernière thérapie. Cependant, des données provenant d'une étude comparative à répartition aléatoire auraient été souhaitables. Celles-ci permettraient de quantifier et d'apprécier l'ampleur des bénéfices observés avec ce produit par rapport aux thérapies disponibles. Notons que la comparaison indirecte des données obtenues avec le brentuximab védotine et celles rapportées avec le protocole GVD chez une population semblable (Bartlett 2007) a été envisagée, mais non retenue en raison notamment de ses multiples limites.

En ce qui a trait à l'innocuité, les principaux effets indésirables rapportés avec le brentuximab védotine sont la neuropathie périphérique sensorielle (42 %), les nausées (35 %), la fatigue (34 %), la neutropénie (19 %) et la diarrhée (18 %). Des effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été observés chez 55 % des sujets dont les plus fréquents sont la neutropénie (20 %) et la neuropathie périphérique sensorielle (8 %). Le pourcentage de patients ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables est important; les neuropathies périphériques sensorielles ou motrices en étaient la principale cause. La prise en charge de ces effets indésirables, notamment par une interruption temporaire du traitement ou une réduction de dose, permet d'en réduire la gravité et la fréquence. Quant à la qualité de vie, aucune donnée n'est rapportée.

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, les données sur le brentuximab védotine proviennent d'une étude non comparative, de faible niveau de preuve. Les résultats observés quant à la réponse tumorale objective, à la rémission complète et à la stabilisation de la maladie sont cliniquement significatifs. Cependant, une étude comparative à répartition aléatoire aurait permis de quantifier et d'apprécier les bénéfices du brentuximab védotine. De plus, aucune donnée de qualité de vie n'est disponible. Par conséquent, les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que les données sont insuffisantes pour reconnaître la valeur thérapeutique du brentuximab védotine, administré en monothérapie, pour le traitement des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique, réfractaire ou récidivant après l'administration d'une chimiothérapie à forte dose et d'une greffe autologue de cellules souches.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Adcetris^{MC} sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome de Hodgkin, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, et coll.** Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol* 2007;18(6):1071-9.
- **Forero-Torres A, Fanale M, Advani R, et coll.** Brentuximab vedotin in transplant-naïve patients with relapsed or refractory hodgkin lymphoma: analysis of two phase I studies. *Oncologist* 2012;17(8):1073-80.
- **Younes A, Gopal AK, Smith SE, et coll.** Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30(18):2183-9.

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).

STIVARGA^{MC} – Cancer colorectal métastatique

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Stivarga

Dénomination commune : Régorafenib (monohydrate)

Fabricant : Bayer

Forme : Comprimé

Teneur : 40 mg

Avis de refus

Un processus formel de collaboration a été instauré entre le Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de la Direction québécoise de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux pour l'évaluation des médicaments anticancéreux. Ce processus prévoit d'abord le recours à une approche consensuelle entre les deux comités pour l'appréciation de la valeur thérapeutique du produit. Quant aux autres critères inscrits à la loi, les membres du CEPO sont consultés notamment sur certaines hypothèses cliniques nécessaires à l'analyse pharmacoéconomique en vue d'une recommandation par le CSEMI. En définitive, il revient à l'INESSS de faire la recommandation au ministre relativement à l'inscription des médicaments aux listes de médicaments selon l'ensemble des critères prévus à la loi.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le régorafenib inhibe l'activité de plusieurs protéines kinases intervenant dans l'angiogénèse tumorale (VEGFR1, 2, 3, TIE2), l'oncogénèse (KIT, RET, RAF-1, BRAF) et le micro-environnement tumoral (PDGFR, FGFR). Il s'administre par voie orale et est indiqué « pour le traitement des patients souffrant de cancer colorectal (CCR) métastatique qui ont déjà reçu une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, l'oxaliplatine, l'irinotécan et un traitement anti-VEGF et, chez les porteurs d'un gène KRAS de type sauvage (ou non muté), un traitement anti-EGFR ». Actuellement, les meilleurs soins de soutien sont offerts à ces patients car aucune option de traitement n'est disponible. Il s'agit de la première évaluation de Stivarga^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, l'étude de Grothey (2013) est celle retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Grothey (CORRECT) est un essai de phase III, à répartition aléatoire, multicentrique, réalisé à double insu, qui compare l'efficacité et l'innocuité du régorafenib à celles d'un placebo, tous deux administrés en association avec les meilleurs soins de soutien. Elle a été réalisée chez 760 adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique, qui ont reçu toutes les thérapies antérieures disponibles (fluoropyrimidine, oxaliplatine, irinotécan, bévacicumab et, en présence d'un gène KRAS non muté (n = 299), cétuximab ou panitumumab) et qui ont progressé pendant ou dans les trois mois suivant la dernière thérapie standard administrée ou qui ont cessé le traitement en raison d'une toxicité inacceptable. Ils présentaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 2:1 et par stratification

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

selon l'usage antérieur d'un traitement anti-VEGF, le délai avant le diagnostic de la maladie métastatique et la région géographique. Le régorafenib à raison de 160 mg une fois par jour ou le placebo étaient administrés pendant les trois premières semaines de chaque cycle de 28 jours. Les traitements étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, l'administration du régorafenib pouvait être interrompue temporairement ou la dose pouvait être réduite selon un algorithme prédéterminé. L'objectif principal était d'évaluer la survie médiane globale. Deux analyses intérimaires de la survie globale étaient prévues au protocole. Celles-ci ont été effectuées lorsqu'environ 30 % et 70 % du nombre total de décès attendus (582 décès) étaient observés. À la suite de la recommandation du comité indépendant, l'insu a été levé après la seconde analyse intérimaire puisque l'objectif d'évaluation principal était satisfait. À partir de ce moment, les patients du groupe placebo pouvaient recevoir le régorafenib (*crossover*). Les analyses d'efficacité ont été réalisées selon le principe de l'intention de traiter et celles de toxicité ont inclus tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement. Les principaux résultats, obtenus lors de la seconde analyse intérimaire effectuée après 432 décès, 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 de l'étude de Grothey (2013)

	Régorafenib et meilleurs soins de soutien (n = 505)	Placebo et meilleurs soins de soutien (n = 255)	RRI (IC95 %) ^a ou valeur p
Paramètre d'évaluation de l'efficacité			
Survie médiane globale	6,4 mois	5 mois	0,77 (0,64 à 0,94) p = 0,005
Survie médiane sans progression	1,9 mois	1,7 mois	0,49 (0,42 à 0,58) p < 0,0001
Réponse tumorale objective ^b	1 %	0,4 %	p = 0,19
Contrôle de la maladie ^c	41 %	15 %	p < 0,0001
Paramètre d'évaluation de l'innocuité^d			
Effets indésirables (grades 3 et 4)	54 % (n = 500)	14 % (n = 253)	n.d.
Réaction cutanée main-pied (grades 3 et 4)	17 %	< 1 %	n.d.
Fatigue (grades 3 et 4)	10 %	5 %	n.d.
Diarrhée (grades 3 et 4)	7 %	1 %	n.d.
Arrêt de traitement lié à des effets indésirables	18 %	13 %	n.d.
Interruption de dose liée à des effets indésirables	61 %	22 %	n.d.
Réduction de dose liée à des effets indésirables	38 %	3 %	n.d.

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 %

b Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)

c Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle ou une maladie stable (la maladie stable a été évaluée au moins 6 semaines après la répartition aléatoire) déterminée selon les critères d'évaluation RECIST

d Pourcentage de patients

n.d. Non disponible

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Elle inclut un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire est adéquate, le double insu est respecté et il n'y a pas eu de perte au suivi. Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et ceux-ci sont généralement bien répartis entre les groupes. Quelques différences sont observées, notamment au regard du statut de performance selon l'ECOG, du statut mutationnel *KRAS* et de l'arrêt des traitements antérieurs dû à la progression. Cependant, il est peu probable que ces différences aient influencé les résultats. La population étudiée représente bien celle qui serait traitée à ce stade de la maladie au Québec, ce qui appuie la validité externe. L'objectif d'évaluation principal est la survie globale. Il s'agit d'un marqueur final pertinent afin de qualifier la valeur thérapeutique d'un médicament en oncologie. Le traitement comparateur choisi, le placebo, est adéquat car il n'existe pas de traitement standard à ce stade de la maladie.

Les résultats de l'étude démontrent que le régorafenib prolonge la survie médiane globale de 1,4 mois comparativement au placebo, tous deux associés aux meilleurs soins de soutien. Cela

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).

correspond à une réduction du risque de décès de 23 %. Ce gain, quoique statistiquement significatif, est jugé cliniquement modeste en dernière intention de traitement du cancer colorectal métastatique. Les résultats de survie globale provenant des analyses de sous-groupes montrent tous des bénéfices en faveur du régorafenib, à l'exception de l'analyse selon le site initial de la maladie. En effet, il semble que le sous-groupe de patients ayant une atteinte du rectum bénéficierait moins du traitement avec le régorafenib que ceux ayant une atteinte du colon. De l'avis des experts, cette différence pourrait être expliquée par le plus faible nombre de patients ayant une atteinte du rectum qui pourrait influencer la puissance statistique de l'analyse. Par ailleurs, en ce qui concerne l'analyse de la survie globale menée en fonction du statut mutationnel *KRAS*, les experts sont d'avis que la puissance de l'étude n'est peut-être pas suffisante pour permettre de tirer des conclusions quant aux différences observées entre ces sous-groupes.

Pour ce qui est de la survie médiane sans progression, un gain de 0,2 mois (7 jours) en faveur du régorafenib est observé chez les patients. Les experts sont d'avis que ce faible gain n'est peut-être pas représentatif du bénéfice réel, car aux valeurs médianes, les courbes de Kaplan-Meier se rapprochent pour ensuite se séparer. Dans ce cas, le rapport des risques instantanés (RRI, *hazard ratio*) de 0,49 témoigne davantage du bénéfice clinique. En ce qui concerne l'obtention d'une réponse tumorale objective, un faible pourcentage est observé dans les deux groupes, mais le pourcentage de patients ayant un contrôle de la maladie est en faveur du régorafenib. Ce résultat est jugé cliniquement pertinent.

En ce qui a trait à l'innocuité, des effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 54 % des patients du groupe régorafenib et chez 14 % de ceux du groupe placebo. Les réactions cutanées main-pied (17 %), la fatigue (10 %), la diarrhée (7 %), l'hypertension (7 %) et les rashes ou la desquamation (6 %) sont ceux principalement observés avec le régorafenib. Le pourcentage de patients ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables est supérieur dans le groupe recevant le régorafenib. De l'avis des experts, le régorafenib entraîne des effets indésirables importants considérant l'intention de traitement visée, mais la prise en charge de ceux-ci, notamment par une interruption temporaire du traitement ou une réduction de dose, permet d'en réduire la gravité.

La qualité de vie a été déterminée à l'aide d'instruments de mesure validés, soit le *Quality-of-life questionnaire* (QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC) et le questionnaire EuroQol (EQ-5D). Les résultats montrent que la qualité de vie des patients recevant le régorafenib s'est détériorée de façon semblable à celle des patients qui ont reçu le placebo.

En conclusion, les résultats d'une étude de phase III de bonne qualité méthodologique démontrent que le régorafenib prolonge la survie médiane globale de 1,4 mois en dernière intention de traitement du cancer colorectal métastatique. De plus, la réduction du risque de progression ainsi que la stabilisation de la maladie sont en faveur du régorafenib. L'ampleur des bénéfices observés à ce stade de la maladie est jugée cliniquement modeste. Bien que le régorafenib entraîne des effets indésirables importants dont des réactions cutanées main-pied et de la fatigue, la prise en charge de ceux-ci permet d'en réduire la gravité. La qualité de vie observée avec le régorafenib est semblable à celle observée dans le groupe placebo. En conséquence, pour l'ensemble de ces considérations, les membres du CSEMI-CEPO sont majoritairement d'avis que le régorafenib satisfait au critère de la valeur thérapeutique 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 troisième intention et de quatrième intention du cancer colorectal métastatique chez les personnes porteuses d'un gène *KRAS* muté ou non muté, respectivement.

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

Le coût pour un cycle de traitement de 28 jours avec ce produit est de █ \$. À titre informatif, les coûts pour 28 jours de traitement avec le bévacicumab, le cétuximab et le panitumumab, chez une personne présentant une surface corporelle de 1,73 mètre carré, sont de 3 500 \$, █ \$ et █ \$, respectivement.

Du point de vue pharmacoeconomique, 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 régorafenib comparativement aux meilleurs soins de soutien pour le traitement des personnes atteintes d'un cancer colorectal métastatique qui ont déjà reçu une chimiothérapie, un traitement anti-VEGF ainsi qu'un anti-EGFR pour ceux qui sont porteurs d'un gène *KRAS* de type sauvage. Cette analyse :

- se base sur un modèle de cohorte partitionnée qui simule l'évolution de la maladie selon trois états de santé soit l'absence de progression de la maladie, la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie sur les résultats de l'étude CORRECT pour les données d'efficacité du régorafenib et des meilleurs soins de soutien;
- inclut les valeurs d'utilité provenant des valeurs moyennes obtenues au questionnaire EQ-5D de l'étude CORRECT;
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé, dans laquelle sont considérés les coûts (de source ontarienne) en médicaments et des services professionnels, les coûts liés à l'administration des médicaments, ceux des soins courants et ceux associés à la gestion des effets indésirables. Dans la perspective sociétale, s'ajoutent des coûts indirects divers assumés par le patient. Les coûts en perte de productivité ont été exclus puisque le différentiel de coût entre les personnes traitées par le régorafenib et celles qui ne le sont pas a été jugé négligeable.

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-efficacité et coût-utilité différentiels du régorafenib comparativement aux meilleurs soins de soutien pour le traitement des patients souffrant d'un cancer colorectal métastatique qui ont déjà reçu une chimiothérapie, un traitement anti-VEGF ainsi qu'un anti-EGFR pour ceux qui sont porteurs d'un gène KRAS de type sauvage

Régorafenib comparativement aux meilleurs soins de soutien	Année de vie différentielle moyenne par patient	QALY différentiel moyen par patient	Coût différentiel total moyen par patient ^a
Fabricant ^b			
			\$
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.		
INESSS			
Ratio coût-efficacité différentiel	120 469 \$/année de vie gagnée ^b		
Ratio coût-utilité différentiel	183 175 \$/QALY gagné ^b		
Analyses de sensibilité			
Univariées ^c	147 734 \$/année de vie gagnée 224 633 \$/QALY gagné		
Probabilistes ^b	La probabilité est de 0 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de moins de 5 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
Autres ratios coût-efficacité différentiels	138 088 \$ ^b à 169 341 \$ ^c par année de vie sans progression additionnelle 2 701 100 \$ ^b à 3 312 434 \$ ^c par patient additionnel ayant une réponse tumorale objective ^d (basé sur un NNT ^e de 166,7) 62 333 \$ ^b à 76 441 \$ ^c par patient additionnel ayant eu un contrôle de la maladie ^f (basé sur un NNT ^e de 3,8)		

- a Coûts additionnels moyens par patient engendrés par le régorafenib sur un horizon temporel à vie, selon les coûts considérés dans la perspective d'un ministère de la santé
- b Selon l'hypothèse que le coût de traitement avec le régorafenib correspond à celui d'une dose moyenne inférieure à celle recommandée afin de prendre en compte les réductions de dose parfois nécessaires ainsi que les interruptions de traitement, le tout en conformité avec ce qui a été observé dans l'étude CORRECT
- c Selon l'hypothèse que le coût de traitement avec le régorafenib correspond à celui de la dose recommandée de 160 mg par jour
- d Une réponse tumorale objective est définie par une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST).
- e Nombre de patients à traiter (*number needed to treat*, NNT) avec le régorafenib pour obtenir un patient additionnel ayant présenté une réponse tumorale objective ou un contrôle de la maladie, comparativement aux meilleurs soins de soutien, selon le cas
- f Un contrôle de la maladie est défini par une réponse complète ou partielle ou une maladie stable (la maladie stable a été évaluée au moins 6 semaines après la répartition aléatoire) déterminée selon les critères d'évaluation RECIST.

L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés du modèle pharmacoéconomique susceptibles d'affecter l'estimation des ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels, notamment :

- les données de survie sans progression générées par le modèle;

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'horizon temporel;
- les coûts associés à la perspective sociétale.

En ce qui concerne la survie sans progression, le gain généré par le modèle (moyenne de ■■■ mois) est supérieur à celui observé dans l'étude CORRECT (médiane de 0,2 mois). Toutefois, compte tenu de l'aspect des courbes de survie sans progression obtenues dans l'étude CORRECT (les courbes se rapprochent des valeurs médianes pour ensuite se distancer), le gain moyen en survie sans progression pourrait être plus élevé que celui observé à partir des valeurs médianes dans l'étude. Ainsi, la valeur modélisée est jugée plausible d'autant plus qu'elle ■■■■.

Par ailleurs, l'horizon temporel utilisé dans le scénario de base du fabricant est de 10 ans. Considérant le pronostic défavorable des patients à ce stade de la maladie, il a été jugé qu'un horizon temporel plus court, soit cinq ans, serait plus approprié. Ceci a pour effet de faire varier à la hausse les ratios.

Finalement, l'INESSS s'est interrogé sur la pertinence des coûts indirects considérés dans la perspective sociétale. Selon les estimations du fabricant, les ratios ne sont pas très sensibles à la perspective, ne variant que légèrement à la hausse considérant la perspective sociétale par rapport à ceux obtenus dans une perspective d'un ministère de la santé. Compte tenu de l'incertitude associée aux estimations ainsi que d'un différentiel probablement faible entre les groupes en raison de la proportion limitée de patients susceptibles d'encourir des coûts en perte de productivité à ce stade de la maladie, la perspective d'un système de soins de santé a été privilégiée et jugée pertinente dans ce contexte.

Par ailleurs, l'INESSS a considéré d'autres ratios pharmacoéconomiques pertinents, reposant sur différentes variables d'efficacité et permettant d'apprécier de façon globale le rapport différentiel entre le coût et l'efficacité du régorafenib par rapport aux meilleurs soins de soutien dans cette indication, notamment les ratios différentiels en coûts par :

- année de survie sans progression;
- patient additionnel ayant une réponse tumorale objective;
- patient additionnel ayant un contrôle de la maladie.

Chaque ratio doit être interprété comme étant le coût supplémentaire associé à l'usage du régorafenib par rapport aux meilleurs soins de soutien pour obtenir une unité additionnelle de la variable d'efficacité retenue. À noter que les coûts considérés proviennent du scénario de base ayant permis l'estimation des ratios coût-utilité de l'INESSS. L'analyse des résultats issus de ces comparaisons, dans le cadre des orientations proposées par l'INESSS pour l'évaluation des médicaments anticancéreux (INESSS 2012), a permis de mettre en perspective la valeur pharmacoéconomique du régorafenib. Il en résulte que ces ratios estimés sont aussi jugés élevés.

En conclusion, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, le ratio coût-utilité différentiel est de 183 175 \$/QALY gagné. Il varie jusqu'à 224 633 \$/QALY gagné lorsque le coût de traitement correspond à 100 % à celui de la dose recommandée. Il pourrait être encore plus élevé si on considère un gain en survie sans progression inférieur à celui modélisé compte tenu de l'incertitude associée à ce paramètre. Ces ratios sont jugés supérieurs aux valeurs habituellement considérées comme acceptables. Par ailleurs, les autres ratios

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).

pharmacoeconomiques pertinents sont également jugés élevés. En conséquence, le régorafenib ne représente pas une option de traitement efficiente pour cette indication et l'INESSS est d'avis que le médicament ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoeconomique.

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 conséquences de l'inscription du régorafenib sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé sont partiellement prises en considération dans l'analyse des aspects économique et pharmacoeconomique. Le traitement du cancer colorectal métastatique par le régorafenib entraîne des conséquences qui ne peuvent être entièrement traduites par ces critères.

Le régorafenib vient combler un besoin dans le traitement de dernière intention du cancer colorectal métastatique. Ce cancer, associé à une morbidité importante, est fréquent et est la deuxième et la troisième cause de décès par cancer chez les hommes et chez les femmes, respectivement, au Québec (Statistique canadienne sur le cancer 2013). Ce nouvel agent utilisé comme traitement de dernier recours procure un gain modeste de survie médiane globale de 1,4 mois. Notons que les thérapies ayant pour but d'accroître la survie en fin de vie sont valorisées dans différentes juridictions dont le Québec. De plus, il s'agit d'un médicament qui s'administre par voie orale.

MÉDICAMENT ANTICANCÉREUX À CARACTÈRE JUGÉ PROMETTEUR

En septembre 2012, l'INESSS a publié un rapport intitulé *Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur – État des lieux et bilan du projet pilote* (INESSS 2012). De ce rapport émanent des pistes de solutions visant à améliorer l'accès aux médicaments anticancéreux pour les personnes atteintes de cancer en fin de vie, tout en garantissant que cet accès demeure équitable et raisonnable pour tous les patients et l'ensemble de la population. À l'occasion de ces travaux, l'INESSS a formulé plusieurs recommandations, dont l'une est la mise en place de mécanismes permettant d'assurer une introduction cohérente de l'innovation. Parmi ces mécanismes figurent les ententes de partage de risque, qui peuvent être de nature économique (entente de partage de risque financier) ou de nature clinique (développement de la preuve). Dans ce contexte, et aux fins de l'applicabilité du processus, l'INESSS a introduit la notion de médicament à caractère jugé prometteur. Celle-ci permet de déterminer les médicaments admissibles à une entente de partage de risque. Les caractéristiques permettant de reconnaître un médicament à caractère jugé prometteur sont les suivantes :

- peut apporter un bénéfice clinique significatif pour le patient par rapport aux options thérapeutiques existantes, soit un gain de santé important et un profil d'effets indésirables favorable;
- est indiqué pour une maladie pour laquelle il n'existe actuellement pas de traitement ou représente une amélioration cliniquement importante comparativement au traitement actuel;
- a un potentiel élevé d'améliorer le traitement d'une maladie pour laquelle le traitement actuel n'est pas satisfaisant;
- a un potentiel d'améliorer l'organisation ou l'efficacité du système des soins 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).

En conformité avec ces nouvelles orientations, les membres ont délibéré afin de déterminer si le médicament est à caractère jugé prometteur dans le but de se prononcer sur l'opportunité de recommander une inscription conditionnelle à une entente de partage de risque. Ils sont d'avis que le régorafenib n'apporte qu'un bénéfice clinique modeste en dernière intention de traitement du cancer colorectal métastatique. Par ailleurs, le profil d'innocuité du régorafenib n'est pas jugé favorable, car il entraîne des effets indésirables importants chez un pourcentage élevé de patients considérant l'intention de traitement visée. En conséquence, l'INESSS est d'avis que le régorafenib ne satisfait pas aux caractéristiques permettant de le reconnaître comme un médicament à caractère jugé prometteur.

RECOMMANDATION

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

- Les données d'une étude de phase III, de bonne qualité méthodologique, démontrent que le régorafenib entraîne un gain de survie médiane globale de 1,4 mois en dernière intention de traitement du cancer colorectal métastatique. Ce gain est jugé cliniquement modeste. La réduction du risque de progression ainsi que la stabilisation de la maladie sont également en faveur du régorafenib.
- Le régorafenib entraîne des effets indésirables importants dont des réactions cutanées main-pied et de la fatigue, mais la prise en charge de ceux-ci permet d'en réduire la gravité et la fréquence.
- La qualité de vie des patients recevant le régorafenib s'est détériorée de façon semblable à celle des patients qui ont reçu le placebo.
- Le coût de traitement avec le régorafenib est de ■■■ \$ pour un cycle de 28 jours.
- Les ratios coût-efficacité et coût-utilité du régorafenib, comparativement aux meilleurs soins de soutien, se situent au-delà des valeurs habituellement jugées acceptables. Les autres ratios coût-efficacité différentiels pertinents sont également jugés élevés. Ainsi, le régorafenib ne représente pas une option de traitement efficiente pour cette indication.
- Le régorafenib ne satisfait pas aux caractéristiques d'un médicament à caractère jugé prometteur telles que déterminées par l'INESSS.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Stivarga^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement du cancer colorectal métastatique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et coll. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9863):303-12.
- 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/>
- Société canadienne du cancer, Statistique Canada, Agence de la santé publique du Canada et Registres provinciaux et territoriaux du cancer. Statistique canadienne sur le cancer 2013. [En ligne. Page consultée le 2 août 2013]: <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/canadian-cancer-statistics-2013-FR.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).

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 foam (10 cm x 10 cm – 100 cm ²)	Convatec	Ajout à la liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste - Établissements
Aquacel foam (10 cm x 10 cm – 49 cm ²)	Convatec	Ajout à la liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste - Établissements
Aquacel foam (12,5 cm x 12,5 cm – 72 cm ²)	Convatec	Ajout à la liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste - Établissements
Aquacel Ag Extra (5 cm x 5 cm – 25 cm ²)	Convatec	Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception
Aquacel Ag Extra (20 cm x 30 cm – 600 cm ²)	Convatec	Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

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).

7 DEMANDE D'EXEMPTION DE L'APPLICATION DE LA MÉTHODE DU PRIX LE PLUS BAS (PPB)

GLEEVEC^{MC} – Toutes indications

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Gleevec

Dénomination commune : Imatinib (mésylate d')

Fabricant : Novartis

Forme : Comprimé

Teneurs : 100 mg et 400 mg

Exemption de l'application de la méthode du prix le plus bas – Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le mésylate d'imatinib est un inhibiteur sélectif de la protéine tyrosine kinase KIT. Il est inscrit à la section des médicaments d'exception des listes pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique, des tumeurs stromales gastro-intestinales avec présence du récepteur c-kit (CD117) et de la leucémie lymphoblastique aiguë avec chromosome de Philadelphie positif, selon certaines conditions.

VOLET ADMINISTRATIF

Comme deux demandes d'inscription de versions génériques d'imatinib sont à l'étude pour la mise à jour des listes d'octobre 2013, la méthode du prix le plus bas (PPB) est susceptible d'être appliquée à cette dénomination commune. Le fabricant en demande l'exemption et soumet des données à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) afin de justifier l'ajout de l'imatinib à l'annexe de la *Liste de médicaments* (RAMQ 2013) intitulée « Liste des médicaments pour lesquels la méthode du prix le plus bas ne s'applique pas pour des raisons thérapeutiques ou autres ».

ÉVALUATION DE LA DEMANDE

Dans sa demande d'exemption, le fabricant présente un argumentaire dans lequel notamment, il met en doute l'équivalence thérapeutique et l'innocuité des versions génériques par rapport au médicament novateur. Il importe de rappeler qu'une telle exemption doit reposer principalement sur des considérations pharmaceutiques, pharmacologiques, thérapeutiques ou cliniques qui feraient en sorte que des produits de même dénomination commune ne procureraient pas les mêmes bénéfices pour les patients. C'est donc dans cette optique que l'INESSS a retenu les arguments qui suivent parmi ceux avancés par le fabricant.

Formulations (formes polymorphiques et excipients)

Le fabricant souligne d'abord que Gleevec^{MC} se compose d'une forme polymorphique d'imatinib différente (forme cristalline bêta) de celle des versions génériques (forme cristalline alpha-2). Il rappelle que, de façon générale, des polymorphes différents d'une même molécule active peuvent conférer des propriétés physico-chimiques distinctes qui pourraient affecter la stabilité, la biodisponibilité, l'efficacité et l'innocuité d'un médicament. Il mentionne aussi que 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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).

données cliniques qui justifient l'usage de l'imatinib pour ses différentes indications ont été obtenues avec le polymorphe bêta. Le fabricant stipule également que les formulations génériques d'imatinib contiennent des excipients différents de ceux présents dans Gleevec^{MC}. Finalement, il énonce que [REDACTED]

L'INESSS constate que, dans le cas des deux génériques d'imatinib à l'étude, Santé Canada a reconnu leur bioéquivalence par rapport au produit de référence Gleevec^{MC} selon ses exigences usuelles. Ainsi, les différences observées à l'égard de la forme cristalline et des excipients n'affectent pas la biodisponibilité des versions génériques de façon significative. Dans sa politique *Interprétation de l'expression « ingrédient médicinal identique »*, Santé Canada stipule que des produits pharmaceutiques qui sont des équivalents pharmaceutiques devraient contenir des ingrédients médicinaux identiques sur le plan chimique, mais pas nécessairement sur le plan physique (polymorphisme). Si une différence dans les propriétés physiques est susceptible d'entraîner des différences dans les profils d'innocuité et d'efficacité d'un principe actif, il faut mener des études *in vivo* ou *in vitro* pertinentes pour le démontrer et en soumettre les résultats au moment de la présentation du médicament (Santé Canada 2003). De plus, une fois solubilisée, une substance active provenant de deux polymorphes différents demeure la même (Saurabh 2011). Ainsi, compte tenu de la démonstration de leur bioéquivalence, rien ne porte à croire qu'un effet thérapeutique différent peut être anticipé avec la forme bêta de Gleevec^{MC} et la forme cristalline alpha-2 des versions génériques. Par ailleurs, toujours selon la même politique de Santé Canada, la reconnaissance de l'équivalence entre deux ingrédients médicinaux est assujettie à des exigences réglementaires quant à la présence d'impuretés. [REDACTED]

[REDACTED], l'INESSS remarque qu'il ne s'agit pas des formulations génériques en cours d'évaluation. Considérant que les exigences relatives au processus de fabrication sont différentes d'un pays à l'autre, ces données ne peuvent être extrapolées au contexte canadien.

Équivalence thérapeutique basée sur la bioéquivalence

Le fabricant est d'avis qu'une confirmation de la bioéquivalence de deux produits n'est pas toujours garante de leur équivalence thérapeutique. Il note qu'une documentation scientifique croissante porte à croire que les études de bioéquivalence seules peuvent être insuffisantes pour évaluer le profil clinique de certains produits génériques.

Il est reconnu que des études de bioéquivalence peuvent se substituer à des données sur l'efficacité et l'innocuité cliniques. C'est pourquoi il n'est normalement pas nécessaire de refaire des essais cliniques sur les produits génériques. Pour les médicaments pris par voie orale, on s'entend pour dire que si la concentration sérique de l'ingrédient actif du médicament générique et du médicament de marque déposée est la même, leur concentration au site d'action et, par ricochet, leur innocuité et leur efficacité, sont jugées semblables (ACMTS 2012). Santé Canada a reconnu la bioéquivalence entre chacune des formulations génériques et Gleevec^{MC} en s'appuyant sur des résultats d'études qui correspondent à ses exigences et en retenant Gleevec^{MC} comme produit de référence. De plus, en comparant les variations moyennes des concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) et de l'aire sous la courbe (ASC) obtenues 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).

la teneur de 400 mg de chacun des médicaments génériques et celle de Gleevec^{MC}, on constate que :

- l'un des médicaments génériques à l'étude entraîne une baisse de la C_{max} de 4,6 % et de l'ASC de 1,7 % à 1,9 %;
- l'autre entraîne une augmentation de la C_{max} de 2,5 % et de l'ASC de 3,5 %.

Ces changements moyens sont considérés comme étant de faible ampleur, cliniquement négligeables et en conformité avec les standards reconnus pour reconnaître la bioéquivalence.

Rapport de cas de perte de réponse attribuable à la substitution

Le fabricant soumet des rapports de cas publiés où une perte de la réponse hématologique complète est observée à la suite d'une substitution de Gleevec^{MC} par une formulation générique chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (Asfour 2009, Chouffai 2010, Goubiran 2009, Mattar 2010). Il présente également une étude monocentrique iraquienne, prospective et non comparative, publiée sous forme d'abrégé qui rapporte que le changement de traitement pour une copie d'imatinib a entraîné une perte de réponse chez une certaine proportion de patients atteints de leucémie myéloïde chronique (Alwan 2011).

L'INESSS estime que ces publications sont de faible niveau de preuve et qu'elles ne permettent pas d'établir une relation de cause à effet. De plus, la plupart de celles-ci impliquent l'utilisation d'une version d'imatinib non disponible au Canada [REDACTED].

[REDACTED]. Quant aux formulations génériques canadiennes, elles doivent répondre à des exigences de bioéquivalence afin d'obtenir leur approbation réglementaire. [REDACTED]

[REDACTED], les cas de perte de réponse rapportés ne peuvent être extrapolés au contexte canadien.

Suivi clinique des patients

Le fabricant est préoccupé par la plus faible fréquence de suivi appliquée chez certains patients qui présentent une réponse stable, ce qui ne permettrait pas la détection rapide d'un changement dans la réponse à la suite de la substitution de Gleevec^{MC} par une formulation générique. De plus, il avance que la substitution du produit innovateur par les versions génériques nécessiterait donc un suivi accru.

L'INESSS considère qu'il n'y a pas lieu de croire à un changement de la réponse lorsqu'un produit générique répond aux exigences de bioéquivalence de Santé Canada.

En conclusion, l'INESSS juge que les données sont actuellement insuffisantes pour justifier l'ajout de l'imatinib à l'annexe intitulée « Liste des médicaments pour lesquels la méthode du prix le plus bas ne s'applique pas pour des raisons thérapeutiques ou autres ».

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre d'appliquer la méthode du PPB aux formulations d'imatinib inscrites sur la *Liste de médicaments* du régime général.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence canadienne des médicaments et des technologies de la Santé (ACMTS)**. Biodisponibilité et bioéquivalence. 2012. [En ligne. Page consultée le 17 juillet 2013] : http://www.cadth.ca/media/pdf/generics_prof_supplement_f.pdf

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).

- **Alwan F, Alshami A, Hatim A et coll.** Impact of switching therapy from imatinib on hematologic response in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: single center study. The 16th Congress of EHA (2011). Abstract #1215.
- **Asfour IA, Elshazly SA.** Changing therapy from Glivec to a "copy" imatinib results in a worsening of chronic myeloid leukemia disease status: two case reports. *Cases J* 2009;2:9342.
- **Chouffai Z.** Hematologic Relapse after 2 Years on a Non-Authorized Copy Version of Imatinib in a Patient with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: A Case Report. *Case Rep Oncol* 2010;3(2):272-276.
- **Goubran HA.** Failure of a non-authorized copy product to maintain response achieved with imatinib in a patient with chronic phase chronic myeloid leukemia: a case report. *J Med Case Rep* 2009;3:7112.
- **Mattar M.** Failure of copy Imatib (CIPLA, India) to maintain hematologic and cytogenetic responses in chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Int J Hematol* 2010;91(1):104-6.
- **Régie de l'assurance maladie du Québec,** Liste de médicaments, Édition 44, Juillet 2013. [En ligne. Page consultée le 31 juillet 2013] : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/medicaments/liste-medicaments.pdf>
- **Santé Canada.** Interprétation de l'expression «ingrédient médicinal identique». Juillet 2003. [En ligne. Page consultée le 17 juillet 2013] : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/medingred_pol-fra.php
- **Saurabh G, Kaushal C.** Pharmaceutical Solid Polymorphism in Abbreviated New Drug Application (ANDA) – A Regulatory Perspective. *J Chem Pharm Res* 2011;3(3):6-17.

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).

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
ACTELION	Caripul	époprosténol sodique	Pd. Inj.	0,5 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
ACTELION	Caripul	époprosténol sodique	Pd. Inj.	1,5 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
ACTELION	Toctino	alitrétinoïne	Caps.	10 mg	Sous étude
ACTELION	Toctino	alitrétinoïne	Caps.	30 mg	Sous étude
ASTELLAS	Myrbetriq	mirabegron	Co. L.A.	25 mg	Avis de refus - Valeur thérapeutique
ASTELLAS	Myrbetriq	mirabegron	Co. L.A.	50 mg	Avis de refus - Valeur thérapeutique
B.M.S.	Eliquis	apixaban (1re intention)	Co.	2,5 mg	Sous étude
B.M.S.	Eliquis	apixaban (1re intention)	Co.	5 mg	Sous étude
B.M.S.	Eliquis	apixaban (2e intention)	Co.	2,5 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
B.M.S.	Eliquis	apixaban (2e intention)	Co.	5 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
B.M.S.	Komboglyze	saxagliptine/metformine (chlorhydrate de)	Co.	2,5 mg - 1 000 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
B.M.S.	Komboglyze	saxagliptine/metformine (chlorhydrate de)	Co.	2,5 mg - 500 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
B.M.S.	Komboglyze	saxagliptine/metformine (chlorhydrate de)	Co.	2,5 mg - 850 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
B.M.S.	Orencia	abatacept	Sol. Inj. SC (ser)	125 mg/ml (1 ml)	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
BAYER	Stivarga	régorafenib (monohydrate)	Co.	40 mg	Avis de refus
BAYER	Yaz Plus	éthinyloestradiol/drospirenone/lévoméfolate calcique - lévoméfolate calcique	Co.	0,020 mg - 3 mg - 0,451 mg (24 co.) - 0,451 mg (4 co.)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
BIOMARIN	Kuvan	saproptérine (dichlorhydrate de)	Co.	100 mg	Sous étude
BO. ING.	Jentadueto	linagliptine/metformine (chlorhydrate de)	Co.	2,5 mg - 1 000 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
BO. ING.	Jentadueto	linagliptine/metformine (chlorhydrate de)	Co.	2,5 mg - 500 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
BO. ING.	Jentadueto	linagliptine/metformine (chlorhydrate de)	Co.	2,5 mg - 850 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
BO. ING.	Trajenta	linagliptine	Co.	5 mg	Modification d'une indication reconnue par l'INESSS - Médicament d'exception - Refusée VT
CONVATEC	Aquacel Ag Extra (20 cm x 30 cm - 600 cm ²)	pansement antimicrobien - argent	Pans.	Plus de 500 cm ² (surface active)	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
CONVATEC	Aquacel Ag Extra (5 cm x 5 cm - 25 cm ²)	pansement antimicrobien - argent	Pans.	Moins de 100 cm ² (surface active)	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
CONVATEC	Aquacel foam (10 cm x 10 cm - 100 cm ²)	pansement absorbant - fibres gélifiantes	Pans.	100 cm ² à 200 cm ² (surface active)	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste Établissements
CONVATEC	Aquacel foam (10 cm x 10 cm - 49 cm ²)	pansement absorbant bordé - fibres gélifiantes	Pans.	Moins de 100 cm ² (surface active)	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste Établissements
CONVATEC	Aquacel foam (12,5 cm x 12,5 cm - 72 cm ²)	pansement absorbant bordé - fibres gélifiantes	Pans.	Moins de 100 cm ² (surface active)	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste Établissements
EISAI	Aloxi	palonosétron (chlorhydrate de)	Caps.	0,5 mg	Avis de refus - Valeur thérapeutique
EISAI	Aloxi	palonosétron (chlorhydrate de)	Sol. Inj. I.V.	0,05 mg/ml	Avis de refus
FERRING	Decapeptyl	triptoréline (acétate de)	Sol. Inj. SC (ser)	0,1 mg/ mL (1 mL)	Avis de refus
FERRING	Divigel	estradiol - 17B	Gel Top.	0,1 % (0,5 g)	Avis de refus
FERRING	Divigel	estradiol - 17B	Gel Top.	0,1 % (1 g)	Avis de refus
FERRING	Lutrepulse	gonadoréline	Pd. Inj. S.C.	3,2 mg	Avis de refus
FERRING	Pentasa	5-aminosalicylique (acide)	Co. Ent.	1 g	Ajout aux listes de médicaments
FERRING	Système Lutrepulse	gonadoréline	Trousse	3.2 mg - 3.2 mg - 3.2 mg	Avis de refus
FOREST LAB	Bystolic	nébivolol (chlorhydrate de)	Co.	10 mg	Avis de refus
FOREST LAB	Bystolic	nébivolol (chlorhydrate de)	Co.	2,5 mg	Avis de refus
FOREST LAB	Bystolic	nébivolol (chlorhydrate de)	Co.	20 mg	Avis de refus

Mise à jour des listes de médicaments d'octobre 2013

Annexe I

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation
FOREST LAB	Bystolic	nébivolol (chlorhydrate de)	Co.	5 mg	Avis de refus
FRESENIUS	Smoflipid	huile de soja/triglycérides à chaîne moyenne/huile d'olive/huile de poisson	Emuls. Inj.	20 %	Ajout à la Liste Établissements
GILEAD	Cayston	aztréonam	Sol. pour Inh.	75 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
GILEAD	Stribild	elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil (fumarate de)	Co.	150 mg - 150 mg - 200 mg - 300 mg	Ajout aux listes de médicaments
INTERMUNE	Esbriet	pirféridone	Caps.	267 mg	Avis de refus - Valeur thérapeutique
JAMP	Jamp-Calcium Citrate + Vitamine D 1 000 UI	calcium (citrate de)/vitamine D	Co. Croq.	500 mg - 1 000 UI	Avis de refus
JAMP	Jamp-Vitamine D Liquide (Gouttes)	vitamine D	Sol. Orale	1 000 UI/dose	Avis de refus - Valeur thérapeutique
JAMP	Jamp-Vitamine D Liquide 1 000 IU	vitamine D	Sol. Orale	1 000 UI/5 ml	Avis de refus
JANSS. INC	Stelara	ustekinumab	Seringue	90 mg/1 ml	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
LEO	Picato	mébutate d'ingénol	Gel Top.	0,015 %	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LEO	Picato	mébutate d'ingénol	Gel Top.	0,05 %	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LILLY	Axiron	testostérone	Sol. Top.	2 %	Avis de refus - Valeur thérapeutique
MALLINCKRO	Methadose	méthadone (chlorhydrate de)	Sol. Orale	10 mg/ml	Ajout aux listes de médicaments
MALLINCKRO	Methadose (sans sucre)	méthadone (chlorhydrate de)	Sol. Orale	10 mg/ml	Ajout aux listes de médicaments
MCNEIL CO	Nicorette Vapoéclair	nicotine	Vap. buccal	1 mg	Avis de refus
MEDA VAL	Sublinox	zolpidem (tartrate de)	Co. S.-Ling.	10 mg	Avis de refus
MEDA VAL	Sublinox	zolpidem (tartrate de)	Co. S.-Ling.	5 mg	Avis de refus
MERCK	Estrogel Propak	estradiol-17B/progestérone micronisée	Gel Top./Caps.	0,06 %-100 mg (80 g-30)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
MERZ	Xeomin	toxine botulinique de type A sans protéines complexantes	Pd. Inj. I.M.	50 UI	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
NOVARTIS	Afinitor	évérolimus (cancer du sein)	Co.	10 mg	Sous étude
NOVARTIS	Afinitor	évérolimus (cancer du sein)	Co.	2,5 mg	Sous étude
NOVARTIS	Afinitor	évérolimus (cancer du sein)	Co.	5 mg	Sous étude
NOVARTIS	Gleevec	imatinib (mésylate d')	Co.	100 mg, 400 mg	Exemption de l'application de la méthode du prix le plus bas - Avis de refus
OPTIMER	Dificid	fidaxomicine	Co.	200 mg	Avis de refus
PFIZER	Héparine sodique injectable, USP	héparine sodique	Sol. Inj.	5 000 U/mL (10 mL)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
PFIZER	Xalkori	crizotinib (1re intention)	Caps.	200 mg	Sous étude
PFIZER	Xalkori	crizotinib (1re intention)	Caps.	250 mg	Sous étude
PFIZER	Xalkori	crizotinib (2e intention)	Caps.	200 mg	Sous étude
PFIZER	Xalkori	crizotinib (2e intention)	Caps.	250 mg	Sous étude
SEATTLEGEN	Adcetris	brentuximab védotine (LH)	Pd. Perf. I.V.	50 mg	Avis de refus - Valeur thérapeutique
SUNOVION	Latuda	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	120 mg	Avis de refus - Valeur thérapeutique
SUNOVION	Latuda	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	40 mg	Avis de refus - Valeur thérapeutique

Mise à jour des listes de médicaments d'octobre 2013
Annexe I

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation
SUNOVION	Latuda	lurasinodé (chlorhydrate de)	Co.	80 mg	Avis de refus - Valeur thérapeutique
TAKEDA	Edarbyclor	azilsartan medoxomil/chlorthalidone	Co.	40 mg - 12,5 mg	Avis de refus
TAKEDA	Edarbyclor	azilsartan medoxomil/chlorthalidone	Co.	40 mg - 25 mg	Avis de refus
TAKEDA	Edarbyclor	azilsartan medoxomil/chlorthalidone	Co.	80 mg - 12,5 mg	Avis de refus
TRIBUTE	Cambia	diclofénac (potassique ou sodique)	Pd. Orale	50 mg	Avis de refus
TRITON	Monurol sachet	fosfomycine (trométhamine de)	Pd. Orale	3 g	Ajout aux listes de médicaments
U.C.B.	Cimzia	certolizumab pegol	Sol. Inj. SC (ser)	200 mg/ml (1 ml)	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
VIIV	Celsentri	maraviroc	Co	150 mg, 300 mg	Modification d'une indication reconnue - Médicament d'exception