

AVIS AU MINISTRE
DE
L'INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE
EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX

POUR LA MISE À JOUR DES LISTES DES MÉDICAMENTS
du 1^{er} juin 2016

Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
29 avril 2016

1^{er} juin 2016

TABLE DES MATIÈRES

1	SECTION RÉGULIÈRE DE LA LISTE	5
1.1	RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS	5
	▪ CARESENS N ^{MC} – Mesure de la glycémie	5
	▪ CREON MINIMICROSPHÈRES ^{MC} MICRO – Insuffisance pancréatique exocrine	7
	▪ VIDEXTRA ^{MC} – Supplément de vitamine D.....	9
2	MÉDICAMENTS D'EXCEPTION.....	12
2.1	RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS D'EXCEPTION	12
	▪ PURAMINO ^{MC} A+ JUNIOR – Formule nutritive	12
	▪ TRULICITY ^{MC} – Diabète de type 2	15
2.2	RECOMMANDATION DE MODIFICATION DES INDICATIONS RECONNUES	23
	▪ VICTOZA ^{MC} – Diabète de type 2.....	23
3	AVIS DE REFUS	25
3.1	RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS – VALEUR THÉRAPEUTIQUE.....	25
	▪ EGRIFTA ^{MC} – Excès de tissu adipeux viscéral chez le patient infecté par le VIH	25
	▪ JINARC ^{MC} – Maladie polykystique rénale autosomique dominante.....	31
	▪ LOLO ^{MC} – Contraception	36
	▪ OTEZLA ^{MC} – Arthrite psoriasique	39
	▪ PLEGRIDY ^{MC} – Sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente	46
	▪ REVESTIVE ^{MC} – Syndrome de l'intestin court.....	54
	▪ STRENSIQ ^{MC} – Hypophosphatasie.....	59
	▪ VIBATIV ^{MC} – Infection compliquée de la peau et des structures cutanées.....	65
	▪ VIBATIV ^{MC} – Pneumonie	71
3.2	RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS	77
	▪ TOUJEO ^{MC} SOLOSTAR ^{MC} – Diabète	77
4	AVIS AVEC CONDITIONS	81
	▪ REPATHA ^{MC} – Hypercholestérolémie familiale homozygote.....	81
5	ÉVALUATION DE MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX.....	91
	▪ REVLIMID ^{MC} – Myélome multiple.....	91
	▪ ZYTIGA ^{MC} – Cancer de la prostate.....	94
6	AVIS TRANSMIS AU MINISTRE, MAIS DONT LA PUBLICATION EST REPORTÉE EN VERTU DE LA LOI SUR L'INESSS	97
	▪ AVASTIN ^{MC} – Cancer de l'ovaire	97
	▪ BASAGLAR ^{MC} ET BASAGLAR KWIKPEN ^{MC} – Diabète.....	98
	▪ ENTRESTO ^{MC} – Insuffisance cardiaque.....	99
	▪ FORXIGA ^{MC} – Diabète de type 2	100
	▪ HUMIRA ^{MC} – Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire	101

▪	<i>ICLUSIG^{MC} – Leucémie myéloïde chronique ou leucémie lymphoblastique aigüe à chromosome Philadelphie positif</i>	102
▪	<i>JAKAVI^{MC} – Polycythémie vraie</i>	103
▪	<i>JARDIANCE^{MC} – Diabète de type 2</i>	104
▪	<i>LUCENTIS – Œdème maculaire consécutif à une occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR)</i>	105
▪	<i>NEUPRO^{MC} – Maladie de Parkinson</i>	106
▪	<i>OPDIVO^{MC} – Mélanome avancé ou métastatique</i>	107
▪	<i>PLAN B^{MC} – Contraceptif d'urgence</i>	108
▪	<i>REPATHA^{MC} – Hypercholestérolémie familiale hétérozygote</i>	109
▪	<i>VECTIBIX^{MC} – Cancer colorectal métastatique (première intention de traitement)</i>	110
▪	<i>VPRIV^{MC} – Maladie de Gaucher</i>	111
▪	<i>XOLAIR^{MC} – Urticaire chronique idiopathique</i>	112
7	ÉVALUATION DE PANSEMENTS	113
▪	<i>CUTIMED SORBACT^{MC} PAD, CUTIMED SORBACT^{MC} COMPRESSE, CUTIMED SORBACT^{MC} MÈCHE, CUTIMED SORBACT^{MC} GEL, CUTIMED SORBACT^{MC} HYDROACTIVE, CUTIMED SORBACT^{MC} HYDROACTIVE B ET CUTIMED SILTEC SORBACT^{MC} – Traitement des plaies</i>	113
▪	<i>INADINE^{MC} – Traitement des plaies</i>	117
▪	<i>SILVERCEL^{MC} NON-ADHÉSIF – Traitement des plaies</i>	119
▪	<i>TIELLE^{MC} NON ADHÉSIF – Traitement des plaies</i>	122
▪	<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>	125
8	DEMANDE D'EXEMPTION DE L'APPLICATION DE LA MÉTHODE DU PRIX LE PLUS BAS (PPB)	126
▪	<i>LANTUS^{MC} ET LANTUS SOLOSTAR^{MC} – Diabète</i>	126
▪	<i>NUTROPIN AQ PEN^{MC} ET NUTROPIN AQ NUSPIN^{MC} – Toutes indications</i>	130

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'INESSS

Président : **Monsieur Roger Paquet**
Consultant

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

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

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

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

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

Docteur Robert Maguire, M.D.
Médecin retraité du réseau de la santé et des services sociaux

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

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

Docteur Maryse Turcotte, M.D.
Directrice régionale des affaires médicales, universitaires et hospitalières de Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de la Capitale-Nationale

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, Montréal CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital Maisonneuve-Rosemont), professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

Vice-président : **Docteur Mathieu Bernier**, M.D., FRCPC, CSPQ
Cardiologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval

Membres : **Madame Don-Kéléna Awissi**, B. Pharm., M. Sc., BCPS
Pharmacienne clinique, Montréal CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

Docteur Frédéric Bernier, M.D., M.H.A., FRCPC
Endocrinologue, CIUSSS de l'Estrie-CHUS (Hôpital Fleurimont et Hôtel-Dieu de Sherbrooke), professeur agrégé, Département de médecine, Université de Sherbrooke

Docteur Michel Cauchon, M.D., C.C.M.F., F.C.M.F.
Omnipraticien, Unité de médecine familiale Maizerets, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de la Capitale-Nationale, professeur agrégé, Département de médecine familiale et de médecine d'urgence, Université Laval

Docteur Pierre Dagenais, M.D., FRCPC, Ph. D.
Rhumatologue, CIUSSS de l'Estrie-CHUS (Hôtel-Dieu), professeur adjoint de clinique, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

Monsieur Marc Desmarais, B. Pharm., D.P.H., M. Sc.
Pharmacien, consultant en affaires pharmaceutiques

Monsieur Pierre C. Dessureault, Ph. D.
Professeur, École d'ingénierie, Université du Québec à Trois-Rivières

Docteur Vincent Gaudreau, M.D., FRCPC
Pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval

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 associé, 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, pharmacoéconomiste, professeur agrégé, Université de Montréal

Docteur Jacques Morin, M.D., M. Sc., FRCPC
Gériatre, (CHU de Québec – Université Laval) Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de la Capitale-Nationale

Monsieur Marc Parent, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., BCPS
Pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval, (Hôpital Saint-François d'Assise)

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

Monsieur Luc Poirier, B. Pharm., M. Sc.
Pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval, (CHUL)

Spécialité 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} juin 2016 :

Cardiologie, chirurgie générale oncologique, dermatologie, endocrinologie, gastro-entérologie, hématologie, infectiologie, médecine familiale, médecine interne, néphrologie, neurologie, nutrition, oncologie médicale, ophtalmologie, pédiatrie, pharmacie et rhumatologie.

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 des médicaments* du régime général ainsi que pour la *Liste des médicaments — Établissements*, qui entreront en vigueur le 1^{er} juin 2016, apparaissent à l'annexe I. Le présent rapport décrit les principaux dossiers traités pour cette mise à jour des listes des médicaments.

Dossier maintenu à l'étude

La demande d'évaluation pour Vidextra^{MC} (vitamine D3 à la teneur de 50 000 UI) est maintenue à l'étude. Des travaux supplémentaires s'avèrent nécessaires afin d'apprécier adéquatement l'usage de cette teneur de vitamine D3 dans divers problèmes de santé.

1 SECTION RÉGULIÈRE DE LA LISTE

1.1 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS

CARESENS N^{MC} – Mesure de la glycémie

JUIN 2016

Marque de commerce : CareSens N

Dénomination commune : Réactif quantitatif du glucose dans le sang

Fabricant : i-Sens

Forme : Bandelette

Avis d'inscription à la Liste du RGAM

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire la bandelette CareSens N^{MC} sur la *Liste des médicaments* du régime général.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La bandelette CareSens N^{MC} détermine quantitativement la concentration de glucose dans le sang entier grâce à une technologie électrochimique. Plusieurs bandelettes de mesure de la glycémie sont actuellement inscrites sur la *Liste des médicaments* du régime général. Les divers systèmes de mesure de la glycémie sont dotés de caractéristiques qui les différencient les uns des autres. Il s'agit de la première évaluation de CareSens N^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'exactitude et la précision de ce système de mesure ont été évaluées. Les résultats des tests correspondent aux normes fixées pour ces appareils (ISO 15197:2013). Par conséquent, l'INESSS est d'avis que la bandelette CareSens N^{MC} fournit des résultats exacts et précis et donc, satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le prix par bandelette CareSens N^{MC} est de 0,69 \$. Toutefois, le fabricant a consenti un rabais au grossiste, de sorte que la RAMQ n'aura pas à déboursier la marge bénéficiaire du grossiste de 6,5 %. Le prix unitaire des autres bandelettes de glycémie déjà inscrites à la *Liste des médicaments* varie de 0,40 \$ à 0,82 \$.

Le coût moyen pondéré (sans la marge bénéficiaire du grossiste) de l'ensemble des bandelettes de glycémie inscrites à la *Liste des médicaments*, selon les statistiques de facturation à la RAMQ du 1^{er} décembre 2014 au 30 novembre 2015, est de 0,72 \$ par bandelette. Pour sa part, le coût moyen pondéré (avec la marge bénéficiaire du grossiste) de l'ensemble de ces bandelettes pour la même période est de 0,76 \$. Les coûts par bandelette 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).
--

CareSens N^{MC} sont inférieurs à ces coûts moyens pondérés. Ainsi, l'INESSS est d'avis que la bandelette CareSens N^{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)

Il existe un choix étendu de bandelettes à la *Liste des médicaments*; les besoins de santé à cet égard sont donc déjà comblés.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant a choisi une analyse basée sur les ordonnances pour calculer l'impact budgétaire. Selon lui, [REDACTED] est prévue avec l'ajout de ses bandelettes. Les parts de marché attribuées au nouveau produit seraient de [REDACTED] % la première année, de [REDACTED] % la deuxième année et de [REDACTED] % la troisième année.

Impact budgétaire net de l'inscription de CareSens N^{MC} sur la *Liste des médicaments*

Scénario RAMQ ^a	An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$
INESSS	-747 \$	-1 512 \$	-1 528 \$	-3 787 \$

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

L'INESSS considère que les hypothèses des prévisions budgétaires présentées sont optimistes. Il réalise ses estimations en tenant compte :

- des prévisions calculées en utilisant l'historique des données de facturation des bandelettes de glycémie à la RAMQ, qui diffèrent de celles du fabricant;
- du constat qu'une autre bandelette, d'un nouveau fabricant, a obtenu des parts de marché de beaucoup inférieures à celles anticipées.

Ainsi, il est estimé que le budget de la RAMQ pourrait profiter d'économies d'environ 3 800 \$ pour les 3 premières années suivant l'inscription de CareSens N^{MC}.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS À LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent l'inscription de CareSens N^{MC} sur la *Liste des médicaments* du régime général. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- Le système de mesure de la glycémie CareSens N^{MC} est exact et précis.
- Le coût de la nouvelle bandelette est inférieur au coût moyen pondéré des autres bandelettes de glycémie déjà inscrites à la *Liste des médicaments*.
- Des économies d'environ 3 800 \$ seraient anticipées pour les 3 années suivant l'ajout de CareSens N^{MC}.

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).

CREON MINIMICROSPHÈRES^{MC} MICRO – Insuffisance pancréatique exocrine

JUIN 2016

Marque de commerce : Creon Minimicrosphères Micro

Dénomination commune : Pancrélipase (lipase-amylase-protéase)

Fabricant : BGP Pharma

Forme : Granule entérique

Teneur : 5 000 U - 5 100 U - 320 U/100 mg

Avis d'inscription aux listes des médicaments

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Creon Minimicrosphères^{MC} Micro sur les listes des médicaments.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Creon Minimicrosphères^{MC} Micro est indiqué « chez l'adulte et l'enfant pour le traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine attribuable à la fibrose kystique, à la pancréatite chronique ou à toute autre atteinte pancréatique définie médicalement qui peut requérir une thérapie à base d'enzymes pancréatiques ». Il se présente sous la forme de granules de pancrélipase gastrorésistants, appelés minimicrosphères, renfermant 5 000 U de lipase, 5 100 U d'amylase et 320 U de protéase. Ce produit est proposé par le fabricant pour un remplacement éventuel de Creon Minimicrosphères 6^{MC} (6 000 U – 30 000 U – 19 000 U) présentement inscrit aux listes. D'autres formulations de Creon^{MC} figurent actuellement sur les listes des médicaments : Creon Minimicrosphères 10^{MC} et Creon Minimicrosphères 25^{MC}. Il s'agit de la première évaluation de Creon Minimicrosphères^{MC} Micro par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'avis de conformité de Santé Canada pour Creon Minimicrosphères^{MC} Micro a été émis sur la base des données cliniques et non cliniques des autres teneurs de Creon^{MC}. En effet, des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont inappropriées pour comparer différentes teneurs de ce produit puisque l'effet des enzymes pancréatiques se fait par une action locale dans le tractus gastro-intestinal sans qu'elles soient absorbées. Ainsi, Santé Canada a autorisé la commercialisation de Creon Minimicrosphères^{MC} Micro en se basant sur le fait que le procédé de fabrication, les caractéristiques physico-chimiques ainsi que la composition de l'enrobage gastrorésistant de toutes les teneurs existantes de Creon^{MC} sont identiques.

La valeur thérapeutique des enzymes pancréatiques a déjà été reconnue par l'INESSS. De plus, lors de l'évaluation de Creon 6^{MC}, l'activité enzymatique d'une capsule de ce dernier a été jugée cliniquement semblable à celle de Creon 5^{MC}. De même, de l'avis des experts consultés, puisque qu'il existe une grande variabilité dans la réponse aux enzymes pancréatiques, l'activité enzymatique d'une cuillerée de Creon Minimicrosphères^{MC} Micro est considérée comme cliniquement semblable à celle d'une capsule de Creon Minimicrosphères 6^{MC}. En effet, 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).

variation de quelques centaines d'unités de lipase n'est souvent pas significative pour modifier la réponse. Ainsi, l'efficacité et l'innocuité de Creon Minimicrosphères^{MC} Micro peuvent être jugées semblables à celles de Creon Minimicrosphères 6^{MC}.

Cette forme a été développée particulièrement pour être administrée aux nourrissons et aux jeunes enfants. De plus, cette nouvelle teneur permettra l'administration d'une faible quantité de lipase (moins de 10 000 U) ainsi qu'un ajustement plus flexible de la dose.

En conclusion, l'INESSS est d'avis que Creon Minimicrosphères^{MC} Micro satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le prix pour 100 mg de Creon Minimicrosphères^{MC} Micro, administré à l'aide d'une cuillère doseuse, est de 0,17 \$ et est égal à celui d'une capsule de son comparateur, Creon Minimicrosphères 6^{MC}. Sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre ces deux produits, l'INESSS est d'avis que Creon Minimicrosphères^{MC} Micro 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)

Considérant les coûts de traitement identiques, l'hypothèse du fabricant selon laquelle l'impact net sur le budget de la RAMQ serait nul semble plausible.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS À LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent l'inscription de Creon Minimicrosphères^{MC} Micro sur les listes des médicaments. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- La valeur thérapeutique des enzymes pancréatiques a déjà été reconnue par l'INESSS. L'activité enzymatique d'une cuillerée de Creon Minimicrosphères^{MC} Micro est considérée comme cliniquement semblable à celle d'une capsule de Creon Minimicrosphères 6^{MC}.
- La présentation sous forme de granules de ce produit est pertinente pour une clientèle pédiatrique.
- Le prix pour 100 mg de Creon Minimicrosphères^{MC} Micro, administré à l'aide d'une cuillère doseuse, est égal à celui d'une capsule de son comparateur.

Des références, publiées 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).
--

VIDEXTRA^{MC} – Supplément de vitamine D

JUIN 2016

Marque de commerce : Vidextra

Dénomination commune : Cholécalficérol

Fabricant : Orimed

Forme : Capsule

Teneur : 2 000 UI

Avis d'inscription aux listes des médicaments

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Vidextra^{MC} à la teneur de 2 000 UI sur les listes des médicaments.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le cholécalficérol administré sous la forme de capsules de 2 000 unités internationales (UI) est indiqué chez les patients ayant une déficience en vitamine D. Cette dernière entraîne une malabsorption digestive du calcium dont les concentrations plasmatiques s'abaissent, entraînant une relâche compensatoire de parathormone. Celle-ci est responsable d'une mobilisation calcique des os et, par conséquent, d'une réduction de la densité minérale osseuse. Chez l'enfant, le rachitisme est la manifestation la plus commune d'une déficience en vitamine D alors que celle-ci se traduit principalement, chez l'adulte, par un risque accru de fractures ostéoporotiques, par des chutes et par de l'ostéomalacie. Plusieurs préparations de vitamine D présentées sous diverses formes et teneurs sont actuellement inscrites sur les listes des médicaments. La présente évaluation découle de l'opportunité que l'INESSS a offerte au fabricant de soumettre une demande de réévaluation à la suite du refus d'inscrire Vitamin D₃ - Softgel capsules^{MC} 2 000 IU, dont la marque de commerce a été modifiée en cours d'évaluation pour Vidextra^{MC}, sur les listes des médicaments.

BREF HISTORIQUE

Février 2016 [Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique de Vidextra^{MC} à la teneur de 2 000 UI. Il était d'avis que la teneur de 2 000 UI de cholécalficérol était pertinente et satisfaisait aux exigences des plus récentes recommandations, notamment celles d'Osteoporose Canada (Hanley 2010, Papaioannou 2010) et de l'Endocrine Society (Holick 2011).

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

À la suite d'une baisse de prix, le coût mensuel de traitement avec Vidextra^{MC}, à raison d'une capsule par jour, est désormais de 2,08 \$. Il est inférieur à celui de la vitamine D à la teneur 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).

Du point de vue pharmacoeconomique, en l'absence de données probantes démontrant un effet thérapeutique incrémental pour l'apport quotidien de 2 000 UI de vitamine D comparativement à ceux de 1 000 UI et de 800 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 vitamine D à la teneur de 2 000 UI est égal au coût moyen pondéré de ses comparateurs (2,08 \$), ce dernier étant calculé à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1^{er} août 2014 au 31 juillet 2015. Ainsi, Vidextra^{MC} satisfait aux critères économique et pharmacoeconomique.

Analyse d'impact budgétaire

Impact budgétaire net de l'inscription de Vidextra^{MC} à la *Liste des médicaments*

		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	████ \$	████ \$	████ \$	████ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles			████ \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées			████ \$
INESSS ^b	RAMQ	-236 \$	-613 \$	-1 129 \$	-1 978 \$
	Analyse de sensibilité ^c	Pour 3 ans, économies les plus élevées			-191 612 \$

- a Les estimations excluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Environ 6,5 % des ordonnances correspondent à un apport quotidien de 2 000 UI de vitamine D. Parmi ces ordonnances, il est estimé que 50 % seraient transférées à la teneur de 2 000 UI.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS À LA LOI

- Une supplémentation quotidienne en vitamine D de 800 UI à 2 000 UI est jugée pertinente.
- Le coût de traitement mensuel avec Vidextra^{MC} est égal au coût moyen pondéré de ses comparateurs, pour une efficacité jugée similaire.

10

- Des économies négligeables sont anticipées sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription du produit.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Hanley DA, Cranney A, Jones G, et coll.** Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. CMAJ 2010;182(12):E610-8.
- **Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et coll.** Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(7):1911-30.
- **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.

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

2 MÉDICAMENTS D'EXCEPTION

2.1 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS D'EXCEPTION

PURAMINO^{MC} A+ JUNIOR – Formule nutritive

JUIN 2016

Marque de commerce : PurAmino A+ Junior

Dénomination commune : Formule nutritive – monomérique avec fer (nourrissons ou enfants)

Fabricant : M.J.

Forme : Poudre orale pédiatrique

Format : 400 g

Avis d'inscription à la Liste du RGAM – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire PurAmino^{MC} A+ Junior à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* du régime général. Les indications reconnues seraient les mêmes que celles des formules monomériques avec fer pour nourrissons ou enfants y figurant.

Indications reconnues pour le paiement

- ♦ pour les nourrissons ou les enfants ayant une allergie aux protéines intactes du lait, aux protéines de soya ou à de multiples protéines alimentaires, chez qui l'utilisation d'une formule à base d'hydrolysats de caséine n'a pas réussi à éliminer les symptômes.

Dans ces cas, la durée de l'autorisation initiale maximale sera d'un an. Les résultats d'un test cutané à l'allergène ou d'une réexposition à une formule d'hydrolysats de caséine ou au lait doivent être fournis pour la poursuite de l'utilisation.

- ♦ pour les nourrissons ou les enfants souffrant de diarrhée persistante ou d'autres troubles gastro-intestinaux graves, chez qui l'utilisation d'une formule à base d'hydrolysats de caséine n'a pas réussi à éliminer les symptômes.

Dans ces cas, la durée de l'autorisation initiale maximale sera d'un an. Les résultats d'une réexposition à une formule d'hydrolysats de caséine ou au lait doivent être fournis pour la poursuite de l'utilisation.

- ♦ pour les nourrissons ou les enfants ayant des troubles gastro-intestinaux majeurs, dont la cause confirmée est une allergie aux protéines bovines et dont l'état a nécessité une hospitalisation.

Dans ces cas, la durée de l'autorisation initiale maximale sera d'un an. Les résultats d'un test cutané à l'allergène ou d'une réexposition à une formule d'hydrolysats de caséine ou de lait doivent être fournis pour la poursuite de l'autorisation.

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

PurAmino^{MC} A+ Junior est une formule nutritive complète sous forme de poudre hypoallergénique à base d'acides aminés synthétiques enrichie en fer, en triglycérides à chaîne moyenne (TCM) et en acide docosahexaénoïque (ADH). Elle est conçue pour répondre aux besoins nutritionnels des enfants âgés de un an ou plus ayant une allergie aux protéines du lait ou à de multiples protéines alimentaires, chez qui l'utilisation d'une formule à base d'hydrolysats de caséine n'a pas réussi à éliminer les symptômes. Présentement, d'autres formules nutritives monomériques avec fer destinées aux enfants de un an ou plus, prêtes à servir ou en poudre orale à reconstituer, sont inscrites à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* du régime général : Neocate^{MC} Junior, Neocate^{MC} Junior avec fibres prébiotiques et Neocate^{MC} Splash. Il s'agit de la première évaluation de PurAmino^{MC} A+ Junior par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Selon les apports nutritionnels de référence recommandés par Santé Canada (2010) pour les enfants âgés de un an ou plus, les apports nutritionnels et énergétiques que procurent PurAmino^{MC} A+ Junior sont conformes. De plus, sa composition et sa teneur en macronutriments et en micronutriments, de même que sa teneur calorique, sont semblables à celles de deux des formules nutritives monomériques avec fer inscrites sur la liste et destinées à la même clientèle, en l'occurrence Neocate^{MC} Junior et la version sans saveur de Neocate^{MC} Splash. Rappelons que l'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique de ces dernières pour des indications qui ressemblent à celles pour lesquelles PurAmino^{MC} A+ Junior est conçu. Compte tenu de ce qui précède, il estime que la reconnaissance de la valeur thérapeutique de PurAmino^{MC} A+ Junior est justifiée.

Besoin de santé

Vu la présence dans la *Liste des médicaments* d'autres formules nutritives monomériques avec fer semblables à PurAmino^{MC} A+ Junior, ce produit ne comble pas un besoin de santé particulier.

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

Le prix de PurAmino^{MC} A+ Junior est de 47,22 \$ pour un format de 400 g. Son coût pour un apport de 500 kcal est de 12,30 \$; il est moins élevé que celui de Neocate^{MC} Splash (13,97 \$) et de Neocate^{MC} Junior (12,50 \$). Ainsi, pour un apport en kilocalories semblable à celui de ses comparateurs, le nouveau 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)

Outre les considérations avancées dans la section traitant de la valeur thérapeutique, aucun autre élément n'a été relevé.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant a fourni des estimations sur les parts de marché qui seraient détenues par PurAmino^{MC} A+ Junior. Ces parts seraient de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % au cours des 3 premières

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

années suivant son inscription. Elles proviendraient

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

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
INESSS ^a	RAMQ	-1 648 \$	-2 621 \$	-3 502 \$	-7 772 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles ^b			-3 099 \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées ^c			-15 730 \$

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

b Cette estimation est basée sur les statistiques de facturation de la RAMQ de produits similaires.

c Cette estimation est basée sur les parts de marché du fabricant.

L'analyse de l'INESSS repose sur les données de facturation de la RAMQ de Neocate^{MC} Splash et de Neocate^{MC} Junior pour l'année 2015. L'INESSS est d'avis que les parts de marché détenues par PurAmino^{MC} A+ Junior pourraient être inférieures à celles anticipées par le fabricant en se basant sur l'historique de facturation de produits similaires. Ainsi, l'inscription de PurAmino^{MC} A+ Junior générerait des économies au budget de la RAMQ estimées à environ 8 000 \$ pour les 3 prochaines années.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS À LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont d'avis d'inscrire PurAmino^{MC} A+ Junior à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments*. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- L'apport énergétique, la nature et la teneur des macronutriments, des vitamines et des minéraux de PurAmino^{MC} A+ Junior sont conformes aux apports nutritionnels de référence recommandés par Santé Canada pour les enfants âgés de un an ou plus.
- La composition en nutriments et la teneur calorique de PurAmino^{MC} A+ Junior sont semblables à celles de Neocate^{MC} Junior et de la version sans saveur de Neocate^{MC} Splash.
- Pour un apport en kilocalories semblable à celui de ses comparateurs, le nouveau produit est moins coûteux que Neocate^{MC} Junior et Neocate^{MC} Splash.
- L'inscription de PurAmino^{MC} A+ Junior générerait des économies au budget de la RAMQ estimées à environ 8 000 \$ pour les 3 prochaines années.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Santé Canada.** Apports nutritionnels de référence. Révisé en novembre 2010. 13 p. [En Ligne. Page consultée le 11 février 2016] www.hc-sc.gc.ca/fn-an/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/nutrition/dri_tables-fra.pdf.

D'autres références, publiées ou non publiées, ont pu être 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).

TRULICITY^{MC} – Diabète de type 2

JUIN 2016

Marque de commerce : Trulicity

Dénomination commune : Dulaglutide

Fabricant : Lilly

Forme : Solution injectable sous-cutanée

Teneurs : 0,75 mg/0,5 ml et 1,5 mg/0,5 ml

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

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Trulicity^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments pour le traitement du diabète de type 2.

Indication reconnue pour le paiement

- ♦ en association avec la metformine, pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 dont le contrôle glycémique est inadéquat et dont l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 30 kg/m² lorsqu'un inhibiteur de la DPP-4 est contre-indiqué, non toléré ou inefficace.

La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

Lors de la première demande de poursuite du traitement, le médecin doit fournir la preuve d'un effet bénéfique défini par une diminution de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) d'au moins 0,5 % ou par l'atteinte d'une valeur cible de 7 % ou moins.

L'autorisation est donnée pour une dose maximale hebdomadaire de 1,5 mg.

Par inefficacité, on entend une non-atteinte de la valeur d'HbA1c adaptée au patient.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le dulaglutide est un analogue du GLP-1 (glucagon-like peptide-1) humain. Il mime l'action des incrétines, hormones qui stimulent la sécrétion d'insuline en présence d'une glycémie élevée. Il est indiqué comme traitement hebdomadaire pour améliorer l'équilibre glycémique chez les patients adultes atteints de diabète de type 2, en monothérapie ainsi qu'en association avec la metformine, la metformine et une sulfonylurée ou la metformine et l'insuline prandiale.

Le fabricant demande que le dulaglutide soit inscrit pour le traitement du diabète de type 2, en association avec la metformine chez les diabétiques dont l'IMC est supérieur à 30 kg/m² lorsqu'un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) est contre-indiqué, non toléré 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).

Des antidiabétiques oraux tels la metformine (Glucophage^{MC} et versions génériques) sont inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète de type 2. Plusieurs inhibiteurs de la DPP-4, l'alogliptine (Nesina^{MC}), la linagliptine (Trajenta^{MC}), la saxagliptine (Onglyza^{MC}) et la sitagliptine (Januvia^{MC}) sont inscrits en médicament d'exception, en association avec la metformine. Un autre analogue du GLP-1, le liraglutide (Victoza^{MC}), dont l'administration est quotidienne, est inscrit en médicament d'exception, avec les mêmes indications de paiement que celles demandées pour le dulaglutide. Il s'agit de la première évaluation de ce produit par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Seuil de pertinence clinique des mesures d'évaluation de poids et de tension artérielle

Certaines classes d'antidiabétiques entraînent une diminution statistiquement significative du poids et de la tension artérielle systolique (TAS) chez les personnes atteintes du diabète de type 2. L'INESSS s'est questionné sur la signification clinique de ces diminutions. Par conséquent, il a formé un groupe d'experts afin de statuer sur le seuil de pertinence clinique de ces paramètres d'évaluation. Les experts ont recommandé ce qui suit :

- Pour la perte de poids, une diminution de 5 % entre l'effet du médicament à l'étude par rapport à celui du placebo ou d'un comparateur actif pertinent est nécessaire pour conclure à une différence cliniquement significative.
- Pour la diminution de la TAS, une diminution de 5 mmHg entre l'effet du médicament à l'étude par rapport à celui du placebo ou d'un comparateur actif pertinent est considérée comme étant une différence cliniquement significative.

Analyse des données

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique, les essais AWARD-6 (Dungan 2014), AWARD-2 (Giorgino 2015), AWARD-5 (Nauck 2014) ainsi que des données préliminaires d'une étude de sous-groupes présentée sous forme d'une affiche au *51st European Association for the Study of Diabetes* en mai 2015 sont considérés.

L'essai AWARD-6 est une étude multicentrique de non-infériorité, à répartition aléatoire et à devis ouvert. D'une durée de 26 semaines, elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du dulaglutide à la dose hebdomadaire de 1,5 mg à celles du liraglutide à la dose quotidienne de 1,8 mg, en association avec la metformine. Elle regroupe 599 patients dont le contrôle glycémique était inadéquat avec une dose stable de 1 500 mg ou plus de metformine. Un traitement de secours était permis en cas d'hyperglycémie, à la discrétion de l'investigateur. Seuls les analogues du GLP-1 ainsi que les inhibiteurs de la DPP-4 étaient proscrits. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence d'HbA_{1c} entre les traitements ne dépasse pas 0,4 %. Si la non-infériorité était démontrée, un test de supériorité était effectué. Les principaux résultats à 26 semaines, selon l'analyse sur la population en intention de traitement, sont les suivants.

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

Principaux résultats de l'étude AWARD-6 (Dungan 2014) à 26 semaines

Paramètre d'évaluation	Dulaglutide 1,5 mg/metformine (n = 299)	Liraglutide 1,8 mg/metformine (n = 300)
Différence HbA1 _c ^a (%) p/r valeur de base ^b p/r liraglutide (IC95 %) ^c ; valeur p	-1,42 -0,06 (-0,19 à 0,07); p < 0,0001	-1,36 s.o.
Proportion de sujets dont HbA1 _c ^a < 7%	68 %	68 %
Différence poids (kg) p/r valeur de base ^b p/r liraglutide (IC95 %) ^c ; valeur p	-2,90 0,71 (0,17 à 1,26); p = 0,011	-3,61 s.o.
Différence TAS ^a (mmHg) p/r valeur de base ^c p/r liraglutide; valeur p	-3,36 p = 0,6	-2,82 s.o.

a HbA1_c : hémoglobine glyquée, TAS : tension artérielle systolique

b Exprimée par la moyenne des moindres carrés

c Exprimée par la moyenne

s.o. Sans objet

Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique malgré son devis ouvert. Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et similaires entre les groupes. À l'entrée dans l'étude, les patients présentaient une HbA1_c moyenne de 8,1 %, un poids moyen de 94 kg et un IMC moyen de 34 kg/m².

Les résultats à 26 semaines démontrent que le dulaglutide à la dose hebdomadaire de 1,5 mg est non inférieur au liraglutide à la dose quotidienne de 1,8 mg, associés à la metformine, quant au contrôle glycémique. L'association dulaglutide/metformine n'est pas supérieure à l'association liraglutide/metformine sur ce paramètre. Les résultats montrent également que le dulaglutide, associé à la metformine, abaisse le poids par rapport aux valeurs de base. Toutefois, la perte de poids entre les deux associations n'est pas cliniquement significative. Quant à la tension artérielle systolique (TAS), aucune différence n'est notée entre les deux associations.

Les effets indésirables les plus fréquents avec l'association dulaglutide/metformine par rapport à l'association liraglutide/metformine sont de nature gastro-intestinale, soit les nausées (20 % contre 18 %), la diarrhée (12 % contre 12 %) et la dyspepsie (8 % contre 6 %). Au moins une hypoglycémie est observée chez 9 % des patients du groupe dulaglutide et chez 6 % du groupe liraglutide. Les réactions au site d'injection étaient rares. Environ 6 % des sujets dans chaque groupe ont cessé leur traitement en raison d'effets indésirables.

Les données préliminaires d'une étude de sous-groupes provenant d'AWARD-6 présentent, entre autres, les résultats stratifiés d'HbA1_c en fonction de l'IMC. Trois sous-groupes sont identifiés : inférieur à 30 kg/m², de 30 kg/m² à moins de 35 kg/m² et 35 kg/m² ou plus. La majorité des patients ont un IMC de 30 kg/m² ou plus. Les résultats à l'HbA1_c sont statistiquement semblables entre ces trois sous-groupes lorsqu'on compare l'association dulaglutide/metformine à l'association liraglutide/metformine. Les experts sont d'avis que les conclusions de l'étude AWARD-6 s'appliquent aux patients dont l'IMC est supérieur à 30 kg/m², soit les patients ciblés par l'indication reconnue demandée par le fabricant.

Les doses les plus faibles de dulaglutide (0,75 mg) et de liraglutide (1,2 mg) n'ont pas fait l'objet de comparaison directe. Puisque la dose de 0,75 mg du dulaglutide est utilisée

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

principalement à titre de dose de départ, l'INESSS a considéré les études AWARD-2 et AWARD-5 afin d'en évaluer l'effet hypoglycémiant.

L'essai AWARD-2 est une étude multicentrique de non-infériorité, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Cette étude, d'une durée de 52 semaines suivie d'une prolongation à 78 semaines, a pour but de comparer notamment l'efficacité et l'innocuité du dulaglutide à celles de l'insuline glargine, en association avec la metformine et le glimépiride. Elle regroupe 810 patients qui recevaient le dulaglutide à la dose de 0,75 mg, une fois par semaine alors que l'insuline glargine était administrée quotidiennement. Cette étude, jugée de bonne qualité méthodologique, révèle que le dulaglutide abaisse l'HbA_{1c} de 0,76 % par rapport aux valeurs de base. De plus, le contrôle glycémique du dulaglutide à la dose de 0,75 mg est non inférieur à celui de l'insuline glargine (-0,13), tous deux en ajout à l'association metformine/glimépiride. Au regard de l'innocuité à 52 semaines, l'incidence d'épisodes d'hypoglycémie était plus élevée dans le groupe qui recevait l'insuline glargine (69 %) que dans celui qui recevait le dulaglutide (54 %). Les effets indésirables les plus souvent rapportés avec le dulaglutide par rapport à l'insuline glargine étaient la diarrhée (11 % contre 6 %) et les nausées (15 % contre 2 %).

L'essai AWARD-5 est une étude multicentrique de non-infériorité, à répartition aléatoire et à double insu regroupant 1 098 patients. Cette étude, d'une durée de 52 semaines, a pour but de comparer notamment l'efficacité et l'innocuité du dulaglutide à la dose de 0,75 mg, une fois par semaine, à celle de la sitagliptine 100 mg, une fois par jour, en association avec la metformine. Cette étude jugée de bonne qualité méthodologique révèle que le dulaglutide 0,75 mg diminue l'HbA_{1c} de façon cliniquement significative par rapport aux valeurs de base (-0,87 %) ainsi que comparativement à la sitagliptine (-0,47 %), en association avec la metformine. L'incidence d'épisodes d'hypoglycémie était semblable entre les deux groupes (5 %).

Besoin de santé

Les lignes directrices canadiennes de pratique clinique sur le diabète insistent sur la nécessité d'adapter le traitement à chaque patient afin d'en optimiser l'efficacité et l'observance (ACD 2013). L'effet hypoglycémiant, le risque d'hypoglycémie, l'effet sur le poids et les effets indésirables doivent être pris en considération au moment de choisir une pharmacothérapie pour la prise en charge du diabète de type 2. Il existe actuellement toute une gamme d'antidiabétiques oraux qui appartiennent à différentes classes pharmacologiques et qui possèdent tous une efficacité et un profil d'innocuité qui leur sont propres. Cependant, après quelques années d'utilisation, leur effet est insuffisant et un nouveau traitement doit être amorcé. Avant l'arrivée du liraglutide, un analogue du GLP-1, les personnes qui présentaient un diabète de type 2 dont la glycémie n'était plus contrôlée avec des hypoglycémiantes oraux n'avaient d'autre choix que de recourir à l'insuline. L'administration d'un analogue du GLP-1 présente quelques avantages, dont une prise sans égard aux repas, puisqu'il n'entraîne pas d'épisodes d'hypoglycémie importante. Ce traitement ne favorise pas le gain de poids et son amorce est également plus simple que celui de l'insuline. L'utilisation du dulaglutide présente certains avantages supplémentaires puisque contrairement au liraglutide, son administration est hebdomadaire plutôt que quotidienne et son injection est facilitée, car l'aiguille est fixée au stylo, ce qui diminue les manipulations. Toutefois, le dulaglutide ne répond pas à un besoin de santé non comblé, mais représente tout au plus un choix supplémentaire dans cette classe pharmacologique.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription reconnaissent unanimement la valeur thérapeutique du dulaglutide pour le traitement du diabète de type 2.

Motifs de la position unanime

- Le dulaglutide à la dose hebdomadaire de 1,5 mg est non inférieur au liraglutide à la dose quotidienne de 1,8 mg, associés à la metformine, quant au contrôle glycémique.
- La dose de 0,75 mg du dulaglutide est utilisée principalement à titre de dose de départ. Sa valeur thérapeutique est reconnue.
- Les effets indésirables les plus fréquents avec l'association dulaglutide/metformine sont de nature gastro-intestinale. Les réactions au site d'injection sont rares.
- Le dulaglutide ne répond pas à un besoin de santé non comblé, mais représente tout au plus un choix supplémentaire dans cette classe pharmacologique.

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

Le prix d'un stylo de dulaglutide à la teneur de 0,75 mg/0,5 ml ou de 1,5 mg/0,5 ml est de 42 \$. Le coût mensuel d'un traitement avec le dulaglutide est de 180 \$. Il se situe à l'intérieur de l'intervalle des coûts mensuels d'un traitement avec le liraglutide, qui est de 137 \$ ou de 206 \$ pour une dose quotidienne de 1,2 mg ou de 1,8 mg, respectivement. À titre informatif, ce coût est plus élevé que celui des inhibiteurs de la DPP-4, qui varie de 63 \$ à 79 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée de minimisation des coûts est évaluée. Elle compare l'association dulaglutide/metformine à l'association liraglutide/metformine chez les patients atteints de diabète de type 2. Cette comparaison repose sur l'hypothèse d'équivalence d'efficacité et d'innocuité entre le dulaglutide et le liraglutide utilisés aux doses maximales recommandées, soit 1,5 mg hebdomadairement et 1,8 mg quotidiennement. Cette analyse :

- porte sur un horizon temporel de deux ans;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité provenant de l'étude AWARD-6;
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle le coût en analogues du GLP-1 et celui des aiguilles sont considérés.

Analyse de minimisation des coûts comparant le dulaglutide au liraglutide pour le traitement du diabète de type 2

	Fabricant ^a	INESSS ^b
Médicament	Coût de traitement sur 2 ans	Coût de traitement mensuel
Dulaglutide 1,5 mg	\$	180 \$
Liraglutide 1,8 mg	\$	219 \$

a Coût établi selon le prix de la *Liste des médicaments* d'octobre 2015 ou selon le prix soumis par le fabricant, incluant celui des services professionnels du pharmacien, la marge bénéficiaire du grossiste et celui des aiguilles pour le liraglutide

b Coût établi selon le prix de la *Liste des médicaments* d'octobre 2015 ou selon le prix soumis par le fabricant et excluant la marge bénéficiaire du grossiste et celui des aiguilles pour le liraglutide

Selon l'INESSS, une analyse de minimisation des coûts constitue un devis adéquat. En effet, il reconnaît l'équivalence d'efficacité et d'innocuité entre le dulaglutide et le liraglutide en association avec la metformine à leurs doses maximales respectives de 1,5 mg

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

hebdomadairement et 1,8 mg quotidiennement sur la base de l'étude AWARD-6. Selon les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant de décembre 2014 à novembre 2015, environ 74 % des personnes assurées prenaient le liraglutide à une dose d'au moins 1,8 mg quotidiennement. De plus, d'après les experts consultés, les doses maximales recommandées de liraglutide et de dulaglutide correspondent aux doses de maintien pour la majorité des patients. Ainsi, une comparaison de ces produits à leur dose plus élevée est acceptable. Il résulte de cette analyse que le coût de traitement mensuel du dulaglutide est inférieur à celui du liraglutide lorsqu'ils sont utilisés en association avec la metformine, pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 dont le contrôle glycémique est inadéquat et dont l'IMC est supérieur à 30 kg/m² et chez qui un inhibiteur de la DPP-4 est contre-indiqué, non toléré ou inefficace. Ainsi, le dulaglutide satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour l'indication de paiement visée.

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

Le diabète de type 2 est une maladie chronique qui peut entraîner des complications graves et causer un décès prématuré. L'optimisation de la maîtrise de la glycémie est un aspect fondamental de la prise en charge du diabète. Selon les résultats de l'étude *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), une baisse absolue de 1 % du taux moyen de l'HbA1c a été associée à une réduction de 37 % du risque de complications microvasculaires, de 14 % de la fréquence d'infarctus du myocarde et des décès attribuables au diabète (ACD 2013). La réduction de l'HbA1c observée avec le dulaglutide, aux teneurs de 0,75 mg et 1,5 mg, associé à la metformine, permet un meilleur contrôle glycémique chez les patients dont l'IMC est supérieur à 30 kg/m² lorsqu'un inhibiteur de la DPP-4 est insuffisant pour y parvenir. De plus, son injection hebdomadaire en facilite l'administration comparativement au liraglutide ou l'insuline.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire basée sur l'historique des demandes de remboursement du liraglutide. La population visée est donc constituée de diabétiques de type 2 qui n'ont pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec la metformine, dont l'IMC est supérieur à 30 kg/m² lorsqu'un inhibiteur de la DPP-4 est contre-indiqué, non toléré ou inefficace. Afin d'estimer la dose quotidienne moyenne [REDACTED] dans cette population de patients, le fabricant s'appuie sur les données d'une étude de cohorte rétrospective canadienne réalisée entre 2010 et 2012. Le dulaglutide prendrait [REDACTED] % des parts de marché [REDACTED] la première année, [REDACTED] % la deuxième année et [REDACTED] % la troisième année suivant son inscription.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 de l'ajout de Trulicity^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement du diabète de type 2 en association avec la metformine lorsqu'un inhibiteur de la DPP-4 est contre-indiqué, non toléré ou inefficace

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT					
Fabricant ^a	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Nombre de jours de traitement	■	■	■	■
INESSS ^b	RAMQ	379 040 \$	974 803 \$	2 184 465 \$	3 538 308 \$
	Nombre d'ordonnances	2 102	5 407	12 116	19 625
IMPACT NET^a					
Fabricant	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour trois ans, économies les plus élevées			■ \$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			■ \$
INESSS	RAMQ	-43 192 \$	-111 080 \$	-248 924 \$	-403 196 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées ^c			-604 794 \$
		Pour 3 ans, économies les plus faibles ^d			-201 598 \$

- a Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien, la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des aiguilles.
- b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Scénario dans lequel les parts de marché annuelles du dulaglutide sont augmentées de 50 %
- d Scénario dans lequel les parts de marché annuelles du dulaglutide sont diminuées de 50 %

L'INESSS retient la majorité des hypothèses du fabricant. Toutefois, certaines d'entre elles sont remises en question :

- Compte tenu de la modification du critère de remboursement, la dose moyenne retenue pour le liraglutide a été revue à la baisse.
- La croissance prévue des parts de marché du liraglutide a été revue à la baisse.

Ainsi, il est estimé que des économies d'environ 403 000\$ pourraient être imputées au budget de la RAMQ pour les 3 premières années suivant l'inscription du dulaglutide.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Trulicity^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments pour le traitement du diabète de type 2.

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

Motifs de la position unanime

- L'efficacité et l'innocuité de l'association dulaglutide/metformine sont semblables à celles de l'association liraglutide/metformine chez les patients dont l'IMC est supérieur à 30 kg/m².
- L'association dulaglutide/metformine constitue une option de traitement efficiente comparativement à l'association liraglutide/metformine pour l'indication de paiement visée.
- Des économies d'environ 403 000\$ sont attendues sur le budget de la RAMQ pour les 3 premières années suivant l'inscription du dulaglutide.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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

- **Association canadienne du diabète (ACD).** Lignes directrices de pratique clinique. Canadian Journal of Diabetes 2013;37(Supplement 5).
- **Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et coll.** Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2014;384 (9951):1349–57.
- **Giorgino F, Benroubi M, Sun J.H, et coll.** Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2). Diabetes Care. 2015;38(12):2241-9.
- **Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, et coll.** Efficacy and Safety of Dulaglutide Versus Sitagliptin After 52 Weeks in Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-5). Diabetes Care. 2014;37(8):2149-58. *D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

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

2.2 RECOMMANDATION DE MODIFICATION DES INDICATIONS RECONNUES

VICTOZA^{MC} – Diabète de type 2

JUIN 2016

Marque de commerce : Victoza

Dénomination commune : Liraglutide

Fabricant : N.Nordisk

Forme : Solution injectable sous-cutanée

Teneur : 6 mg/ml (3 ml)

Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de modifier l'indication reconnue de Victoza^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète de type 2.

Indication reconnue pour le paiement

- ♦ en association avec la metformine, pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 dont le contrôle glycémique est inadéquat et dont l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 30 kg/m² lorsqu'un inhibiteur de la DPP-4 est contre-indiqué, non toléré ou inefficace.

La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

Lors de la première demande de poursuite du traitement, le médecin doit fournir la preuve d'un effet bénéfique défini par une diminution de l'hémoglobine glyquée (HbA1_c) d'au moins 0,5 % ou par l'atteinte d'une valeur cible de 7 % ou moins.

L'autorisation est donnée pour une dose maximale quotidienne de 1,8 mg.

Par inefficacité, on entend une non-atteinte de la valeur d'HbA1_c adaptée au patient.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le liraglutide est un analogue du GLP-1 (glucagon-like peptide-1) humain. Il mime l'action des incrétines, hormones qui stimulent la sécrétion d'insuline en présence d'une glycémie élevée. Il est indiqué comme traitement quotidien pour améliorer l'équilibre glycémique chez les patients adultes atteints de diabète de type 2, en association avec la metformine, la metformine et une sulfonurée ou la metformine et l'insuline prandiale. Un autre analogue du GLP-1, le dulaglutide (Trulicity^{MC}), dont l'administration est hebdomadaire, fait l'objet d'un avis dans le présent rapport. Il s'agit de la cinquième évaluation du liraglutide, à l'initiative de l'INESSS, qui vise à ajouter une dose maximale à l'indication reconnue pour le paiement.

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

BREF HISTORIQUE

Février 2011, [Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments](#)
février 2012
et juin 2013

Juin 2014 [Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception](#)

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

La valeur thérapeutique du liraglutide a été reconnue dans le passé pour le traitement du diabète de type 2, à certaines conditions. La dose quotidienne de 1,8 mg est la dose maximale recommandée à la monographie pour cette indication. Or, l'INESSS a identifié un usage non optimal du liraglutide. En effet, selon des données de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1^{er} décembre 2014 au 30 novembre 2015, environ 30 % des personnes assurées utilisaient le liraglutide à une dose supérieure à 1,8 mg par jour. Il est probable que les doses de plus de 1,8 mg par jour soient utilisées pour le traitement de l'obésité, condition qui ne fait pas l'objet du régime général d'assurance médicaments. Effectivement, le liraglutide, commercialisé sous la marque de commerce Saxenda^{MC}, est indiqué comme traitement d'appoint pour la gestion du poids à long terme chez les adultes. La dose recommandée pour cette indication peut atteindre 3 mg par jour.

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

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

En ce qui concerne l'analyse d'impact budgétaire, l'ajout de la dose maximale autorisée à l'indication reconnue n'affecte pas les estimations prévues lors des travaux précédents. Ainsi, pour le budget de la RAMQ, il n'y a pas de changement aux prévisions budgétaires réalisées antérieurement.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS À LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent de modifier l'indication reconnue de Victoza^{MC}. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- La dose de 1,8 mg est la dose maximale recommandée à la monographie du liraglutide pour le traitement du diabète de type 2.
- Le liraglutide est remboursé par la RAMQ à une dose supérieure à celle de 1,8 mg par jour chez 30 % de ces utilisateurs. Il est probable que les doses de plus de 1,8 mg par jour soient utilisées pour le traitement de l'obésité, condition qui ne fait pas l'objet du régime général d'assurance 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).

3 AVIS DE REFUS

3.1 RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS – VALEUR THÉRAPEUTIQUE

EGRIFTA^{MC} – Excès de tissu adipeux viscéral chez le patient infecté par le VIH
JUIN 2016

Marque de commerce : Egrifta
Dénomination commune : Tésamoréline (acétate de)
Fabricant : Theratec
Forme : Poudre injectable sous-cutanée
Teneur : 1 mg

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

Recommandation

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Egrifta^{MC} sur les listes des médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La tésamoréline est un analogue synthétique du facteur de libération de l'hormone de croissance qui agit sur les cellules somatotropes hypophysaires pour stimuler la synthèse et la libération de l'hormone de croissance endogène. L'hormone de croissance a une action anabolique et lipolytique sur les tissus. La tésamoréline est indiquée « pour le traitement de l'excès de tissu adipeux viscéral (TAV), défini par un tour de taille d'au moins 95 cm chez l'homme et d'au moins 94 cm chez la femme et confirmé par un taux de TAV de plus de 130 cm² mesuré par tomodensitométrie (TDM), chez les patients adultes infectés par le VIH et atteints de lipodystrophie qui ont déjà été traités ». Il n'existe aucune option de traitement inscrite sur les listes des médicaments pour cette indication. Il s'agit de la première évaluation de ce médicament par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La lipodystrophie liée à l'infection par le VIH est un trouble mal défini qui est caractérisé par des anomalies de la distribution de la graisse corporelle observées chez les porteurs du VIH qui reçoivent un traitement antirétroviral. Elle est souvent associée à des anomalies métaboliques incluant les dyslipidémies et la résistance à l'insuline ainsi qu'à une détresse psychologique liée à une détérioration de l'image corporelle. La lipodystrophie se manifeste soit par de la lipoatrophie (disparition du tissu adipeux sous-cutané du visage et des membres), soit par de la lipohypertrophie (accumulation excessive de graisse dans l'abdomen, le cou, les seins ou la région cervico-dorsale), ou une combinaison des deux. La lipoatrophie est causée notamment par l'utilisation des analogues de la thymidine et son incidence a diminué au cours des ans avec le recul de leur utilisation au profit d'autres agents antirétroviraux. Quant 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 lipohypertrophie, son étiologie est plus nébuleuse et pourrait être attribuée au VIH lui-même ou au traitement médicamenteux, peu importe l'agent utilisé. Il y a souvent confusion entre la lipohypertrophie et le syndrome métabolique lié à l'obésité et il est difficile en clinique d'établir un diagnostic différentiel, notamment en raison de l'accès limité aux outils telles la tomодensitométrie et l'absorptiométrie biénergétique à rayons X (DEXA).

Analyse des données

Afin d'apprécier la valeur thérapeutique, les études LIPO-010 (Falutz 2007 et 2008) et CTR-1011/CTR-1012 (Falutz mars 2010) ainsi que la publication des données regroupées de ces études (Falutz juin 2010) sont retenues.

Ces publications rapportent les résultats de deux essais multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés avec un placebo, à devis semblable. Ces études sont réalisées en deux phases. Une phase initiale, d'une durée de 26 semaines, vise à comparer l'efficacité d'une injection quotidienne de tésamoréline à la dose de 2 mg à celle d'un placebo. Par la suite, les patients traités avec la tésamoréline sont répartis aléatoirement pour recevoir le traitement actif ou un placebo tandis que ceux du groupe placebo poursuivent avec de la tésamoréline. Cette phase de prolongation, d'une durée de 26 semaines, a pour objectif d'évaluer l'innocuité à long terme de la tésamoréline. Les publications de 2007 et 2008 portent respectivement sur les phases initiale et de prolongation de l'étude LIPO-010. Celle de mars 2010 porte sur CTR-1011 (phase initiale) et CTR-1012 (phase de prolongation). Ces essais ont été réalisés chez des adultes traités pour le VIH qui présentaient une accumulation de graisse abdominale, définie par un tour de taille d'au moins 95 cm chez les hommes et d'au moins 94 cm chez les femmes et un rapport taille-hanches égal ou supérieur à 0,94 chez les hommes et égal ou supérieur à 0,88 chez les femmes. Le critère principal d'évaluation de la phase initiale est la variation du TAV mesuré par tomодensitométrie. Une variation de 8 % est considérée comme significative par la Food and Drug Administration (FDA). Les principaux résultats des 2 essais à 26 semaines, selon l'analyse sur la population en intention de traiter, 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 phases initiales des essais LIPO-010 et CTR-1011 (Falutz 2007 et mars 2010)

Paramètre d'évaluation à 26 semaines (variation p/r à la valeur initiale)	Falutz (2007)		Falutz (mars 2010)	
	Tésamoréline (valeur p) (n = 275)	Placebo (n = 137)	Tésamoréline (valeur p) (n = 103)	Placebo (n = 68)
Tissu adipeux viscéral ^a	-15,2 % ($< 0,001$)	5 %	-10,9 % ($< 0,001$)	-0,6 %
Triglycérides (mg/dl)	-50 ($< 0,001$)	9	-22 (0,10)	3
Cholestérol total/Cholestérol HDL	-0,31 ($< 0,001$)	0,21	-0,05 (0,10)	0,15
IGF-1 ^{a,b}	81 % ($< 0,001$)	-5 %	85,8 % ($< 0,001$)	5,6 %
Indice de détresse psychologique liée à l'image corporelle ^c	11,6 (p = 0,03)	6,2	8,4 (p = 0,02)	5,2

a Variation moyenne

b *Insulin-like growth factor-1* (facteur de croissance 1 ressemblant à l'insuline)

c Évaluation subjective par le patient des modifications abdominales perçues selon un questionnaire validé, développé par Phase V Technologies. Les patients notaient la détresse liée à leur image corporelle sur une échelle de 0 (extrêmement perturbant et pénible) à 100 (extrêmement encourageant).

Par ailleurs, afin d'obtenir plus de puissance, une analyse des données regroupées des deux études a été réalisée (Falutz juin 2010). Les principaux résultats à 26 semaines sont les suivants.

Principaux résultats des données regroupées des phases initiales des essais LIPO-010 et CTR-1011 (Falutz juin 2010)

Paramètre d'évaluation à 26 semaines (variation par rapport à la valeur initiale)	Tésamoréline (valeur p) (n = 275)	Placebo (n = 137)
Tissu adipeux viscéral ^a	-13,1 % ($< 0,001$)	2,3 %
Triglycérides (mg/dl)	-37 ($< 0,001$)	6
Cholestérol total/Cholestérol HDL	-0,18 ($< 0,001$)	0,18
IGF-1 ^{a,b}	84,1 % ($< 0,001$)	-0,0 %
Indice de détresse psychologique liée à l'image corporelle ^c	9,8 (p = 0,002)	5,9

a Variation moyenne

b *Insulin-like growth factor-1* (facteur de croissance 1 ressemblant à l'insuline)

c Évaluation subjective par le patient des modifications abdominales perçues selon un questionnaire développé par Phase V Technologies. Les patients notaient la détresse liée à leur image corporelle sur une échelle de 0 (extrêmement perturbant et pénible) à 100 (extrêmement encourageant).

Les éléments clés identifiés lors de l'analyse des études sont les suivants :

- Il s'agit d'études de bonne qualité méthodologique. La répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté.
- Les patients sont bien répartis entre les groupes en fonction de leurs caractéristiques et ils sont représentatifs de la population québécoise. Le fait qu'il y ait beaucoup plus d'hommes dans les études reflète la réalité de la population infectée par le VIH.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 critères d'entrée dans les études font en sorte que la population est hétérogène. En effet, certains sujets pouvaient être porteurs d'un syndrome métabolique tandis que d'autres ne présentaient qu'une accumulation de graisse abdominale sans comorbidité documentée. Ce biais est, par contre, favorable au traitement, car il aurait pu réduire la mesure de l'efficacité thérapeutique.
- Le choix du placebo comme comparateur est jugé adéquat.
- Le choix du TAV comme paramètre d'évaluation principal est acceptable. Toutefois, il s'agit d'un paramètre intermédiaire dont la signification clinique n'est pas établie, notamment sa corrélation avec le risque cardiovasculaire.
- Les essais sont de courte durée et ne permettent d'évaluer que des marqueurs intermédiaires.

Les résultats des analyses individuelles et regroupée démontrent que la tésamoréline diminue le TAV. Pour ce qui est des résultats sur les taux de triglycérides et le rapport cholestérol total/cholestérol HDL, ceux-ci sont améliorés uniquement dans l'étude de Falutz (2007); les données regroupées tendent à montrer un effet bénéfique sur ces paramètres. L'ampleur de cet effet est cependant jugé cliniquement très faible. Pour ce qui est du bien-être psychologique des patients par rapport à leur image corporelle, il se serait accru davantage avec la tésamoréline. Toutefois, cet avantage doit être interprété avec circonspection pour différentes raisons :

- Des données non publiées révèlent que l'analyse statistique de la différence entre les groupes a été réalisée de deux façons dans chacune des études, afin d'apprécier la robustesse des résultats. Or, il appert que la signification statistique est atteinte une fois sur deux dans chaque essai.
- Les publications font état de peu de renseignements concernant la teneur du questionnaire utilisé et sa validité. La portée clinique de la différence observée entre les groupes (environ 4 points sur une échelle de 100) est difficile à évaluer, car la différence jugée cliniquement significative n'a pas été mentionnée.

Concernant les phases de prolongation, les résultats montrent, tant dans les analyses individuelles que dans celle regroupée, une persistance de l'effet de la tésamoréline sur le TAV chez les personnes qui continuent le traitement pendant 52 semaines. Par contre, l'effet s'estompe rapidement chez celles qui ont transféré du traitement actif au placebo. On observe également un maintien de l'effet sur les taux de triglycérides et le rapport cholestérol total/cholestérol HDL.

Ainsi, à la lumière des études analysées, la tésamoréline permet de diminuer le TAV chez les patients traités pour le VIH qui présentent une accumulation de graisse abdominale. Cette diminution est associée à une baisse des triglycérides et du cholestérol, laissant supposer des effets bénéfiques sur la santé cardiovasculaire. Les experts reconnaissent que le TAV est un facteur de risque pouvant caractériser un syndrome métabolique, ce dernier étant associé à un risque accru de maladies coronariennes athérosclérotiques. Toutefois, les bénéfices cliniques liés à la seule réduction du TAV sur les risques cardiovasculaires n'ont pas été démontrés. En ce qui concerne les effets sur les lipides, les diminutions observées sur les triglycérides et le cholestérol sont considérées comme trop faibles pour influencer le risque cardiovasculaire estimé par l'échelle de Framingham. De plus, étant donné la courte durée de ces études, il n'y a pas de données disponibles sur la diminution des maladies cardiovasculaires. Par ailleurs, l'effet positif sur l'adhésion au traitement antirétroviral qui pourrait découler d'une meilleure image corporelle n'a pas été démontré.

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

Innocuité

Au regard de l'innocuité, la tésamoréline est bien tolérée. On note des arthralgies, des douleurs aux extrémités, de l'œdème périphérique, des tuméfactions et des réactions au site d'injection. Ces effets sont relativement peu fréquents. Toutefois, l'augmentation de l'IGF-1 suscite des inquiétudes quant aux effets à long terme de l'utilisation de la tésamoréline sur les risques de cancer et les désordres du métabolisme des glucides.

Besoin de santé

Certaines données montrent que l'exercice physique a des effets bénéfiques limités sur la réduction du tissu adipeux abdominal chez les personnes infectées par le VIH qui présentent un tour de taille élevé. Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement pharmacologique approuvé pour traiter l'excès de TAV chez les patients atteints de lipohypertrophie liée au VIH. Il est connu que l'excès de TAV, accompagné d'autres facteurs de risque, peut mener à la survenue du syndrome métabolique qui, à son tour, augmente le risque de maladies cardiovasculaires. Réduire le TAV prend donc son importance dans ce contexte spécifique. Ainsi, pour les personnes traitées pour le VIH aux prises avec un syndrome métabolique et un tour de taille élevé, un médicament visant à diminuer le TAV et, par ricochet, à améliorer les anomalies métaboliques et à prévenir les maladies cardiovasculaires, constituerait un besoin de santé. Or, les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure qu'un tel besoin de santé serait comblé pour les raisons suivantes :

- La population évaluée dans les études cliniques est hétérogène et ne cible pas spécifiquement les personnes à haut risque de maladies cardiovasculaires, soit celles présentant un syndrome métabolique avec un excès de TAV.
- Les effets sur les lipides, les diminutions observées sur les triglycérides et le cholestérol sont considérées comme trop faibles pour influencer le risque cardiovasculaire estimé par l'échelle de Framingham.
- Les bénéfices cliniques liés à la seule réduction du TAV sur les risques cardiovasculaires n'ont pas été démontrés.

Par ailleurs, la perception de l'image corporelle peut être altérée en raison de l'accumulation de TAV. Il peut en résulter des conséquences psychologiques négatives. Cependant, bien que l'INESSS soit sensible à ces conséquences, il ne peut prendre en considération l'amélioration de l'image corporelle dans sa recommandation, car cet aspect ne fait pas l'objet du régime d'assurance médicaments.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la tésamoréline ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'excès de TAV chez les adultes infectés par le VIH et atteints de lipodystrophie.

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

Motifs de la position

- Les données démontrent qu'après 26 semaines la tésamoréline diminue l'excès de TAV chez les patients adultes infectés par le VIH et atteints de lipodystrophie.
- Les bénéfices sur le TAV semblent persister chez les personnes qui continuent le traitement pendant 52 semaines.
- Les effets de la tésamoréline sur les triglycérides et le cholestérol-HDL sont de faible ampleur. Il est donc difficile d'en établir la portée clinique, notamment sur les risques cardiovasculaires.
- La tésamoréline est bien tolérée. Toutefois, l'augmentation de l'IGF-1 suscite des inquiétudes quant aux effets à long terme sur les risques de cancer et les désordres du métabolisme des glucides.
- Les données actuellement disponibles ne permettent de pas de conclure que la tésamoréline comblerait un besoin de santé chez les personnes traitées pour le VIH et présentant un excès de TAV, notamment sur la diminution des risques cardiovasculaires.
- L'INESSS est sensible aux conséquences psychologiques négatives pouvant résulter de l'altération de l'image corporelle par un excès de TAV. Cependant, il ne peut prendre en considération l'amélioration de l'image corporelle dans sa recommandation, car cet aspect ne fait pas l'objet du régime d'assurance médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Falutz, J, Allas S, Blot K, et coll.** Metabolic effects of a growth hormone-releasing factor in patients with HIV. *N Eng J Med* 2007;357:2359-70.
- **Falutz J, Allas S, Mamputu JC, et coll.** Long-term safety and effects of tesamorelin, a growth hormone-releasing factor analogue, in HIV patients with abdominal fat accumulation. *AIDS* 2008;22:1719-28.
- **Falutz J, Potvin D, Mamputu JC, et coll.** Effects of tesamorelin, a growth hormone-releasing factor, in HIV-infected patients with abdominal fat accumulation: a randomized placebo-controlled trial with a safety extension. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;53:311-22.
- **Falutz J, Mamputu JC, Potvin, et coll.** Effects of tesamorelin (TH9507), a growth hormone-releasing factor analog, in human immunodeficiency virus-infected patients with excess abdominal fat: a pooled analysis of two multicenter, double-blind placebo-controlled phase 3 trials with safety extension data. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4291-4304.

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).

JINARC^{MC} – Maladie polykystique rénale autosomique dominante

JUIN 2016

Marque de commerce : Jinarc

Dénomination commune : Tolvaptan

Fabricant : Otsuka Can

Forme : Comprimé

Teneurs : 45 mg (7 co.) et 15 mg (7 co.), 60 mg (7 co.) et 30 mg (7 co.), 90 mg (7 co.) et 30 mg (7 co.)

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Jinarc^{MC} sur les listes des médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement la maladie polykystique rénale autosomique dominante.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le tolvaptan est un antagoniste sélectif des récepteurs V2 de la vasopressine aussi appelée hormone antidiurétique (ADH). En inhibant la liaison de la vasopressine au récepteur V2 dans le rein, il abaisse l'activité de l'adénosine monophosphorique cyclique (AMPc) dans les cellules épithéliales du rein, diminuant ainsi le taux de croissance des kystes et, par le fait même, celui du volume rénal total. Il est indiqué « pour ralentir la progression de l'hypertrophie des reins chez les patients atteints de la maladie polykystique rénale autosomique dominante (MPRAD) ». Actuellement, aucun médicament n'est inscrit sur les listes pour le traitement de cette maladie. La présente évaluation découle de l'opportunité que l'INESSS a offerte au fabricant de soumettre une demande de réévaluation à la suite du refus d'inscrire Jinarc^{MC} sur les listes des médicaments.

La MPRAD est une maladie héréditaire évolutive qui progresse sur plusieurs années et dont les premiers symptômes se manifestent en général vers l'âge adulte. Sa prévalence est estimée à 0,1 % de la population canadienne. Le gène PKD1 est associé à environ 85 % des cas alors que le gène PKD2 est associé à environ 15 % des cas. Les patients atteints d'une anomalie sur le gène PKD1 présentent généralement une évolution de la maladie vers l'insuffisance rénale terminale (IRT) plus rapide que ceux avec une anomalie sur le gène PKD2. La MPRAD est caractérisée par la formation de nombreux kystes rénaux bilatéraux à croissance continue qui peuvent augmenter de 5 à 10 fois le volume des reins. Ceux-ci peuvent causer de la douleur et entraîner une détérioration progressive de la fonction rénale, pouvant mener à une IRT. Les patients qui atteignent une IRT doivent recevoir des traitements de dialyse ou une greffe rénale.

BREF HISTORIQUE

Février 2016

[Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – 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).
--

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation précédente, la valeur thérapeutique du tolvaptan n'a pas été reconnue pour le traitement de la MPRAD. Cette évaluation était basée principalement sur l'étude TEMPO 3:4 (Torres 2012), un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de 3 ans. Il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du tolvaptan chez des adultes atteints de MPRAD à celles d'un placebo. Les résultats à 3 ans indiquent que le tolvaptan ralentit la croissance annuelle du volume rénal total (2,8 % contre 5,5 %) et le déclin de la fonction rénale ($-2,61 \text{ (mg/ml)}^{-1}/\text{année}$ contre $-3,81 \text{ (mg/ml)}^{-1}/\text{année}$). En ce qui a trait à l'indice composite, constitué de quatre éléments dont la présence d'une douleur rénale, moins d'événements se sont produits dans le groupe tolvaptan (44 événements par 100 personnes-années contre 50 événements par 100 personnes-années). Toutefois, les données cliniques ne permettaient pas de déterminer si les effets du tolvaptan se maintiennent dans le temps ni le temps gagné avant l'atteinte de l'insuffisance rénale terminale (IRT). De plus, les critères d'inclusion de l'étude entraînaient une incertitude quant à la possibilité de généraliser les résultats obtenus à l'ensemble des patients atteints de MPRAD. De surcroît, des effets indésirables hépatiques préoccupants ont été rapportés en plus de ceux liés à l'aquarèse causée par le médicament. De fait, ces effets peuvent affecter le quotidien des patients et aucune mesure de la qualité de vie n'a été effectuée, ce qui aurait été souhaitable.

Dans les présents travaux, de nouvelles données cliniques s'ajoutent à l'évaluation de la valeur thérapeutique. Parmi celles-ci figurent une analyse *post hoc* de l'étude TEMPO 3:4 (Torres 2016) et des données non publiées.

La publication de Torres (2016) présente les résultats d'une analyse exploratoire des objectifs principal et secondaires de TEMPO 3:4 en fonction des stades initiaux d'insuffisance rénale des patients. Les principaux résultats 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 de l'analyse *post hoc* de l'étude TEMPO 3:4 (Torres 2016) à 3 ans

Paramètre d'évaluation ^a	Répartition des patients en fonction des différents stades d'insuffisance rénale					
	Stade 1		Stade 2		Stade 3	
	Tolvaptan n = 267	Placebo n = 158	Tolvaptan n = 402	Placebo n = 214	Tolvaptan n = 147	Placebo n = 84
Croissance annuelle du volume rénal total (%)	3,1 ± 5,2 ^c	5,1 ± 4,6 ^c	2,1 ± 5,0 ^c	5,3 ± 5,0 ^c	4,2 ± 7,5 ^c	7,2 ± 7,0 ^c
Différence ^b	-1,99		-3,12		-2,61	
IC95 %	-2,85 à -1,13		-3,93 à -2,31		-4,08 à -1,17	
Valeur p	p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001	
Déclin de la fonction rénale ^d	-2,15 (n = 227)	-2,55 (n = 162)	-2,76 (n = 411)	-3,90 (n = 216)	-3,70 (n = 151)	-5,36 (n = 84)
Différence ^{d,e}	0,40		1,13		1,66	
IC95 %	-0,25 à 1,05		0,61 à 1,66		0,83 à 2,45	
Valeur p	p = 0,23		p < 0,001		p < 0,001	

a Résultats par rapport à la valeur initiale

b Différence en pourcentage entre le groupe recevant le tolvaptan et le groupe recevant le placebo sur la croissance annuelle du volume rénal total

c Écart-type

d Évalué par le débit de filtration glomérulaire des patients qui est estimé à partir de la créatinémie par l'équation CKD-EPI (*Chronic Kidney Epidemiology Collaboration*) en (ml/min)/1,73 m²/année

e Différence entre le groupe recevant le tolvaptan et le groupe placebo sur le déclin de la fonction rénale

Cette étude est de faible qualité méthodologique. Il s'agit d'une analyse *post hoc* qui n'était pas prévue au protocole de l'étude TEMPO 3:4 dont la répartition aléatoire n'a pas été effectuée en fonction des stades d'insuffisance rénale. Toutefois, les caractéristiques des patients semblent être bien équilibrées entre les groupes. Les résultats laissent croire que le tolvaptan, comparativement au placebo, ralentirait la croissance annuelle du volume rénal total chez les patients atteints d'une insuffisance rénale de stades 1 à 3 et qu'il diminuerait le déclin de la fonction rénale chez ceux ayant une atteinte de stades 2 ou 3. Cependant, considérant la faible qualité de cette étude, les résultats ne peuvent pas être retenus afin de circonscrire avec certitude une population pour laquelle le médicament pourrait engendrer plus de bénéfices par rapport à toute la population atteinte de la MPRAD. De plus, ces analyses ne permettent pas de répondre aux principales préoccupations de l'INESSS concernant le maintien de l'efficacité à long terme ainsi que le temps gagné avant l'atteinte de l'IRT.

Des données non publiées de l'étude NOCTURNE, un essai de phase II à répartition aléatoire et à double insu, réalisé en groupes parallèles d'une durée de 8 semaines, ont été évaluées. Cet essai a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de 2 teneurs de comprimés à libération contrôlée de tolvaptan à celles d'une dose quotidienne composée de comprimés à libération immédiate (60 mg et 30 mg) ainsi qu'à celles d'un placebo chez des adultes atteints de la MPRAD. Cette étude avait pour objectif notamment d'évaluer la qualité de vie, la douleur et les effets indésirables des patients. Plusieurs limites ont été identifiées :

- Cette étude inclut un faible nombre de patients comparativement à celui inclus dans TEMPO 3:4.
- Seuls les résultats du groupe recevant les comprimés à libération immédiate peuvent être analysés puisque les comprimés à libération contrôlée ne sont pas commercialisés au Canada.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 combinaison de 60 mg et 30 mg de tolvaptan ne correspond pas à la dose journalière optimale visée dans le traitement de la MPRAD (90 mg et 30 mg).
- La durée de 8 semaines est jugée trop courte pour bien évaluer un changement sur la qualité de vie des patients.

En raison de ces limites, l'INESSS n'est pas en mesure d'apprécier l'effet du tolvaptan sur la qualité de vie des patients dans le contexte de cette maladie chronique.

D'autres données non publiées proviennent d'une analyse exploratoire portant sur les hospitalisations liées à des complications rénales ou à des douleurs rénales. Elles laissent croire que le tolvaptan pourrait réduire celles-ci comparativement au placebo. Cependant, il s'agit de données partielles présentées sous forme de tableau. Par conséquent, elles n'ont pas été retenues par l'INESSS puisqu'elles sont de très faible niveau de preuve et sont trop fragmentaires pour pouvoir apprécier leur qualité méthodologique.

En ce qui a trait à l'innocuité, l'INESSS a eu accès, entre autres, à des données non publiées du programme de surveillance après la mise en marché. Ces données collectées depuis juin 2015 révèlent que peu d'abandons du traitement seraient dus à la présence d'effets indésirables reliés à l'aquarèse. Toutefois, ces données ne nous renseignent pas sur les répercussions de ces effets sur la qualité de vie des patients ni sur les effets indésirables hépatiques. Par ailleurs, les nouvelles données sur la qualité de vie de l'étude NOCTURNE ne pouvant être retenues selon les conclusions tirées précédemment, les préoccupations de l'INESSS vis-à-vis le profil d'innocuité demeurent.

Besoin de santé

La MPRAD est une maladie chronique et progressive qui est caractérisée par une perte irréversible de la fonction rénale. Les patients ont une détérioration progressive du taux de filtration glomérulaire qui conduit ultimement à une IRT. Actuellement, aucun traitement n'est inscrit sur les listes pour le traitement de la MPRAD. Le traitement repose essentiellement sur le contrôle et la gestion des symptômes ou complications de la maladie tels les douleurs lombaires et rénales, les hémorragies intra-kystiques, l'hypertension, les infections urinaires, l'hématurie et les calculs rénaux. Lorsque le patient atteint une IRT, la dialyse est nécessaire et la greffe rénale peut être envisagée chez certains patients. Le tolvaptan représente actuellement le seul traitement qui pourrait permettre de ralentir l'évolution de cette maladie. Toutefois, les données évaluées ne permettent pas de démontrer que ce médicament pourrait retarder l'IRT ou même la prévenir. De plus, son effet sur la qualité de vie est incertain. Par ailleurs, certaines préoccupations demeurent concernant les effets indésirables liés à l'aquarèse, car ils peuvent affecter le quotidien des patients. Bien que l'INESSS soit interpellé par le contexte spécifique de cette maladie ainsi que par l'absence de traitement disponible pour ces patients, la qualité de la preuve disponible, le doute sur la persistance de l'effet ainsi que le profil d'effets indésirables particulier ne permettent pas de croire que le tolvaptan pourrait combler le besoin de santé important.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que le tolvaptan ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la MPRAD.

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

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

Motifs de la position majoritaire

- Les résultats de l'étude de Torres 2016, de faible qualité méthodologique, ne permettent pas de circonscrire avec certitude une population pour laquelle le médicament pourrait engendrer plus de bénéfices par rapport à toute la population atteinte de la MPRAD.
- Les nouvelles données soumises ne permettent pas de répondre aux préoccupations concernant l'incertitude quant au maintien de l'effet du médicament à plus long terme et le temps gagné avant l'atteinte de l'IRT.
- Les nouvelles données concernant la qualité de vie et la douleur sont de faible niveau de preuve et leurs résultats ne peuvent être retenus.
- Le besoin de santé est considéré comme important, mais les nouvelles données ne permettent pas de croire que le tolvaptan comblerait ce besoin.

Motifs de la position minoritaire

- Bien que les nouvelles données soumises ne permettent pas de répondre aux préoccupations soulevées lors de l'évaluation précédente, selon les résultats obtenus dans TEMPO 3:4, le tolvaptan ralentit la croissance annuelle du volume rénal total et le déclin de la fonction rénale comparativement au placebo pendant les 3 années de l'étude.
- Dans l'étude TEMPO 3:4, en ce qui a trait à l'indice composite, moins d'événements liés à la douleur rénale, se sont produits dans le groupe tolvaptan comparativement au groupe placebo.
- Le besoin de santé est jugé important puisqu'aucun médicament n'est actuellement disponible pour ralentir la progression de la MPRAD. Les données sont suffisantes pour croire que le tolvaptan apporterait des bénéfices.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et coll.** Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407-18.
- **Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et coll.** Tolvaptan-treatment of ADPKD confers persistent eGFR improvement: results from the TEMPO 4:4 extension trial. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:SA-OR038.
- **Torres VE, Higashihara E, Devuyst O, et coll.** Effect Of Tolvaptan In ADPKD by CKD Stage: Results from the TEMPO 3:4 Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* [En ligne. Page publiée le 23 fév 2016] DOI : 10.2215/CJN.06300615.

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

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

LOLO^{MC} – Contraception

JUIN 2016

Marque de commerce : Lolo

Dénomination commune : Éthinylestradiol/noréthindrone (acétate de) - éthinylestradiol

Fabricant : Actavis

Forme : Comprimé

Teneur : 0,01 mg – 1 mg (24 co.) / 0,01 mg (2 co.)

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Lolo^{MC} sur les listes des médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Lolo^{MC} est un contraceptif oral combiné comprenant 0,01 mg d'éthinylestradiol et 1 mg d'acétate de noréthindrone. Il s'agit du premier contraceptif oral dont la dose quotidienne d'éthinylestradiol est aussi faible que 0,01 mg. Il s'administre selon un cycle qui comprend 24 jours de comprimés contenant les 2 ingrédients actifs, suivis de 2 jours de comprimés contenant de l'éthinylestradiol uniquement et de 2 jours de comprimés inactifs. Plusieurs contraceptifs oraux sont actuellement inscrits sur les listes des médicaments. Il s'agit de la deuxième évaluation de Lolo^{MC} par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2014 [Avis de refus – Valeur thérapeutique](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de la première évaluation, la valeur thérapeutique de Lolo^{MC} n'a pas été reconnue. En effet, les résultats de l'étude d'Archer (2013) ont démontré que le taux d'échec de son efficacité contraceptive mesuré par l'indice de Pearl est de 2,92. Ce dernier, jugé élevé par l'INESSS, est supérieur à celui de tous les contraceptifs oraux combinés actuellement (COC) inscrits sur les listes des médicaments. De plus, les bénéfices potentiels de la teneur moindre en éthinylestradiol sur l'innocuité et la tolérabilité n'ont pas été démontrés.

Dans les présents travaux, une étude non publiée s'ajoute à l'évaluation de la valeur thérapeutique. Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective basée sur l'analyse de demandes de remboursement auprès d'un assureur privé américain, qui a pour but de déterminer l'efficacité de Lolo^{MC} par rapport à celle d'autres COC disponibles au Canada. Elle inclut 341 402 femmes âgées de 15 ans à 45 ans ayant commencé à prendre Lolo^{MC} ou un autre COC entre le 1^{er} juillet 2011 et le 30 juin 2013. Le paramètre principal évalué est le taux de grossesses par année, estimé par l'indice de Pearl (nombre de grossesses par 100 femmes-années). Les données de toutes les femmes ayant eu au moins une réclamation pour Lolo^{MC} ou

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

un autre COC et répondant aux critères d'inclusion ont servi à l'estimation de l'efficacité contraceptive.

Cette étude comporte les limites inhérentes à ce type de devis, notamment le risque de biais de sélection et de classification. De plus, comme elle n'est pas publiée, elle n'a pas été révisée par des pairs et des informations jugées nécessaires à l'interprétation des résultats sont manquantes. Parmi les autres limites de l'étude, les éléments suivants ont notamment été identifiés :

- Les données utilisées pour calculer l'indice de Pearl proviennent de réclamations; il est probable qu'elles ne soient pas représentatives de l'exposition réelle des patientes à leur contraceptif. Dans ces circonstances, l'observance ne peut être mesurée et les cas de non-observance au traitement ne peuvent être exclus des grossesses constatées.
- Il est difficile de savoir si tous les soins médicaux et diagnostics de grossesse reçus par les patientes ont effectivement été colligés dans la base de données.
- Les durées moyenne et médiane d'exposition des patientes et le taux d'abandons dans chaque groupe ne sont pas spécifiés.
- Les cohortes de patientes présentent des caractéristiques démographiques différentes (proportion appartenant à la catégorie d'âge 36-45 ans, répartition géographique), des antécédents médicaux différents (troubles de la coagulation, maladies cardiovasculaires) ainsi que des disparités quant aux plans d'assurance souscrits. Aucun appariement entre les cohortes de patientes ne semble avoir été effectué pour tenir compte de ces différences.
- Certaines variables pouvant influencer l'efficacité contraceptive ne sont pas connues (statut socio-économique, type de relations, utilisation de protections non hormonales, etc.) ou peu documentées (tabagisme, consommation d'alcool).
- Les grossesses volontaires ne peuvent être distinguées des grossesses involontaires.
- Certains éléments susceptibles d'avoir une influence sur les résultats n'ont pas fait l'objet d'analyses visant à vérifier la robustesse des résultats, notamment l'âge des patientes (aucune analyse de sous-groupes par tranche d'âge n'a été réalisée), le nombre de réclamations minimal pour les inclure dans l'analyse, la fenêtre temporelle au cours de laquelle les grossesses sont considérées comme étant survenues au cours du traitement contraceptif et le délai entre la fin d'un mois de traitement et le prochain renouvellement.

Ainsi, les nouvelles données présentées comportent trop de limites pour que l'INESSS puisse en retenir les conclusions.

Besoin de santé

Plusieurs contraceptifs oraux sont inscrits sur les listes des médicaments. Bien que la réduction de la quantité d'estrogènes contenue dans les contraceptifs oraux au cours du temps ait été associée à une réduction des effets secondaires tels les nausées, les ballonnements ou la mastodynie, il n'existe aucune donnée permettant de démontrer les bénéfices potentiels d'un COC contenant 0,01 mcg d'éthinylestradiol par rapport à ceux en contenant 0,02 mcg. Ainsi, les données évaluées ne permettent pas de conclure que Lolo^{MC} comblerait un besoin 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).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que Lolo^{MC} ne satisfait pas le critère de la valeur thérapeutique.

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

Motifs de la position unanime

- En raison des faiblesses méthodologiques de la nouvelle étude soumise, ses résultats ne permettent pas à l'INESSS de modifier son appréciation de la valeur thérapeutique de Lolo^{MC}.
- Du point de vue du profil d'effets indésirables, il n'existe aucune donnée permettant de démontrer les bénéfices potentiels d'un COC contenant 0,01 mcg d'éthinylestradiol par rapport à ceux en contenant 0,02 mcg.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Archer DF, Nakajima ST, Sawyer AT et coll. Norethindrone acetate 1.0 milligram and ethinyl estradiol 10 micrograms as an ultra low-dose oral contraceptive. Obstet Gynecol. 2013;122 (3):601-7.

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).

OTEZLA^{MC} – Arthrite psoriasique

JUIN 2016

Marques de commerce : Otezla

Dénomination commune : Apremilast

Fabricant : Celgene

Forme : Comprimé

Teneurs : 30 mg et emballage de départ : 10 mg (4 co.), 20 mg (4 co.) et 30 mg (19 co.)

Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicament d'exception - Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Otezla^{MC} sur les listes des médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'arthrite psoriasique évolutive, malgré la prise d'un antirhumatismal modifiant la maladie (ARMM) standard.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'apremilast est un inhibiteur à petite molécule de la phosphodiesterase 4 (PDE4) qui, par ricochet, fait augmenter la concentration d'AMP cyclique intracellulaire, ce qui réduit la réponse inflammatoire en modulant l'expression du facteur de nécrose tumorale α (TNF α), de l'interleukine 23 (IL-23), de l'IL-17 et de l'IL-10. Il est donc doté d'un nouveau mécanisme d'action et il s'administre par voie orale. En plus du psoriasis en plaques, l'apremilast « seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué pour le traitement de l'arthrite psoriasique évolutive chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à un traitement antérieur par antirhumatismal modifiant la maladie (ARMM), qui ne l'ont pas toléré ou chez qui il est contre-indiqué ». Plusieurs médicaments figurent sur les listes des médicaments pour traiter cette maladie. Il y a d'abord les agents standards, soit le méthotrexate (MTX) et la sulfasalazine (Salazopyrin^{MC}, Salazopyrine EN-Tabs et version générique), bien que cette dernière ne soit pas officiellement approuvée pour cette indication. Ensuite sont inscrits, à certaines conditions, six agents biologiques : l'adalimumab (Humira^{MC}), le certolizumab (Cimzia^{MC}), l'étanercept (Enbrel^{MC}), le golimumab (Simponi^{MC}), l'infliximab (Remicade^{MC} et Inflectra^{MC}) et l'ustekinumab (Stelara^{MC}). La présente évaluation découle de l'opportunité que l'INESSS a offerte au fabricant de soumettre une demande de réévaluation à la suite du refus d'ajouter une indication reconnue à Otezla^{MC} sur les listes des médicaments.

BREF HISTORIQUE

Février 2016 [Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments –
Médicament d'exception – 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).
--

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation antérieure, basée sur les résultats de l'étude PALACE 1 (Kavanaugh 2014 et 2015), l'INESSS n'a pas reconnu la valeur thérapeutique de l'apremilast pour le traitement de l'arthrite psoriasique évolutive, malgré la prise d'ARMM standards ou biologiques, particulièrement pour les motifs suivants :

- L'apremilast ne s'est pas suffisamment distingué du placebo, de façon cliniquement significative, pour améliorer l'état fonctionnel des patients, évalué à l'aide de la variation du score au *Health Assessment Questionnaire* (HAQ).
- L'effet de l'apremilast sur la prévention des dommages structuraux n'a pas été évalué.
- La pertinence de l'apremilast comme traitement de deuxième intention après les ARMM standards a été remise en question, compte tenu des deux éléments précédents et des résultats décevants sur l'atteinte de la réponse ACR50, critère composite de l'American College of Rheumatology signifiant une amélioration d'au moins 50 % des décomptes des articulations enflées et douloureuses, accompagnée d'une telle amélioration dans 3 des 5 autres domaines évalués.

Dans les présents travaux, l'INESSS a évalué un argumentaire du fabricant appuyé par plusieurs publications, ainsi que par des données non publiées concernant, entre autres, les études PALACE 2 et PALACE 3, dont les devis sont semblables à celui de l'étude PALACE 1.

Effet sur la symptomatologie mesuré par l'atteinte de la réponse ACR50

À la semaine 24 de l'étude PALACE 1, la réponse ACR50 est survenue chez 19,9 % des sujets traités avec l'apremilast et 4,2 % de ceux traités avec le placebo, pour une différence de 15,7 % dont la signification statistique n'a pu être établie lors de l'analyse séquentielle. L'INESSS avait jugé ce résultat plutôt décevant, car cet objectif est de plus en plus recherché en pratique clinique.

Le fabricant a manifesté son désaccord avec ce qui précède à l'aide notamment des arguments suivants :

- Les critères de réponse de l'ACR ne sont pas communément utilisés en pratique clinique. Dans ce contexte, ce qui importe n'est pas le pourcentage de réduction du nombre d'articulations enflées, mais plutôt l'état du patient.
- L'indication de paiement des agents biologiques inscrits sur les listes des médicaments ne requiert que l'atteinte d'une réponse ACR20 pour la poursuite du traitement.

Bien que la rémission de la maladie soit difficile à atteindre, les experts cliniciens consultés sont d'avis qu'il faut tenter de la viser, particulièrement depuis l'avènement des agents biologiques. C'est pourquoi ils considèrent maintenant la réponse ACR20 comme une réponse clinique minimale qui peut même conduire à un changement de thérapie. Dans l'étude PALACE 1, 39,8 % des patients traités avec l'apremilast l'ont atteint contre 19,4 % de ceux traités avec le placebo, pour une différence de 20,4 % entre les groupes ($p = 0,0001$). Afin de mieux apprécier l'ampleur de l'effet sur l'activité de la maladie, la prise en considération de la réponse ACR50 s'est imposée. Eu égard aux réponses ACR20 et ACR50, l'INESSS persiste à croire que, globalement, l'ampleur de la différence entre l'effet de l'apremilast et celui du placebo paraît plus faible que celle observée avec les agents biologiques. Par ailleurs, même si les critères de l'ACR sont peu utilisés dans leur intégralité en pratique clinique, plusieurs de leurs composantes font partie des indications reconnues des agents biologiques inscrits sur les listes des médicaments, tels le nombre d'articulations avec synovite active, le score au HAQ et les marqueurs biologiques de l'inflammation (vitesse de sédimentation ou protéine C-réactive). Enfin, même si ces indications n'imposent qu'une amélioration de 20 % de plusieurs 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).

paramètres pour la poursuite de ces médicaments, il n'est pas inapproprié d'avoir des exigences plus élevées quand il s'agit d'en évaluer la valeur thérapeutique, et ce, d'autant plus pour un agent appartenant à une nouvelle classe thérapeutique, laquelle n'a pas démontré d'effet sur la destruction osseuse. Ce dernier élément commande donc une approche prudentielle.

Effet sur l'état fonctionnel

À la lumière des résultats de l'étude PALACE 1, l'INESSS avait conclu que les bénéfices cliniques incrémentaux de l'apremilast, par rapport au placebo, pour améliorer l'état fonctionnel des patients, n'étaient pas démontrés à sa satisfaction. Les principaux éléments motivant son opinion étaient les suivants :

- La différence absolue par rapport au placebo, quant à la variation du score au HAQ à la semaine 16 par rapport à sa valeur initiale, n'était que de -0,16 point en faveur de l'apremilast ($p = 0,0015$). Cet écart était encore plus faible selon les résultats tirés de la monographie du produit relatifs aux études PALACE 2 et PALACE 3 (-0,14 point et -0,127 point respectivement, $p < 0,01$). Dans tous les cas, la différence était notamment inférieure à celle exigée pour la poursuite d'un traitement avec les agents biologiques inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement de l'arthrite psoriasique (0,2 point), considérée comme très conservatrice.
- La différence entre les groupes en faveur de l'apremilast, quant à la proportion de sujets ayant vu leur score s'améliorer de 0,3 point, a été jugée de faible ampleur (12,5 %; $p = 0,0149$).

Le fabricant allègue les arguments suivants :

- Les variations minimales du score au HAQ, déterminées à l'aide des études de Kwok (2010) et de Mease (2011), sont valables seulement pour apprécier l'évolution de l'état fonctionnel à l'intérieur d'un même groupe, et non pour comparer la différence entre deux groupes. L'amélioration du score avec l'apremilast, observée aux semaines 16, 24 et 52 par rapport à la valeur initiale dans les analyses regroupant les trois études PALACE, est cliniquement significative.
- Les seuils de 0,13 point et de 0,3 point sont aussi valables l'un que l'autre.

L'INESSS estime que, pour bien évaluer les bienfaits réels de l'apremilast sur l'état fonctionnel, il est nécessaire de le comparer au placebo. Il ne nie pas que l'apremilast puisse être efficace pour améliorer l'état fonctionnel, mais pour que sa valeur thérapeutique soit démontrée, l'ampleur de la différence entre les groupes doit être substantielle quant à la variation du score au HAQ chez chacun d'eux et à la proportion de patients présentant une amélioration cliniquement significative de leur état.

Bien que les études de Kwok et de Mease aient conduit à des seuils différents pour déterminer la variation minimale cliniquement significative du score au HAQ, l'INESSS croit que le seuil de 0,13 point est trop faible. Il est d'avis que celui de 0,3 point (Mease) est plus réaliste pour statuer sur la valeur thérapeutique d'un agent pour traiter l'arthrite psoriasique. De fait, il estime que cet essai est de meilleure qualité méthodologique (étude contrôlée et à répartition aléatoire portant sur l'étanercept) et que le score initial moyen au HAQ de la population à l'étude s'apparente davantage à celui des études PALACE. De toute façon, même en retenant la valeur de 0,13 point, la différence entre l'apremilast et le placebo, au regard des proportions de patients ayant éprouvé une amélioration cliniquement significative de leur état fonctionnel (11,5 %, $p = 0,0334$), n'est pas meilleure que celle obtenue avec le seuil plus exigeant de 0,3 point (contre 12,5 %, $p = 0,0149$).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 résumé, l'INESSS est toujours d'avis que l'apremilast se distingue peu du placebo pour améliorer l'état fonctionnel des patients atteints d'arthrite psoriasique.

Effet sur les dommages structuraux

L'effet de l'apremilast sur la prévention des dommages structuraux n'a pas été évalué dans les études PALACE. L'INESSS jugeait nécessaire d'avoir de telles données, car ceux-ci sont prédicteurs d'un handicap irréversible à long terme et la réduction des symptômes ne garantit pas un effet protecteur sur la progression de l'incapacité.

Le fabricant invoque que le contrôle de l'activité inflammatoire ou la rémission de la maladie sont suffisants pour démontrer un effet positif sur la prévention des dommages structuraux. De plus, il prétend que l'association entre ces derniers et la détérioration de l'état fonctionnel n'est pas clairement définie en ce qui concerne l'arthrite psoriasique, contrairement à la polyarthrite rhumatoïde. Il a tiré ses conclusions à partir de plusieurs références, dont notamment les suivantes :

- Selon Husted (2005), le facteur prédicteur le plus important de la détérioration de l'état fonctionnel serait l'activité de la maladie.
- Selon Brockbank (2005), les dommages structuraux surviendraient plus fréquemment chez les patients présentant des dactylites comparativement à ceux qui n'en ont pas.
- Selon Husted (2007), le score moyen au HAQ des patients sans articulation enflée demeurerait stable dans le temps, en dépit de l'augmentation du nombre d'articulations présentant des dommages cliniques définis par de l'ankylose, des subluxations ou une réduction de 20 % de l'amplitude du mouvement non attribuable à l'inflammation.

L'INESSS est conscient que le traitement de l'arthrite psoriasique a beaucoup évolué depuis les dernières décennies et que la démonstration de l'effet des ARMM sur les dommages structuraux est devenue plus difficile. Jusqu'à maintenant, l'INESSS a toujours exigé des données sur ce paramètre. Il a toutefois assoupli ses critères d'évaluation en ne demandant qu'une preuve d'absence de détérioration osseuse par radiographie. À l'examen de nombreuses publications et selon l'opinion des experts consultés, l'INESSS reconnaît la corrélation entre un très bon contrôle de l'activité inflammatoire et la prévention des dommages structuraux et de la détérioration de l'état fonctionnel. Cela n'exclut cependant pas un lien entre les deux derniers paramètres précités. Or, il ne peut se satisfaire simplement des résultats relatifs à l'effet de l'apremilast sur les symptômes et les dactylites pour conférer à celui-ci des propriétés protectrices sur les dommages structuraux et l'état fonctionnel. De fait, à la semaine 24 de l'étude PALACE 1, la différence entre les proportions de patients traités avec celui-ci ou le placebo ayant atteint une réponse ACR50 (15,7 %) ou ACR70 (10 %) est de faible ampleur, sans compter que la signification statistique n'a pu être établie pour ces paramètres lors de l'analyse séquentielle. De plus, parmi les participants aux études PALACE qui présentaient des dactylites, les différences entre l'apremilast et le placebo à la semaine 24, au regard de la proportion de ceux dont le décompte des dactylites a diminué et de la variation de leur score de gravité par rapport à la valeur initiale, [REDACTED]. Enfin, avec un mécanisme d'action différent des autres ARMM (biologiques ou non), un doute subsiste à savoir si le mode par lequel l'inflammation est réduite avec l'apremilast procure un effet protecteur sur les manifestations cliniques et radiologiques des dommages structuraux.

Place de l'apremilast dans l'arsenal thérapeutique

Lors de son évaluation antérieure, l'INESSS s'est interrogé sur la place de l'apremilast dans l'arsenal thérapeutique, comme traitement de deuxième intention après les ARMM standards.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 réflexion a été motivée par l'absence de données sur les dommages structuraux et les résultats plutôt mitigés relatifs à l'atteinte de la réponse ACR50 et à l'amélioration de l'état fonctionnel, par comparaison avec les agents biologiques déjà inscrits comme traitement de deuxième intention.

En prenant en considération les conclusions résultant de l'analyse des différents points soulevés dans l'argumentaire du fabricant et l'opinion d'experts cliniciens, l'INESSS est toujours d'avis qu'un anti-TNF α demeure le traitement de choix de deuxième intention. En cas d'inefficacité de l'anti-TNF α , les deux options recommandées sont l'ustekinumab ou un deuxième anti-TNF α . Notons que l'indication reconnue pour le paiement de l'infliximab le positionne à cette étape de traitement en raison de son coût plus élevé. L'usage de l'ustekinumab est également pertinent en cas de contre-indication ou d'intolérance aux anti-TNF α . Selon les experts, les situations cliniques, où ni les anti-TNF α ni l'ustekinumab ne peuvent être prescrits pour des raisons médicales sont peu fréquentes et les données cliniques disponibles sont insuffisantes pour appuyer l'usage de l'apremilast dans ces circonstances. Il a également été soulevé que des patients ne reçoivent pas un traitement optimal par choix, car ils sont réfractaires à l'idée d'être traités avec des médicaments injectables, que ce soient les agents biologiques ou le MTX quand la voie parentérale est indiquée. Ils peuvent aussi être réticents à les recevoir en raison de leur profil d'innocuité ou des contraintes associées à leur suivi. Ainsi, l'administration par voie orale de l'apremilast et son suivi simplifié pourraient faire de lui un médicament plus attrayant pour cette population. Bien qu'en pratique clinique, la préférence du patient soit un élément important à prendre en considération pour choisir un traitement, il doit être mis en perspective avec les autres exigences prévues par le cadre d'évaluation que doit respecter l'INESSS. Ainsi, il ne peut constituer le point décisif dans la prise d'une décision juste et équitable pour reconnaître la valeur thérapeutique d'un médicament. La preuve scientifique doit occuper une place prépondérante dans la délibération et son appréciation doit reposer sur une approche populationnelle plutôt qu'individuelle. Il importe de rappeler que le régime général d'assurance médicaments est un régime de base qui doit donner, à la population québécoise, un accès raisonnable et équitable à des traitements médicamenteux, dont la valeur thérapeutique est jugée acceptable pour répondre à ses besoins de santé, en tenant compte des ressources limitées. Par conséquent, ces considérations imposent des limites quant au poids à accorder aux préférences des patients.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis qu'Otezla^{MC} ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'arthrite psoriasique évolutive malgré la prise d'ARMM standards.

Motifs de la position majoritaire

- L'effet de l'apremilast, par rapport à celui d'un placebo, pour réduire l'activité de la maladie, est jugé de faible ampleur du point de vue de l'atteinte des réponses ACR. De plus, aucune différence n'a été observée entre les groupes quant aux paramètres relatifs aux dactylites.
- Certaines publications font état d'une corrélation entre une activité inflammatoire soutenue et l'apparition de dommages structuraux observés cliniquement ou radiologiquement. Ainsi, un très bon contrôle des symptômes ou leur rémission pourraient être considérés comme un marqueur intermédiaire possible de la destruction osseuse. Néanmoins, des bénéfices sur la prévention des dommages structuraux ne pourraient être conférés à l'apremilast, en l'absence d'évaluation radiologique, car les résultats relatifs aux paramètres pouvant représenter le marqueur précité sont d'une ampleur insuffisante, ce qui constitue une source d'incertitude non négligeable.
- La proportion de personnes traitées avec l'apremilast dont l'état fonctionnel s'est amélioré cliniquement est faiblement supérieure à celle des personnes recevant le placebo, quel que soit le seuil choisi pour déterminer la variation minimale du score au HAQ jugée cliniquement significative.
- Globalement, l'efficacité de l'apremilast paraît moindre que celle des agents biologiques sur plusieurs paramètres cliniques, comme traitement de deuxième intention. De plus, des données radiologiques sur l'effet favorable de ces médicaments sur la prévention des dommages structuraux sont disponibles.
- Les anti-TNF α et l'ustekinumab comblent les besoins de santé de la majorité des patients atteints d'arthrite psoriasique traités sans succès avec les ARMM standards. Les données cliniques disponibles sont insuffisantes pour appuyer l'usage de l'apremilast quand les agents biologiques ne peuvent être médicalement utilisés.
- Bien qu'en pratique clinique, la préférence du patient soit un élément important à prendre en considération pour choisir un traitement, il ne peut constituer le point décisif dans la prise d'une décision juste et équitable pour reconnaître la valeur thérapeutique d'un médicament; une preuve scientifique solide doit occuper une place prépondérante, et ce, selon une perspective populationnelle plutôt qu'individuelle.

Motifs de la position minoritaire

Un besoin de santé n'est actuellement pas comblé pour les personnes atteintes d'arthrite psoriasique qui ne peuvent ou ne veulent pas recevoir d'ARMM biologiques. En dépit de l'efficacité de l'apremilast qui paraît plus faible que celle des agents biologiques et de l'absence de données radiologiques sur la prévention des dommages structuraux, l'apremilast serait un choix envisageable chez cette population.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, et coll.** Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis* 2005;64(2):188-90.
- **Husted JA, Tom BD, Farewell VT, et coll.** A longitudinal study of the effect of disease activity and clinical damage on physical function over the course of psoriatic arthritis: Does the effect change over time? *Arthritis Rheum* 2007;56(3):840-9.
- **Husted JA, Tom BD, Farewell VT, et coll.** Description and prediction of physical functional disability in psoriatic arthritis: a longitudinal analysis using a Markov model approach. *Arthritis Rheum* 2005;53(3):404-9.
- **Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et coll.** Longterm (52-week) results of a phase III randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2015;42(3):479-88.
- **Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et coll.** Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis* 2014;73(6):1020-6.
- **Kwok T, Pope JE.** Minimally important difference for patient-reported outcomes in psoriatic arthritis: Health Assessment Questionnaire and pain, fatigue, and global visual analog scales. *J Rheumatol* 2010;37(5):1024-8.
- **Mease PJ, Woolley JM, Bitman B, et coll.** Minimally important difference of Health Assessment Questionnaire in psoriatic arthritis: relating thresholds of improvement in functional ability to patient-rated importance and satisfaction. *J Rheumatol* 2011;38(11):2461-5.

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

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

JUIN 2016

Marques de commerce : Plegridy et Plegridy (stylo)

Dénomination commune : Peg-interféron bêta-1a

Fabricant : Biogen

Forme : Solution injectable sous-cutanée

Teneur : 125 mcg/0,5 ml

Marques de commerce : Plegridy et Plegridy (stylo)

Dénomination commune : Peg-interféron bêta-1a

Fabricant : Biogen

Forme : Trousse

Teneurs : 63 mcg/0,5 ml et 94 mcg/0,5 ml

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Plegridy^{MC} sur les listes des médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la sclérose en plaques de forme rémittente.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le peg-interféron bêta-1a est la première forme pégylée d'interféron bêta-1a, ce qui contribue à allonger sa durée d'action de telle sorte qu'il doit être injecté par voie sous-cutanée à toutes les deux semaines. Il est indiqué « pour le traitement d'une sclérose en plaques (SEP) rémittente ou cyclique chez les adultes afin de diminuer la fréquence des exacerbations cliniques et de ralentir la progression de l'incapacité ». L'indication de paiement demandée pour Plegridy^{MC} est la même que celle des traitements de première intention inscrits sur les listes des médicaments à titre de médicaments d'exception, en l'occurrence les agents de rémission de la maladie suivants : le fumarate de diméthyle (Tecfidera^{MC}) et le tériflunomide (Aubagio^{MC}) par voie orale, l'interféron bêta-1a par voie sous-cutanée (Rebif^{MC}) ou intramusculaire (Avonex^{MC} et Avonex Pen^{MC}), l'interféron bêta-1b (Betaseron^{MC} et Extavia^{MC}) et le glatiramère (Copaxone^{MC}), tous deux par voie sous-cutanée. Il s'agit de la première évaluation de ce médicament par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les données analysées, trois publications relatives à l'étude ADVANCE (Calabresi 2014, Arnold 2014 et Kieseier 2015) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. En outre, deux méta-analyses en réseau (Tolley 2015 et Tramacere 2015) ont été considérées.

L'étude ADVANCE, d'une durée de 2 ans, est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, réalisé en groupes parallèles. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du peg-interféron bêta-1a pour le traitement des adultes atteints de SEP de forme

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

rémittente diagnostiquée selon les critères de McDonald (2005). Les sujets devaient avoir éprouvé au moins 2 poussées cliniquement documentées au cours des 3 dernières années, dont au moins une au cours des 12 mois précédents. Leur score à l'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS) devait être inférieur ou égal à 5. Étaient exclus les sujets ayant reçu avant l'étude un traitement d'au moins 4 semaines avec un interféron bêta et ceux qui en ont cessé un dans les 6 mois précédents. L'étude ADVANCE se décline en deux parties. La première, d'une durée d'un an, est menée en 3 groupes parallèles et est contrôlée par placebo. Ainsi, 1 512 patients ont été répartis pour recevoir une injection de 125 mcg de peg-interféron bêta-1a toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines, ou encore un placebo. Pour la deuxième partie d'une durée d'un an, les personnes traitées avec le placebo ont été réparties également pour recevoir du peg-interféron bêta-1a à la dose de 125 mcg toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines. L'objectif principal était le taux annualisé des poussées à la semaine 48.

Efficacité à court terme

Les publications de Calabresi et d'Arnold rapportent des résultats observés au cours des 48 premières semaines de l'étude ADVANCE. Le tableau qui suit en présente les principaux. Il est à noter que seuls les résultats relatifs à la posologie approuvée par Santé Canada (125 mcg toutes les 2 semaines) sont retenus. Les paramètres cliniques d'efficacité font l'objet d'une analyse sur la population en intention de traiter. En ce qui a trait à l'évaluation de la charge lésionnelle en T₂, par imagerie médicale à la résonance magnétique (IRM), elle a porté sur la population en intention de traiter des sujets dont le test a révélé la présence d'au moins une lésion après le début de l'étude. Quant à la proportion de patients en rémission clinique et radiologique (NEDA), elle est analysée sur la population constituée de ceux ayant des résultats complets à l'IRM, et ce, pour toute la durée de l'étude.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude ADVANCE à la semaine 48 (Calabresi 2014 et Arnold 2014)

Paramètre d'évaluation	Peg-interféron bêta-1a 125 mcg toutes les 2 semaines	Placebo
	n = 512	n = 500
Taux annualisé des poussées (IC95 %)	0,256 (0,206 à 0,318)	0,397 (0,328 à 0,481)
Ratio des taux d'incidence (IC95 %) Valeur p	0,644 (0,5 à 0,831) p = 0,0007	
Proportion de patients ayant présenté une poussée	18,7 %	29,1 %
RRI (IC95 %), valeur p	0,61 (0,47 à 0,8), p = 0,0003	
Proportion de patients ayant une progression de l'incapacité ^a	6,8 %	10,5 %
RRI (IC95 %), valeur p	0,62 (0,4 à 0,97), p = 0,0383	
Nombre moyen de lésions nouvelles ou nouvellement croissantes en T ₂ à l'IRM (IC95 %)	n = 457	n = 476
	3,6 (3,1 à 4,2)	10,9 (9,6 à 12,5)
Proportion de patients en rémission clinique et radiologique (NEDA) ^b	n = 466	n = 484
	33,9 %	15,1 %
RC (IC95 %), valeur p	2,89 (2,11 à 3,95), p < 0,0001	

IRM : Imagerie par résonance magnétique; NEDA : *No Evidence Disease Activity*; RC: Rapport de cotes (*odds ratio*); RRI : Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*)

a La gravité de l'incapacité est évaluée à l'aide de l'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS), dont le score varie de 0 à 10, 10 reflétant un degré d'incapacité plus important. Sa progression est définie comme une augmentation d'au moins 1 point sur l'EDSS qui se maintient pendant au moins 12 semaines, si le score initial est ≥ 1 point, ou d'au moins 1,5 point s'il est de 0.

b La rémission clinique et radiologique (NEDA) signifie une absence d'activité clinique (absence de poussée et de progression de l'incapacité maintenue pendant 12 semaines), accompagnée d'une absence d'activité à l'IRM (absence de lésion rehaussée au gadolinium et absence de lésion nouvelle ou nouvellement croissante en T₂ par rapport à l'état initial). Ce paramètre a fait l'objet d'une analyse *post hoc*.

L'étude ADVANCE est jugée de bonne qualité méthodologique. Les paramètres d'évaluation de l'évolution de la maladie choisis sont pertinents. Par ailleurs, la population à l'étude est représentative de la population ciblée par l'indication demandée, c'est-à-dire l'usage du peg-interféron bêta-1a comme traitement de première intention. De fait, environ seulement 7 % des participants avaient déjà reçu du glatiramère ou un interféron bêta.

Les résultats à la semaine 48 montrent que le peg-interféron bêta-1a est plus efficace qu'un placebo pour réduire la fréquence des poussées. Cependant, la différence entre les groupes, exprimée en nombre absolu, quant à la proportion des sujets ayant présenté une poussée, est plutôt faible, soit 10,4 % en faveur du peg-interféron bêta-1a. En ce qui a trait à son effet sur la progression de l'incapacité, il est légèrement supérieur au placebo. Il est à noter qu'une durée d'observation de 48 semaines est relativement courte pour documenter l'effet d'un traitement sur la progression de l'incapacité. Sur le plan radiologique, les patients qui recevaient le traitement actif ont présenté moins de lésions nouvelles ou nouvellement croissantes en T₂ (3,6 lésions) que ceux recevant le placebo (10,9 lésions). Depuis les dernières recommandations canadiennes pour le traitement de la SEP (Freedman 2013), un changement de traitement doit fortement être envisagé un an après le début de la prise d'un agent modificateur de la maladie notamment lorsque le nombre de nouvelles lésions ou de lésions

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

nouvellement croissantes en T_2 est supérieur ou égal à 3, comme observé dans l'étude ADVANCE. Ainsi, l'effet anti-inflammatoire du peg-interféron bêta-1a évalué à l'IRM est plutôt faible, mais il s'apparente à celui rapporté avec d'autres agents de rémission de première intention. Enfin, bien que l'atteinte d'une rémission clinique et radiologique ait fait l'objet d'une analyse *post hoc*, cette dernière mérite d'être soulignée, car il s'agit d'un objectif de plus en plus recherché par les cliniciens. De fait, il témoigne d'un bon contrôle de la composante inflammatoire de la maladie. À cet égard, les résultats sont en faveur du peg-interféron bêta-1a.

En résumé, le peg-interféron bêta-1a est plus efficace à court terme qu'un placebo pour réduire la fréquence des poussées et la survenue de lésions nouvelles ou nouvellement croissantes en T_2 . De plus, avec un certain degré d'incertitude, il est faiblement supérieur au placebo pour ralentir la progression de l'incapacité.

Efficacité à plus long terme

La publication de Kieseier rapporte principalement des résultats obtenus à la seconde année de l'étude ADVANCE. Seuls ceux du groupe de patients qui ont reçu pendant 2 ans le peg-interféron bêta-1a à la posologie approuvée sont retenus pour analyse. Ainsi, sur les 512 patients recrutés, 438 ont terminé la première année de traitement et 411 la seconde, ce qui correspond à environ 20 % d'abandons pour différents motifs.

À la semaine 96, selon une analyse sur la population en intention de traiter ($n = 512$) et par rapport aux résultats observés à la semaine 48 présentés dans le tableau ci-dessus, le taux annualisé de poussées est plus faible (0,221). Par contre, les proportions de patients qui ont présenté une poussée et une progression de l'incapacité maintenue pendant 12 semaines sont plus élevées (26,5 % et 11,2 %, respectivement). Chez les 407 participants dont la charge lésionnelle a été mesurée à l'IRM, le nombre moyen de lésions nouvelles ou nouvellement croissantes en T_2 s'est accru ($n = 5$). Par ailleurs, deux nouveaux paramètres d'efficacité ont été évalués à la semaine 96, notamment la proportion de personnes ayant présenté une progression de l'incapacité maintenue pendant 24 semaines, qui a été estimée à 7,7 %. Ce point d'aboutissement est davantage recommandé par rapport à l'évaluation de la progression maintenue pendant 12 semaines, car une durée plus courte ne permet pas toujours d'éliminer l'incapacité résiduelle associée à une poussée, celle-ci pouvant être confondue avec l'incapacité résultant de la destruction axonale. Il semble que cela ait été le cas, car, à la semaine 96, la progression de l'incapacité est survenue chez une proportion moindre de personnes sur la base d'un maintien pendant 24 semaines (7,7 %) par rapport à 11,2 % pour celui pendant 12 semaines. Il s'agit là d'un point positif à souligner.

Contrairement aux autres études portant sur des agents de rémission, il n'y avait pas de groupe comparateur au cours de la deuxième année de l'étude ADVANCE, ce qui contribue à affaiblir le niveau de preuve. Néanmoins, certaines conclusions peuvent en être tirées, car le recours à une analyse sur la population en intention de traiter est une méthode conservatrice dans ces circonstances. Parmi les éléments importants favorables, l'INESSS retient que le taux annualisé de poussées a diminué avec le temps et que la progression de l'incapacité maintenue pendant 24 semaines est survenue chez un faible nombre de personnes. L'effet du peg-interféron bêta-1a sur la charge lésionnelle en T_2 est jugé de faible ampleur, mais pas inattendu eu égard à la classe de médicaments à laquelle il appartient.

Somme toute, l'INESSS considère comme satisfaisants les résultats observés à la semaine 96 eu égard à la classe thérapeutique du médicament.

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

Innocuité

L'incidence des effets indésirables au cours des 48 premières semaines est de 83 % avec le placebo et de 94 % avec le peg-interféron bêta-1a injecté toutes les 2 semaines. Ce pourcentage s'est maintenu chez l'ensemble des personnes qui l'ont reçu au moins une fois pendant les 2 ans de l'étude ADVANCE (n = 740). Chez cette population, la proportion d'abandons dus aux effets indésirables est de 5 % la première année et de 6 % pendant les 2 ans. En tenant compte des résultats de l'étude ADVANCE, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le peg-interféron bêta-1a sont de l'érythème au site d'injection (environ 60 %), des symptômes pseudo-grippaux (environ 50 %), de la pyrexie (environ 45 %) et des maux de tête (environ 43 %). Leur fréquence est semblable quelle que soit la durée d'observation (48 semaines ou 96 semaines).

Dans un autre ordre d'idées, le développement d'anticorps neutralisants, phénomène connu avec les immunomodulateurs, est moins fréquent avec le peg-interféron bêta-1a (moins de 1 %) comparativement à ce qui est rapporté dans la monographie de certains interférons (de 4 % à 41 % selon les cas). Il appert que le test de détection de ces anticorps est rarement effectué en pratique, si bien que, de l'avis d'experts, l'importance de ce paramètre est de faible ampleur d'un point de vue clinique; la thérapie des patients est plutôt ajustée selon les résultats des évaluations cliniques ou radiologiques.

Comparaison avec d'autres agents de rémission de la SEP de forme rémittente

Aucun essai clinique ne compare directement l'efficacité et l'innocuité du peg-interféron bêta-1a à celles d'autres traitements de première intention. En raison de leur multitude, dont différentes formulations d'interféron bêta, l'INESSS déplore l'absence d'étude comparant le peg-interféron bêta-1a avec l'un d'entre eux. Il a toutefois examiné la méta-analyse en réseau de Tolley soumise par le fabricant, en plus de celle de Tramacere.

Efficacité

La méta-analyse en réseau de Tolley a notamment pour but de comparer l'efficacité du peg-interféron bêta-1a à celle des agents de rémission injectables suivants : les interférons bêta-1a, l'interféron bêta-1b et le glatiramère. Les paramètres d'efficacité choisis les plus pertinents sont le taux annualisé de poussées et le pourcentage de patients ayant eu une progression de l'incapacité maintenue pendant 12 semaines ou 24 semaines. L'INESSS ne peut retenir les conclusions de cette méta-analyse en raison de nombreuses limites. De l'incohérence a été détectée lors de la comparaison des interventions de façon directe et indirecte, signe de la présence d'hétérogénéité statistique. En outre, des sources d'hétérogénéité cliniques jugées importantes, pouvant influencer les résultats, n'ont pas fait l'objet d'analyses de sensibilité pour en mesurer les conséquences. Ce ne sont là que quelques-unes des limites identifiées par l'INESSS qui affaiblissent le niveau de preuve que procure la méta-analyse aux fins de l'évaluation de la valeur thérapeutique du peg-interféron bêta-1a.

La méta-analyse en réseau de Tramacere (The Cochrane Collaboration) est de bien meilleure qualité méthodologique à plusieurs égards. Elle porte sur 15 médicaments. Le problème réside dans le fait que seuls les résultats à 1 an de l'étude ADVANCE ont été inclus, car la publication de Kieseier a eu lieu après la période retenue pour l'extraction des essais. Quoiqu'il en soit, elle n'aurait pas été sélectionnée, vu la nature de son devis. Pour l'être, il devait s'agir d'études contrôlées à répartition aléatoire. Or, au cours de la seconde année de l'étude ADVANCE, il n'y avait aucun groupe comparateur. Compte tenu qu'une durée minimale de traitement de 2 ans est considérée comme nécessaire pour bien évaluer l'effet d'un traitement sur l'évolution d'une maladie chronique comme la SEP, la méta-analyse de Tramacera est peu utile.

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

Innocuité

Le profil des effets indésirables du peg-interféron bêta-1a colligés dans l'étude ADVANCE s'apparente, à vue de nez, à celui des autres interférons bêta indiqués pour le traitement de la SEP. Toutefois, contrairement à ce qui est constaté en pratique clinique avec ces derniers, aucun phénomène de tolérance à certains effets indésirables ne semble apparaître avec le peg-interféron bêta-1a. En effet, à la lumière de résultats obtenus à 1 an et à 2 ans concernant des effets réputés incommodes pour le patient, tels les symptômes pseudo-grippaux et les réactions causées par l'injection, leur fréquence s'est maintenue. Par exemple, on aurait pu s'attendre à ce que l'incidence des réactions cutanées diminue, vu la moins grande fréquence d'administration du peg-interféron bêta-1a. Compte tenu de ce qui précède, la pégylation de la molécule ne semble pas lui conférer d'avantage particulier du point de vue de l'innocuité.

Les méta-analyses en réseau précitées ont aussi pour but de comparer l'innocuité des agents de rémission. Toutefois, à cet égard, elles ne permettent pas d'effectuer une comparaison juste entre ceux-ci. De fait, dans ce type d'étude, l'information relative aux effets indésirables est colligée de manière qualitative seulement. De plus, la méthode pour les répertorier peut différer d'un essai à l'autre.

En prenant en considération les résultats de l'étude ADVANCE et l'opinion d'experts, l'INESSS est préoccupé au sujet de l'innocuité du peg-interféron bêta-1a et des différences suspectées par rapport aux autres interférons bêta. Il estime qu'une comparaison directe entre ces traitements permettrait de disperser ses doutes.

En conclusion, les données publiées sont insuffisantes pour pouvoir statuer sur l'équivalence de l'efficacité du peg-interféron bêta-1a et d'autres agents de rémission prescrits comme traitement de première intention de la SEP de forme rémittente. Il en est de même en ce qui a trait à son innocuité par rapport à celle des autres interférons bêta.

Besoin de santé

Plusieurs médicaments sont inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement de première intention de la SEP de forme rémittente. Ainsi, les patients ont maintenant accès à des molécules possédant des caractéristiques diverses qui facilitent l'individualisation du traitement, notamment des points de vue du mécanisme d'action, de la fréquence (de 1 fois par jour à 1 fois par semaine) et de la voie d'administration (sous-cutanée, intramusculaire ou orale). La seule nouveauté inhérente au peg-interféron bêta-1a est une fréquence d'administration réduite, soit toutes les 2 semaines. Bien que cet élément puisse plaire à certains patients, le niveau de preuve demeure limité quant à des conséquences favorables sur l'adhésion au traitement. À la lumière des données cliniques examinées et de l'arsenal thérapeutique disponible, l'INESSS croit que le peg-interféron bêta-1a constituerait tout au plus un choix de traitement supplémentaire et qu'il ne comblerait pas un besoin 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).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que le peg-interféron bêta-1a ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la SEP de forme rémittente.

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

Motifs de la position unanime

- L'étude ADVANCE a été contrôlée par placebo seulement pendant un an. Par rapport à celui-ci, les résultats ont conféré au peg-interféron bêta-1a une supériorité pour le taux annualisé de poussées. Quant au reste des paramètres cliniques et radiologiques, sa supériorité a été jugée de faible ampleur, mais cela peut s'apparenter à ce qui a déjà été rapporté avec d'autres agents de rémission de première intention. Malgré l'absence d'un groupe comparateur pendant la seconde année de l'étude, les résultats obtenus à 96 semaines sont jugés satisfaisants.
- Les données relatives à l'innocuité du peg-interféron bêta-1a sont préoccupantes quant à la persistance dans le temps de certains effets indésirables jugés incommodants par les patients.
- Malgré un arsenal thérapeutique diversifié, aucune étude n'a été réalisée pour comparer directement le peg-interféron bêta-1a avec un agent de rémission de première intention, particulièrement avec un interféron bêta en ce qui concerne l'innocuité. Il s'agit d'une lacune déplorable. De plus, les méta-analyses en réseau examinées sont peu utiles pour faire une analyse comparative en raison de leurs limites significatives.
- Le peg-interféron bêta-1a ne comblerait pas de besoin de santé majeur, quoiqu'il pourrait être apprécié par certains patients en raison de sa fréquence d'administration toutes les 2 semaines.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Arnold DL, Calabresi PA, Kieseier BC, et coll.** Effect of peginterferon beta-1a on MRI measures and achieving no evidence of disease activity: results from a randomized controlled trial in relapsing-remitting multiple sclerosis. *BMC Neurol* [En ligne. Page publiée le 31 déc 2014] DOI : 10.1186/s12883-014-0240-x.
- **Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et coll.** Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014;13(7):657-65.
- **Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, et coll.** Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci* 2013;40(3):307-23.
- **Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, et coll.** Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler* 2015;21(8):1025-35.
- **Tolley K, Hutchinson M, You X et coll.** A network meta-analysis of efficacy and evaluation of safety of subcutaneous pegylated interferon beta-1a versus other injectable therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *PLoS One* [En ligne. Page publiée le 3 juin 2015] DOI : 10.1371/journal.pone.0127960.

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

- **Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, et coll.** Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9:CD011381. DOI: 10.1002/14651858.CD011381.pub2.

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

REVESTIVE^{MC} – Syndrome de l'intestin court

JUIN 2016

Marque de commerce : Revestive

Dénomination commune : Téduglutide

Fabricant : Shire

Forme : Poudre injectable sous-cutanée

Teneur : 5 mg

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Revestive^{MC} sur les listes des médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du syndrome de l'intestin court.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le téduglutide est un analogue recombinant du peptide-2 de type glucagon (GLP-2, *glucagon-like peptide-2*) humain, lequel est sécrété par les cellules L de l'intestin distal. Tout comme le GLP-2, le téduglutide se lie aux récepteurs du GLP-2 dans l'intestin. L'activation de ces récepteurs déclenche la libération locale de multiples médiateurs, y compris le facteur de croissance analogue à l'insuline, le polypeptide intestinal vasoactif, le monoxyde d'azote et le facteur de croissance des kératinocytes. Le GLP-2 est principalement responsable de la préservation et de la croissance de la muqueuse gastro-intestinale. De plus, il favorise l'absorption d'énergie, notamment l'augmentation de l'absorption des glucides, des acides aminés et des lipides. Le téduglutide est indiqué « pour le traitement du syndrome de l'intestin court (SIC) chez les patients adultes devant être alimentés par voie parentérale ». Actuellement, il n'existe aucune option de traitement inscrite sur les listes des médicaments pour cette indication. Il s'agit de la première évaluation de ce médicament par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le SIC résulte le plus souvent d'une résection chirurgicale intestinale et peut survenir lorsque l'intestin grêle mesure moins de 200 cm. Il se caractérise par une diminution importante de l'absorption des aliments et des liquides et se traduit par une incapacité des personnes atteintes à maintenir un équilibre nutritionnel, liquidien et électrolytique. C'est une condition très rare dont la prévalence est mal connue en Amérique du Nord. En Europe, on l'estime à 2 cas par million. À la suite d'une résection, on assiste habituellement à une période d'adaptation intestinale. En effet, chez plus de 50 % des patients, l'intestin réséqué s'adapte à l'absorption de nutriments sur une période de 1 an à 2 ans en réponse à une stimulation d'hormones endogènes, notamment le GLP-2. Ces patients ont donc besoin d'un support nutritionnel et liquidien de façon transitoire. Par contre, chez les autres patients, le SIC peut entraîner une insuffisance intestinale chronique qui se traduit par l'incapacité de maintenir un équilibre protéino-énergétique, hydro-électrolytique et en micronutriments. Le traitement chez ces patients consiste à ralentir le transit intestinal pour diminuer notamment les pertes liquidiennes

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 à pallier les déficiences nutritionnelles et hydro-électrolytiques. Pour ce faire, ils reçoivent une nutrition parentérale ou une perfusion de liquides, ou les deux, plusieurs jours par semaine, plusieurs heures par jour, et ce, très souvent à vie. L'alimentation par voie parentérale n'est pas sans inconvénient : elle peut être la cause de complications graves telles une infection du cathéter ou une atteinte hépatique, en plus d'entraîner une diminution de la qualité de vie.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude de Jeppesen (2011) et celle de Jeppesen (2012), complétée par une phase de prolongation (Schwartz 2016), sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'analyse de Jeppesen (2013) portant sur la qualité de vie avec le téduglutide a été considérée.

L'étude de Jeppesen 2011 est un essai de phase III d'une durée de 24 semaines, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, avec groupes parallèles et contrôlé avec un placebo. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérabilité du téduglutide à une dose de 0,1 mg/kg ou de 0,05 mg/kg comparativement à celles d'un placebo chez 83 adultes atteints du SIC. Ceux-ci devaient être dépendants d'une thérapie parentérale administrée au moins 3 fois par semaine, et ce, depuis au moins 12 mois. Une réduction maximale de 10 % du volume liquidien parentéral était permise à des intervalles de 4 semaines si le volume urinaire des patients augmentait de plus de 10 % dans les derniers 48 heures par rapport au volume initial. Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité est un score catégorique gradué prenant en compte l'intensité et la durée de la réponse. La réponse est définie par une réduction d'au moins 20 % du volume parentéral par rapport au volume initial. Une analyse séquentielle prédéfinie a été effectuée : la dose de 0,1 mg/kg/jour de téduglutide devait être statistiquement plus efficace que le placebo pour pouvoir apprécier les résultats de la dose de 0,05 mg/kg/jour. Au regard des résultats sur le paramètre principal d'évaluation, aucune différence n'est observée entre le téduglutide 0,1 mg/kg/jour et le placebo ($p = 0,10$). Puisque les résultats sur le paramètre principal d'évaluation ne démontrent pas de supériorité de la dose de 0,1 mg/kg/jour de téduglutide par rapport au placebo, les résultats obtenus pour la dose de 0,05 mg/kg/jour de téduglutide ne peuvent être pris en considération. Bien que le score catégorique gradué prenant en compte l'intensité et la durée de la réponse s'avère en faveur du téduglutide 0,05 mg/kg/jour, les résultats demeurent exploratoires.

L'étude de Jeppesen 2012 a pour but de comparer l'efficacité d'une dose quotidienne de 0,05 mg/kg de téduglutide à celle d'un placebo. Le devis de cet essai est semblable à celui de l'étude précédente. Son objectif est de vérifier si le téduglutide à la dose de 0,5 mg/kg/jour pourrait permettre de réduire l'apport liquidien et nutritionnel parentéral. Une approche plus agressive que celle de l'étude de Jeppesen 2011 a été privilégiée. Ainsi, une réduction entre 10 % et 30 % du volume liquidien parentéral était permise dès la deuxième semaine de traitement si le volume urinaire des patients avait augmenté de plus de 10 % dans les 48 heures précédant la visite de contrôle. Le paramètre principal d'évaluation est la proportion de patients qui obtiennent une réduction d'au moins 20 % du volume parentéral par rapport au volume initial aux semaines 20 et 24 (répondants). Les principaux résultats obtenus sont présentés au tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude de Jeppesen 2012

Paramètre d'évaluation à 24 semaines (variation p/r à la valeur initiale)	Téduglutide 0,05 mg/kg/jour (n = 43)	Placebo (n = 43)
Diminution de l'apport parentéral $\geq 20\%$ ^{a,b}	63 % (p = 0,002)	30 %
Réduction de l'apport parentéral hebdomadaire (litre) ^b	4,4 (p < 0,001)	2,3
Réduction de l'apport parentéral ^{b,c}	32 % (p = 0,03)	21 %
Diminution d'au moins 1 journée/semaine d'apport liquidien et nutritionnel ^{a,b}	54 % (p = 0,005)	23 %

a Proportion de patients

b Apport liquidien ou nutritionnel parentéral, ou les deux

c En volume liquidien

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- La répartition aléatoire est adéquate.
- Le téduglutide amène des modifications anatomiques visibles au niveau de la stomie, ce qui rend le double insu difficile à assurer.
- Sur la base des caractéristiques des patients inclus, les experts considèrent que la population étudiée représente celle qui serait traitée au Québec.
- Le placebo est un comparateur jugé adéquat, car il n'existe pas de traitement standard reconnu pour le SIC.
- Le choix de la variation du volume liquidien comme mesure d'efficacité est considéré comme acceptable en raison du contexte de la maladie. Des paramètres d'évaluation permettant d'apprécier les bénéfices cliniques pour le patient, notamment sur la morbidité et le statut nutritionnel, auraient été souhaitables.

Les données montrent que le traitement permet de diminuer le volume liquidien parentéral et, dans certains cas, le nombre de jours où une perfusion intraveineuse est nécessaire. Ces résultats sont jugés modestes.

L'étude de Schwartz présente les données de suivi à 2 ans des patients de l'essai de Jeppesen 2012. Les résultats montrent une persistance de l'effet et même une amélioration des paramètres d'évaluation chez les patients traités. Certains patients ont pu être sevrés totalement de leur support parentéral. Toutefois, en l'absence d'un groupe contrôle, il n'est pas possible de tirer des conclusions sur l'ampleur de l'effet du téduglutide.

L'effet du téduglutide sur la qualité de vie a été analysé dans la publication de Jeppesen 2013. Pour ce faire, le *Short Bowel Syndrome-Quality of life scale*, un questionnaire spécifique au SIC, a été développé et validé. La réduction du volume perfusé a été associée à une amélioration du score de qualité de vie chez les patients traités avec le téduglutide. Par contre, il n'a pas été possible de dégager une différence par rapport au groupe placebo. Certains facteurs, notamment les effets indésirables gastro-intestinaux, pourraient expliquer cette absence de différence entre les 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).

Innocuité

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables du téduqlutide, surtout liés au système gastro-intestinal, sont fréquents. La douleur abdominale, les nausées et les céphalées surviennent dans plus de 20 % des cas. Parmi ceux qui surviennent dans plus de 10 % des cas, notons les infections respiratoires, les vomissements, l'œdème périphérique et des réactions au site d'injection. Des effets indésirables graves ont été rapportés et incluent des infections liées au cathéter intraveineux, des complications au niveau de la stomie et de l'obstruction intestinale. On note également une perte de poids et de l'asthénie. Peu de patients ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable. Des cas d'adénocarcinomes ont été rapportés dans l'essai de Schwartz, ce qui suscite des inquiétudes quant à l'effet d'une utilisation à long terme du téduqlutide.

Besoin de santé

Le SIC est une condition rare, grave et débilitante qui survient notamment à la suite d'une résection majeure de l'intestin. Actuellement, il n'y a aucun traitement spécifique du SIC. Les personnes qui reçoivent une alimentation par voie parentérale plusieurs heures par jour, et ce, plusieurs jours par semaine, ont une qualité de vie grandement diminuée en plus d'être à risque de complications, notamment hépatiques et infectieuses. Un produit qui permettrait de diminuer l'apport nutritionnel intraveineux pourrait améliorer de façon substantielle la qualité de vie des patients. Toutefois, les données soumises pour appuyer l'utilisation du téduqlutide ne permettent pas de démontrer qu'il élimine le besoin de perfusion et ainsi les problèmes qui en découlent. De surcroît, le téduqlutide n'améliore pas la qualité de vie. Par conséquent les données ne permettent pas d'apprécier la portée clinique des résultats et de croire que le téduqlutide pourrait combler un besoin chez les patients affectés par le SIC.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que le téduqlutide ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du SIC.

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

Motifs de la position

- Les données d'une seule étude de bonne qualité méthodologique démontrent que le téduqlutide à la dose de 0,05 mg/kg/jour est plus efficace que le placebo pour réduire le volume parentéral chez les patients atteints du SIC.
- Aucune donnée sur l'effet du téduqlutide quant aux complications de la nutrition parentérale, notamment hépatiques et infectieuses, n'est disponible. Il est donc hasardeux d'en établir les bénéfices cliniques.
- Aucun bénéfice sur la qualité de vie n'est démontré.
- Sur le plan de l'innocuité, les effets indésirables, surtout liés au système gastro-intestinal, sont fréquents. De plus, des cas d'adénocarcinomes ont été rapportés, ce qui suscite des inquiétudes quant à l'effet d'une utilisation à long terme.
- Quoique le besoin de santé des patients avec un SIC soit important, les données ne permettent pas de croire que le téduqlutide le comblerait.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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

- **Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, et coll.** Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. *Gut* 2011;60:902-914.
- **Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Forbes A, et coll.** Quality of life in patients with short bowel syndrome treated with the new glucagon-like peptide-2 analogue teduglutide – Analyses from a randomised, placebo controlled study. *Clin Nutr* 2013;32:713-721.
- **Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, et coll.** Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. *Gastroenterology* 2012;143:1473-1481.
- **Schwartz LK, O’Keefe SJD, Fujioka K, et coll.** Long-term teduglutide for the treatment of patients with intestinal failure associated with short bowel syndrome. *Clin Trans Gastroenterol* 2016;7, e142;doi:10.1038/ctg.2015.69; publié en ligne le 4 février 2016

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

STRENSIQ^{MC} – Hypophosphatasie

JUIN 2016

Marque de commerce : Strensiq

Dénomination commune : Asfotase alfa

Fabricant : Alexion

Forme : Solution injectable sous-cutanée

Teneurs : 40 mg/ml (0,45 ml, 0,7 ml et 1 ml) et 100 mg/ml (0,8 ml)

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Strensiq^{MC} sur les listes des médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'hypophosphatasie.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'asfotase alfa est une glycoprotéine recombinante humaine qui correspond à une copie modifiée de phosphatase alcaline humaine non tissu-spécifique, enzyme qui joue un rôle essentiel notamment dans la formation et le maintien des os en bonne santé. L'asfotase alfa est indiquée pour le « traitement enzymatique substitutif chez des patients ayant reçu un diagnostic confirmé d'hypophosphatasie survenue pendant l'enfance ». Il s'agit du premier médicament pour traiter spécifiquement cette maladie. Santé Canada a cependant émis un avis de conformité avec conditions en raison des données cliniques prometteuses; des données additionnelles sont attendues pour confirmer ses bienfaits. Il s'agit de la première évaluation de Strensiq^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'hypophosphatasie est une maladie métabolique héréditaire rare à transmission autosomique dominante ou récessive. Elle est caractérisée par une ostéopathie entraînant une déminéralisation osseuse due à un déficit de l'activité de la phosphatase alcaline non tissu-spécifique. La prévalence de cette maladie est de l'ordre de 1/100 000 pour les formes les plus graves. Toutefois, elle est plus élevée au Japon et chez les Mennonites vivant au Canada. Présentement, aucune personne n'est connue comme étant atteinte d'hypophosphatasie au Québec.

En raison de la multiplicité des mutations génétiques en cause, la maladie présente une variabilité clinique très importante allant de la forme létale à la naissance, sans minéralisation osseuse, à la chute prématurée des dents sans atteinte osseuse. On en distingue six formes en fonction de l'âge d'apparition des symptômes menant au diagnostic :

- La forme prénatale bénigne se manifeste par des symptômes osseux dans la période prénatale, mais son évolution est particulièrement favorable.
- La forme périnatale se caractérise par une quasi absence d'os. La survie est rare.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 forme infantile apparaît avant l'âge de 6 mois. Elle provoque notamment du rachitisme, une hypotonie et un retard de croissance, souvent accompagnés d'hypercalcémie, de néphrocalcinose, d'épilepsie et de craniosynostose. Elle peut aussi entraîner des complications respiratoires pouvant requérir une assistance respiratoire, à la suite d'une déformation de la cage thoracique qui peut comprimer les poumons.
- La forme juvénile survient dans la petite enfance ou l'adolescence. Elle est caractérisée notamment par de l'ostéomalacie, des malformations squelettiques, une petite taille et des troubles de la démarche.
- Les deux formes adultes, dont l'une se manifeste notamment par des fractures de stress, des douleurs au niveau des cuisses, une chondrocalcinose ou une ostéoarthropathie et l'autre par la chute prématurée des dents définitives sans autre atteinte osseuse (forme odontologique).

Avant la commercialisation de l'asfotase alfa, le traitement de l'hypophosphatasie se résumait au soulagement des symptômes, à des mesures de soutien ou de soins palliatifs et à des interventions chirurgicales.

Analyse des données

Parmi la documentation soumise, la publication de Whyte (2012) et les abrégés de publication de Bishop (2014) et de Whyte (2011) ont été retenus aux fins de l'appréciation de la valeur thérapeutique de l'asfotase alfa. De plus, l'étude de Whyte (2016) a été considérée.

La publication de Whyte (2012) fait état des résultats de l'étude ENB-002-08 et de certains relatifs aux 24 premières semaines de la prolongation de cette dernière pour un total de 48 semaines. L'essai ENB-002-08 a pour but d'évaluer notamment l'efficacité et l'innocuité de l'asfotase alfa comme traitement de l'hypophosphatasie chez des enfants dont les symptômes étaient apparus avant l'âge de 6 mois. Il s'agit d'une étude ouverte, multicentrique, sans groupe témoin et d'une durée de 6 mois, au terme de laquelle les sujets pouvaient participer à une étude de prolongation (ENB-003-08) d'une durée additionnelle de 84 mois. L'essai ENB-002-08 a été mené auprès de 11 enfants, âgés de 3 ans ou moins, dont 5 étaient atteints de la forme périnatale et 6 de la forme infantile. L'asfotase alfa a été d'abord administrée par une perfusion intraveineuse, à la dose de 2 mg/kg, suivie d'injections sous-cutanées à la posologie de 1 mg/kg 3 fois par semaine. Celle-ci pouvait être augmentée jusqu'à 3 mg/kg en cas d'absence d'amélioration squelettique, de détérioration de la fonction pulmonaire ou d'aggravation du retard de croissance. Le paramètre d'évaluation principal était l'amélioration radiographique du squelette (incluant le rachitisme) à la semaine 24 par rapport à l'état initial, à l'aide de l'échelle de 7 points *Radiographic Global Impression of Change* (RGI-C). Une réduction du score de 3 points correspond à une progression importante des manifestations squelettiques et une augmentation de 3 points signifie leur disparition complète ou quasi complète. La réponse au traitement est définie par une augmentation moyenne du score d'au moins 2 points indiquant une atténuation substantielle du rachitisme. De plus, le rachitisme a été évalué à l'aide de l'échelle de 10 points *Rickets Severity Score* (RSS), un score plus élevé signifiant une atteinte plus grave. Les principaux résultats de la publication de Whyte (2012) sont les suivants :

- Les caractéristiques de base ont démontré une atteinte osseuse grave ou extrêmement grave chez 10 enfants avec la présence très fréquente de facteurs de morbidité (retard de croissance avec ou sans nutrition entérale, détérioration de la fonction pulmonaire avec ou sans assistance respiratoire, atteinte significative de la motricité globale, néphrocalcinose, etc.).

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

- À la semaine 24, 90 % des enfants (n = 9/10) ont répondu au traitement, selon la variation de leur score moyen à l'échelle RGI-C par rapport à la valeur initiale (IC95 % : 55 % à 100 %). À la semaine 48, 89 % (n = 8/9) y ont répondu (IC95 % : 52 % à 100 %).
- Le score médian initial à l'échelle RSS était de 9,5 points, en excluant l'enfant qui n'avait pas d'os visible. Sa variation a été de -3,5 points à la semaine 24 (n = 9; p = 0,004) et de -8,8 à la semaine 48 (n = 8; p = 0,008).
- À la semaine 48, 6 enfants sur 9 pouvaient respirer à l'air ambiant sans assistance respiratoire, comparativement à 1 sur 11 initialement.
- Une amélioration de la motricité globale, de la motricité fine et du développement cognitif a été notée chez 7 des 8 patients qui ont complété ces évaluations.

Les résultats semblent indiquer que l'asfotase alfa améliore les manifestations squelettiques chez les enfants gravement atteints d'hypophosphatasie de forme périnatale ou infantile. De fait, une forte proportion de ceux-ci a répondu au traitement quant à la variation de leur score à l'échelle RGI-C. Cependant, les larges intervalles de confiance témoignent de l'imprécision des résultats. Notons que cette échelle, développée par le fabricant, n'est pas validée pour cette maladie; la corrélation entre la variation du score et ses répercussions cliniques n'a donc pas été documentée. Certains effets positifs sur des symptômes tributaires de l'atteinte osseuse ont été observés. Plus particulièrement, son usage a diminué dans certains cas le recours à une assistance respiratoire. Malgré les bénéfices constatés, l'évaluation de la valeur thérapeutique de l'asfotase alfa se complique en raison de différents facteurs. En effet, il s'agit d'études observationnelles prospectives procurant un faible niveau de preuve, bien que ce type de devis ne soit pas inhabituel dans le contexte des maladies métaboliques héréditaires rares. Le nombre de participants recrutés y est très limité et leurs caractéristiques de base présentaient une certaine hétérogénéité, entre autres, du point de vue des paramètres biochimiques, de la gravité du rachitisme et de l'atteinte de la fonction respiratoire. De plus, il aurait été intéressant d'avoir des détails sur les variations de doses survenues au cours du traitement, afin de pouvoir apprécier le maintien de l'efficacité. Au surplus, la publication ne rapporte aucun résultat sur la survie, élément jugé important si l'on tient compte de la chronicité de la pathologie, ni de mesure de la qualité de vie selon une méthode adaptée à de jeunes enfants. De plus, les données concernant l'effet du traitement sur la motricité globale, la motricité fine et le développement cognitif sont trop sommaires pour pouvoir apprécier convenablement son effet sur ces paramètres. Enfin, l'évaluation de ces conséquences sur la survie à long terme ne fait pas partie des objectifs de l'étude ENB-002-08 et de sa prolongation; l'INESSS estime qu'elle est fondamentale pour bien mesurer l'ampleur des bénéfices pour les formes très invalidantes et potentiellement mortelles d'hypophosphatasie.

L'abrégé de publication de Bishop présente des résultats concernant la croissance et la motricité globale des participants à la phase de prolongation, en mode ouvert, de l'étude précédente, et ce, après trois ans de traitement. Ceux-ci tendent à montrer une amélioration de ces deux paramètres chez certains enfants. Le niveau de preuve de ce type de publication est faible et les données présentées sont partielles, ce qui en complexifie l'interprétation.

À la lumière de ce qui précède, il semble que l'asfotase alfa ait amélioré certains symptômes chez des enfants gravement atteints d'hypophosphatasie de forme périnatale ou infantile. Néanmoins, l'INESSS est d'avis que la preuve est insuffisante pour statuer à ce stade-ci sur sa valeur thérapeutique chez ces populations.

Les conséquences d'un traitement avec l'asfotase alfa sur la mortalité de nouveau-nés et d'enfants atteints d'hypophosphatasie grave, dont les symptômes sont apparus avant l'âge 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).

6 mois, est documentée par la publication de Whyte (2016). L'évaluation de ce paramètre a été réalisée à partir des résultats de trois études :

- l'étude ENB-002-08 et sa prolongation (ENB-003-08), (n = 11);
- l'étude ouverte ENB-010-10, toujours en cours, réalisée chez des enfants âgés de 5 ans ou moins. L'asfotase alfa a été administrée aux posologies de 1 mg/kg 6 fois par semaine ou de 2 mg/kg 3 fois par semaine, avec ajustements au besoin (n = 28);
- l'étude rétrospective et multinationale portant sur l'histoire naturelle de la maladie (ENB-011-10), à partir d'une cohorte d'enfants jamais traités, vivants ou décédés, dont les données proviennent de leurs dossiers médicaux et concernent leurs 5 premières années de vie, ou moins le cas échéant (n = 48).

Les résultats des deux premières études (37 sujets retenus sur 39) ont été comparés à ceux de la cohorte de témoins historiques (n = 48). Les principaux sont les suivants :

- La proportion estimée d'enfants toujours vivants à l'âge de 1 an est de 95 % chez les enfants traités et de 42 % chez les témoins historiques.
- La proportion estimée d'enfants toujours vivants à l'âge de 5 ans est de 82 % chez les enfants traités et de 27 % chez les témoins historiques.
- Au départ, 21 patients traités avec l'asfotase alfa avaient besoin d'assistance respiratoire. Parmi ceux-ci, 16 patients ont survécu dont 12 pouvaient respirer sans assistance.
- Au départ, 20 des 48 patients de la cohorte historique avaient besoin d'assistance respiratoire et un seul de ces patients a survécu.

Il est à noter que, parmi les études ayant servi à ces analyses, très peu ont fait l'objet d'une publication détaillée (Whyte 2012) et leur niveau de preuve a été qualifié de faible; l'INESSS n'est donc pas en mesure de se prononcer formellement sur la qualité des autres. Les résultats de la publication de Whyte (2016) laissent supposer que l'asfotase alfa pourrait permettre de diminuer la mortalité des enfants gravement atteints et leur recours à une assistance respiratoire. Les données de survie proviennent d'une comparaison avec un registre historique constitué *a posteriori* du programme d'études cliniques sur l'asfotase alfa. Ce sont des données comparatives sans référence à une méthode reconnue d'appariement des cas. Par conséquent, des variables confondantes non identifiées ont pu influencer les résultats. De surcroît, les données des patients de la cohorte historique proviennent de trois décennies différentes, ce qui a pu amener un biais de sélection. Puisque cette cohorte n'est pas de la même époque que les patients traités, d'autres facteurs propres à chacune des époques ont pu également influencer les résultats. Par conséquent, cette étude présente trop de limites pour que ses conclusions puissent être retenues.

L'abrégé de publication de Whyte (2011) rapporte des résultats d'un essai de phase II d'une durée de 6 mois. Il s'agit d'une étude ouverte qui vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'asfotase alfa comme traitement de l'hypophosphatasie, par comparaison avec un groupe de témoins historiques provenant d'une base de données sur l'évolution naturelle de la maladie. La population était constituée de 13 enfants, âgés entre 5 ans et 12 ans, atteints des formes infantile ou juvénile de la maladie (source : monographie de Strensiq^{MC}). Ils ont reçu l'asfotase alfa par injection sous-cutanée 3 fois par semaine à la dose de 2 mg/kg ou de 3 mg/kg. Le groupe des témoins était constitué d'enfants ayant reçu des soins de soutien, atteints d'hypophosphatasie, dont l'âge et les caractéristiques cliniques ressemblaient à ceux des enfants traités. Leurs résultats radiographiques ont été tirés de la base de données précitée. L'objectif principal était l'atteinte d'une réponse radiographique à la semaine 24, évaluée avec l'échelle RGI-C et définie de la même façon que dans l'étude précédente.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 semblent indiquer que les enfants traités ont une meilleure réponse du point de vue radiographique, évaluée avec les échelles RGI-C et RRS, que les témoins historiques. La nature du devis de cette étude et le faible nombre de participants sont des éléments contribuant à affaiblir le niveau de preuve qu'elle fournit. En outre, les renseignements partiels sur la méthodologie retenue et les résultats fragmentaires présentés, lacunes inhérentes à un abrégé de publication, sont des facteurs qui en limitent l'appréciation. Ainsi, l'absence d'information sur les ajustements posologiques effectués, de résultats ventilés en fonction des deux doses ou de la forme d'hypophosphatasie dont souffrent les sujets, fait en sorte que l'INESSS n'est pas en mesure d'en tirer des conclusions, entre autres, sur la forme juvénile incluse dans l'indication retenue par Santé Canada.

Innocuité

En ce qui concerne l'innocuité, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté dans la publication de Whyte (2012) est une réaction au site d'injection de type érythémateux considérée comme légère et localisée. Des effets indésirables graves, plusieurs de type infectieux, sont survenus chez 7 enfants sur 11 au cours des 6 premiers mois de traitement pour un décompte de 31 événements, alors que 8 enfants sur 10 en ont présenté 27 pendant les 6 mois suivants. Certains d'entre eux seraient possiblement reliés au traitement, telles la détresse respiratoire, la surdité de transmission et la craniosynostose. D'autres seraient compatibles avec les symptômes de l'hypophosphatasie. Par ailleurs, il existe un potentiel d'immunogénicité. De fait, 4 enfants ont développé des anticorps antimédicament durant les 6 premiers mois de traitement, mais leur titre était plutôt faible; ils ne semblent pas avoir eu d'influence sur l'efficacité. En conclusion, l'INESSS estime que des données additionnelles sont nécessaires pour mieux apprécier le profil d'innocuité de l'asfotase alfa et les risques qui y sont inhérents.

Besoin de santé

La mortalité et la morbidité sont importantes chez les enfants qui souffrent d'hypophosphatasie, particulièrement en présence des formes périnatale et infantile. Son traitement se résume au soulagement des symptômes, à des mesures de soutien ou à des soins palliatifs, et à certaines interventions chirurgicales. Un médicament pouvant prévenir ou retarder la progression de l'hypophosphatasie en ciblant sa cause sous-jacente comblerait un besoin de santé majeur. L'asfotase alfa représente actuellement le seul traitement susceptible de modifier le cours de la maladie. Toutefois, la documentation disponible est de très faible niveau de preuve. Notons qu'elle est constituée majoritairement d'abrévés de publication et d'affiches qui procurent peu de renseignements sur les études qui y sont présentées. Bien que les résultats soient prometteurs, les données cliniques analysées ne permettent pas, à ce stade-ci, de confirmer que l'asfotase alfa comblerait le besoin de santé précité.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'asfotase alfa ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

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

Motifs de la position unanime

- Les publications analysées sont de faible niveau de preuve et concernent peu d'enfants. Elles ne contiennent pas suffisamment de données pour bien apprécier l'influence de l'asfotase alfa sur le cours de la maladie et son pronostic, autant pour les formes périnatale et infantile et que pour la forme juvénile.
- Les bénéfices qui y sont rapportés sont prometteurs. Toutefois, des données additionnelles sont requises pour mieux documenter l'efficacité et l'innocuité de l'asfotase alfa pour le traitement des différentes formes d'hypophosphatasie diagnostiquées durant l'enfance et son innocuité incluant son potentiel immunogénique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Alexion Pharma International Sàrl.** Monographie du produit Strensiq^{MC}. Rédigée le 14 août 2015. 32 p. Disponible à : <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/info.do?code=92969&lang=fra>
- **Bishop N, Simmons JH, Lutz R, et coll.** Hypophosphatasia: Gross motor function and height improvement in infants and young children treated with asfotase alfa for up to 3 years. *Horm Res Paediatr.* 2014;82(S1):29.
- **Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, et coll.** Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med* 2012;366(10):904-13.
- **Whyte MP, Madson K, Greenberg CR, et coll.** Treatment of children with hypophosphatasia (HPP) with ENB-0040: radiographic and DXA outcomes after 6 months of therapy. *Horm Res* 2011;76(Suppl 2):26.
- **Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, et coll.** Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(1):334-42.

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).

VIBATIV^{MC} – Infection compliquée de la peau et des structures cutanées

JUIN 2016

Marque de commerce : Vibativ

Dénomination commune : Télavancine (chlorhydrate de)

Fabricant : Pendopharm

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneur : 750 mg

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Vibativ^{MC} sur les listes des médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des infections compliquées de la peau et des structures cutanées (IcPSC).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La télavancine est un antibiotique lipoglycopeptidique bactéricide qui agit en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne et en perturbant l'intégrité fonctionnelle de la membrane bactérienne de souches sensibles de microorganismes à Gram positif. Il s'administre par perfusion intraveineuse et est notamment indiqué « pour le traitement des patients adultes atteints d'infections compliquées de la peau et des structures cutanées (IcPSC) causées par les souches sensibles de microorganismes à Gram positif suivants : *Staphylococcus aureus* (souches résistantes à la méthicilline [SARM] et sensibles à la méthicilline [SASM]), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, groupe *Streptococcus anginosus* (y compris *S. anginosus*, *S. intermedius* et *S. constellatus*) et *Enterococcus faecalis* (isolats sensibles à la vancomycine seulement) ». Actuellement, la vancomycine (versions génériques) est inscrite sans restriction aux listes. Le linézolide (Zyvoxam^{MC} et versions génériques) ainsi que la tigécycline (Tygacil^{MC} et version générique) sont inscrits à la section des médicaments d'exception des listes, à certaines conditions.

Il s'agit de la première évaluation de Vibativ^{MC} par l'INESSS pour le traitement des IcPSC. Le fabricant demande qu'il soit remboursé pour le traitement des infections prouvées ou présumées à SARM lorsque la vancomycine est inefficace, contre-indiquée ou non tolérée.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études ATLAS-1 et ATLAS-2 (Stryjewski 2008) et l'analyse de Pushkin (2015) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Les études ATLAS-1 et ATLAS-2 sont des essais de non-infériorité de phase III, à répartition aléatoire, multicentriques, à double insu, avec contrôle actif et menés en groupes parallèles. Elles ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la télavancine à celles de la vancomycine chez 1 867 adultes atteints d'IcPSC causées par des pathogènes à Gram positif prouvés ou présumés, dont le SARM, nécessitant une antibiothérapie parentérale pendant au

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

moins 7 jours. Les lcPSC étaient définies par la présence notamment d'une cellulite, d'un abcès majeur qui requiert un drainage chirurgical, d'un ulcère ou d'une plaie infectée ou d'une brûlure infectée. Les patients atteints entre autres d'une ostéomyélite ou d'un ulcère du pied diabétique ont été exclus. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 1:1 et par stratification selon la région géographique et la présence de diabète. La télavancine, à raison d'une dose de 10 mg/kg, était administrée par voie intraveineuse toutes les 24 heures. Un ajustement de la dose était permis en présence d'une insuffisance rénale modérée ou grave. Quant à la vancomycine, elle était administrée à raison d'une dose de 1 g par voie intraveineuse toutes les 12 heures. Un ajustement de la dose était permis, notamment en fonction des concentrations plasmatiques. L'antibiothérapie était administrée pendant 7 jours à 14 jours. Si on soupçonnait la présence d'une infection à Gram négatif ou anaérobique chez un patient, l'aztréonam ou le métronidazole pouvait être administré en concomitance. Des analyses individuelles et regroupées des données provenant de ces deux essais étaient prévues *a priori*. L'objectif des analyses individuelles est d'évaluer la non-infériorité de la télavancine par rapport à la vancomycine chez les populations cliniquement évaluables, tandis que celui des analyses regroupées est d'évaluer la supériorité de la télavancine par rapport à la vancomycine chez les patients infectés par le SARM au début de l'étude. À noter que l'étude ATLAS-2 a été amendée afin d'inclure davantage de patients atteints d'une lcPSC à SARM. La population cliniquement évaluable inclut les patients atteints d'une lcPSC ayant reçu au moins une dose de traitement et adhérant au protocole de l'étude. L'objectif d'évaluation principal est la réponse clinique (pourcentage de guérison) observée 7 jours à 14 jours suivant l'administration de la dernière dose d'antibiotique. La guérison était définie par la résolution des signes et symptômes ou l'amélioration au point de maîtriser l'infection et de ne plus avoir recours à une antibiothérapie. Le résultat satisfait au critère de non-infériorité lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % pour la différence absolue entre les deux traitements actifs est supérieure à -10 % pour la réponse clinique. Les principaux résultats obtenus sont présentés au tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude de Stryjewski (2008)

	Télavancine	Vancomycine	Différence (%) entre les groupes (IC95 %)
RÉPONSE CLINIQUE^a			
Étude 0017 – ATLAS-1			
Patients cliniquement évaluable ^b	87,9 % (n = 346)	86,5 % (n = 349)	1,3 (-3,6 à 6,3)
Étude 0018 – ATLAS-2			
Patients cliniquement évaluable ^b	88,7 % (n = 399)	87,6 % (n = 395)	1,1 (-3,4 à 5,6)
Analyse des données regroupées (ATLAS-1 et ATLAS-2)			
Patients cliniquement évaluable	88,3 % (n = 745)	87,1 % (n = 744)	1,2 (-2,1 à 4,6)
Patients atteints d'une lcPSC à SARM ^c (cliniquement évaluable ^b)	90,6 % (n = 278)	86,4 % (n = 301)	4,1 (-1,1 à 9,3)
ÉRADICATION MICROBIOLOGIQUE (Analyse des données regroupées)			
Patients atteints d'une lcPSC à SARM ^c (microbiologiquement évaluable ^d)	89,9 % (n = 278)	85,4 % (n = 301)	4,5 (-0,9 à 9,8)

a Pourcentage de patients obtenant une guérison 7 à 14 jours suivant l'administration de la dernière dose d'antibiotique

b Inclut les patients atteints d'une lcPSC ayant reçu au moins une dose de traitement et adhérant au protocole de l'étude

c Infection compliquée de la peau et des structures cutanées à *S. aureus* résistant à la méthicilline

d Inclut les patients atteints d'une lcPSC causée par un pathogène à Gram positif prouvé, ayant reçu au moins une dose de traitement, adhérant au protocole de l'étude

Les éléments clés identifiés lors de l'analyse des études sont les suivants :

- Ces études sont jugées de bonne qualité méthodologique.
- Elles incluent un nombre important de sujets, la répartition aléatoire est adéquate et il y a eu peu de perte au suivi.
- Les caractéristiques de base des patients sont généralement bien détaillées. La majorité des sujets présentent un abcès ou une cellulite. À noter qu'environ 38 % des patients ont un indice de masse corporelle d'au moins 30 kg/m², 25 % sont diabétiques et 12 % présentent un taux de clairance de la créatinine inférieur ou égal à 50 ml/min. De l'avis des experts, l'état de la fonction rénale des patients n'est pas suffisamment détaillé. De plus, l'inclusion de la cellulite peu étendue dans la définition des lcPSC est questionnable, puisqu'il s'agit d'une infection non compliquée. En général, la population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec.
- Des pathogènes ont été identifiés dans 74 % des sites d'infections, ce qui est très élevé comparativement à la pratique clinique québécoise où les cultures provenant d'lcPSC sont difficiles à obtenir et rarement effectuées.
- Aucune information n'est disponible en ce qui concerne les méthodes de dosage et les cibles de concentrations sériques visées de la vancomycine et les ajustements de doses de ces deux antibiotiques.
- L'objectif d'évaluation principal, la réponse clinique obtenue 7 jours à 14 jours suivant l'administration de la dernière dose d'antibiotique, est jugé acceptable car ces études ont été réalisées en 2005.
- La vancomycine intraveineuse est un traitement comparateur jugé pertinent, car il s'agit du traitement standard en présence d'une lcPSC à SARM.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 des analyses individuelles et regroupée des données des études ATLAS-1 et ATLAS-2 démontrent que la télavancine a une efficacité qui est non inférieure à celle de la vancomycine chez les patients atteints d'IcPSC causées par des pathogènes à Gram positif, dont le SARM. Quant à l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la télavancine comparativement à la vancomycine sont la dysgueusie (33 % contre 7 %), les nausées (27 % contre 15 %) et les vomissements (14 % contre 7 %). Ceux-ci sont majoritairement légers ou modérés et transitoires. Des troubles rénaux ont été rapportés chez 3 % des patients recevant la télavancine comparativement à 1 % de ceux recevant la vancomycine. Une augmentation de la concentration de créatinine sérique supérieure ou égale à 1,5 mg/dl et d'au moins 50 % par rapport à la valeur initiale est observée avec la télavancine (6 % contre 2 %). Un suivi de la fonction rénale est recommandé au cours du traitement. En ce qui a trait aux pourcentages d'effets indésirables sérieux ou de sujets ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables, ils sont comparables entre les deux groupes (7 % contre 4 % et 8 % contre 6 %, respectivement).

La publication de Pushkin présente les résultats d'une analyse *a posteriori* effectuée à partir des données regroupées des études ATLAS-1 et ATLAS-2. Cette analyse tient compte de changements apportés dans les lignes directrices de la Food and Drug Administration (FDA 2013) concernant notamment les critères d'inclusion et l'objectif d'évaluation principal à utiliser dans les études cliniques portant sur des antibiotiques pour le traitement des infections aiguës de la peau et des structures cutanées. Plus précisément, il est recommandé de sélectionner les patients présentant une lésion d'une taille minimale initiale de 75 cm² et d'exclure ceux atteints d'ulcères ou de brûlures. De plus, il est suggéré d'utiliser la réponse clinique observée 48 heures à 72 heures suivant l'administration de la dernière dose d'antibiotique comme objectif principal d'évaluation. Dans la présente analyse, les patients sont considérés comme guéris cliniquement au jour 3 ($\pm$ 1 jour) s'ils présentent une réduction d'au moins 20 % de la taille de leur lésion par rapport à la taille initiale et s'ils ne requièrent pas d'antibiothérapie de secours. Les principaux résultats obtenus chez 1 127 patients sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'analyse des données regroupées d'ATLAS-1 et d'ATLAS-2 (Pushkin 2015)

	Télavancine	Vancomycine	Différence (%) entre les groupes (IC95 %) ^a
Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse clinique au jour 3	62,6 % (n = 538)	61 % (n = 589)	1,7 (-4 à 7,4)

a Intervalle de confiance à 95 %

Cette analyse rétrospective exclut 40 % de la population initiale des études ATLAS-1 et ATLAS-2; la principale raison d'exclusion était la taille des lésions. Cela entraîne une incertitude quant au maintien de la répartition aléatoire et de la puissance des analyses statistiques. Toutefois, les caractéristiques de base des patients dans chacun des groupes semblent comparables, ce qui appuie la validité interne. De l'avis des experts, la population étudiée correspond mieux à celle atteinte d'IcPSC, telle que définie en pratique clinique au Québec. Les résultats montrent la non-infériorité de la télavancine par rapport à la vancomycine pour l'objectif d'évaluation principal reconnu par la FDA. Les données d'efficacité abondent dans le même sens que celles de la publication précédente, même si le pourcentage de guérison est plus faible ici. En ce qui a trait à l'innocuité, le pourcentage d'effets indésirables de tous grades

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

rapportés avec la télavancine est de 83 % comparativement à 75 % avec la vancomycine. Les pourcentages de troubles rénaux (3 % contre 1 %), d'effets indésirables sérieux (7 % contre 5 %) et d'abandons du traitement liés aux effets indésirables (9 % contre 7 %) corroborent ceux observés dans la publication de Stryjewski.

Efficacité de la télavancine après un échec à la vancomycine

Le remboursement de la télavancine est notamment demandé pour le traitement des infections prouvées ou présumées à SARM lorsque la vancomycine est inefficace. Or, aucune donnée ne permet d'évaluer les bénéfices cliniques de la télavancine après un échec à la vancomycine pour le traitement des IcPSC à SARM.

Besoin de santé

Présentement, la vancomycine administrée par voie intraveineuse est le traitement standard pour les IcPSC à SARM. En présence d'insuffisance rénale, le linézolide constitue une option. Il est à noter que la daptomycine (Cubicin^{MC}) est parfois utilisée, mais sa valeur thérapeutique n'a pas été démontrée à la satisfaction de l'INESSS (INESSS 2008 et 2011). Elle n'est donc pas inscrite sur les listes des médicaments pour le traitement des IcPSC à SARM et ainsi, ne représente pas un comparateur valable dans la présente évaluation. Quant à la tigécycline, elle est peu utilisée en pratique.

Il existe un besoin pour de nouvelles antibiothérapies pour le traitement des IcPSC à SARM, notamment en raison de contre-indication, d'intolérance sérieuse ou de l'apparition de résistance bactérienne. Toutefois, la télavancine est un glycopeptide dérivé de la vancomycine. Leur mécanisme d'action apparaît relativement semblable. De plus, un risque d'allergie croisée pourrait être présent. Ainsi, l'usage de la télavancine ne constitue pas un avantage dans le contexte d'une contre-indication ou d'une intolérance à la vancomycine. L'efficacité de la télavancine dans le cas d'une résistance à la vancomycine n'est pas appuyée par des données probantes. Ainsi, compte tenu de son mécanisme d'action et de son profil d'effets indésirables préoccupant, notamment sur la fonction rénale, la télavancine ne comble pas un besoin thérapeutique. Elle pourrait toutefois présenter un profil favorable à l'administration parentérale à domicile compte tenu de sa stabilité, de son administration une fois par jour et de l'absence de dosage sérique, mais aucune donnée n'est disponible dans ce contexte.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la télavancine ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des IcPSC.

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

Motifs de la position unanime

- La non-infériorité de la télavancine par rapport à la vancomycine en ce qui a trait aux pourcentages de réponse clinique et d'éradication microbiologique est reconnue pour le traitement des IcPSC causées par des pathogènes à Gram positif prouvés ou présumés, dont le SARM.
- La télavancine a un profil d'innocuité jugé défavorable comparativement à la vancomycine; elle entraîne plus d'effets indésirables d'ordre gastro-intestinal ou rénal. Le risque de toxicité rénale avec cet antibiotique constitue une préoccupation.
- Aucune donnée ne permet d'évaluer les bénéfices cliniques de la télavancine après un échec à la vancomycine pour le traitement des IcPSC à SARM.
- L'usage de la télavancine ne constitue pas un avantage dans le contexte d'une contre-indication ou d'une intolérance à la vancomycine en raison de son mécanisme d'action qui apparaît relativement semblable et de son profil d'effets indésirables défavorable. La télavancine ne comble pas un besoin thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut national d'excellence en santé et services sociaux.** Zyvoxam^{MC}-Traitement des infections prouvées ou présumées à staphylocoques résistants à la méthicilline. Québec, Qc: INESSS février 2013 [En ligne. Page consultée le 2 février 2016]: <http://www.inesss.qc.ca/activites/evaluation-des-medicaments/evaluation-des-medicaments/extrait-davis-au-ministre/zyvoxam-2002.html>
- **Institut national d'excellence en santé et services sociaux.** Cubicin^{MC}-Infection compliquée de la peau et des tissus mous et bactériémie à *S. aureus*. Québec, Qc: INESSS juin 2008 [En ligne. Page consultée le 2 février 2016]: <http://www.inesss.qc.ca/activites/evaluation-des-medicaments/evaluation-des-medicaments/extrait-davis-au-ministre/cubicin-696.html>
- **Institut national d'excellence en santé et services sociaux.** Cubicin^{MC}- Infection compliquée de la peau et des tissus mous et bactériémie à *S. aureus* résistant à la méthicilline. Québec, Qc: INESSS février 2011 [En ligne. Page consultée le 2 février 2016]: <http://www.inesss.qc.ca/activites/evaluation-des-medicaments/evaluation-des-medicaments/extrait-davis-au-ministre/cubicin-879.html>
- **Pushkin R, Barriere SL, Wang W, et coll.** Telavancin for Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections, a Post Hoc Analysis of the Phase 3 ATLAS Trials in Light of the 2013 FDA Guidance. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(10):6170-4.
- **Stryjewski ME, Graham DR, Wilson SE, et coll.** Telavancin versus vancomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections caused by gram-positive organisms. *Clin Infect Dis* 2008;46(11):1683-93.
- **US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research.** Guidance for industry. Acute bacterial skin and skin structure infections: developing drugs for treatment. October 2013 [En ligne. Page consultée le 2 février 2016]: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.Guidances/ucm071185.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).

VIBATIV^{MC} – Pneumonie

JUIN 2016

Marque de commerce : Vibativ

Dénomination commune : Télavancine (chlorhydrate de)

Fabricant : Pendopharm

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneur : 750 mg

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Vibativ^{MC} sur les listes des médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la pneumonie nosocomiale bactérienne (PN) ou de la pneumonie bactérienne sous ventilation assistée (PVA).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La télavancine est un antibiotique lipoglycopeptidique bactéricide qui agit en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne et en perturbant l'intégrité fonctionnelle de la membrane bactérienne de souches sensibles de microorganismes à Gram positif. Il s'administre par perfusion intraveineuse et est notamment indiqué « pour le traitement des patients adultes atteints d'une pneumonie nosocomiale (PN) bactérienne ou d'une pneumonie bactérienne sous ventilation assistée (PVA) dont la cause connue ou soupçonnée est un isolat sensible de *Staphylococcus aureus* (y compris les souches de *S. aureus* sensibles ou résistantes à la méthicilline) ». Actuellement, la vancomycine (versions génériques) est inscrite sans restriction aux listes. Le linézolide (Zyvoxam^{MC} et versions génériques) est inscrit à la section des médicaments d'exception des listes, à certaines conditions.

Il s'agit de la première évaluation de Vibativ^{MC} par l'INESSS pour le traitement d'une PN ou d'une PVA. Le fabricant demande qu'il soit remboursé pour le traitement des infections prouvées ou présumées à *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM) lorsque la vancomycine est inefficace, contre-indiquée ou non tolérée.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études ATTAIN-1 et ATTAIN-2 (Rubinstein 2011) et l'analyse de Corey (2014) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Les études ATTAIN-1 et ATTAIN-2 sont des essais de non-infériorité de phase III, à répartition aléatoire, multicentriques, à double insu, avec contrôle actif et menés en groupes parallèles. Elles ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la télavancine à celles de la vancomycine chez 1 503 adultes atteints d'une PN causée par des pathogènes à Gram positif prouvés ou présumés, dont le SARM, acquise dans un établissement de soins de courte ou de longue durée. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 1:1 et par stratification selon la région géographique, la présence de diabète et le statut de ventilation. La télavancine, 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).
--

raison d'une dose de 10 mg/kg, était administrée par voie intraveineuse toutes les 24 heures. La dose de télavancine était ajustée chez les patients ayant un taux de clairance de la créatinine inférieur ou égal à 50 ml/min. Quant à la vancomycine, elle était administrée à raison d'une dose de 1 g par voie intraveineuse toutes les 12 heures. Un ajustement de la dose était permis, notamment en fonction des concentrations plasmatiques. L'antibiothérapie était administrée pendant 7 jours à 21 jours. Si on soupçonnait la présence d'une infection à Gram négatif chez un patient, l'aztréonam ou l'association pipéracilline/tazobactam pouvait être administré en concomitance. Des analyses individuelles et regroupées des données provenant de ces deux essais étaient prévues *a priori*. L'objectif des analyses individuelles est d'évaluer la non-infériorité de la télavancine par rapport à la vancomycine chez l'ensemble des patients traités et chez les populations cliniquement évaluables. Celui des analyses regroupées est d'évaluer la supériorité de la télavancine par rapport à la vancomycine chez les patients atteints d'une PN à SARM. La population cliniquement évaluable inclut les patients ayant reçu au moins une dose de traitement, adhérant au protocole de l'étude ou qui sont décédés au jour 3 de l'étude ou après. Le décès doit être attribuable à l'épisode de PN étudié. L'objectif d'évaluation principal est la réponse clinique (pourcentage de guérison) observée 7 jours à 14 jours suivant l'administration de la dernière dose d'antibiotique. La guérison était définie par l'amélioration ou l'absence de progression de la maladie par rapport aux données radiographiques initiales et la résolution des signes et symptômes de pneumonie. Le résultat satisfait au critère de non-infériorité lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) pour la différence absolue entre les deux traitements actifs est supérieure à -20 %. Les principaux résultats obtenus sont présentés au tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude de Rubinstein (2011)

RÉPONSE CLINIQUE ^a	Télavancine	Vancomycine	Différence (%) entre les groupes (IC95 %)
Étude 0015 – ATTAIN-1			
Ensemble des patients traités	57,5 % (n = 372)	59,1 % (n = 374)	-1,6 (-8,6 à 5,5)
Patients cliniquement évaluable ^b	83,7 % (n = 141)	80,2 % (n = 172)	3,5 (-5,1 à 12)
Étude 0019 – ATTAIN-2			
Ensemble des patients traités	60,2 % (n = 377)	60 % (n = 380)	0,2 (-6,8 à 7,2)
Patients cliniquement évaluable ^b	81,3 % (n = 171)	81,2 % (n = 170)	0,1 (-8,2 à 8,4)
Analyse des données regroupées (ATTAIN-1 et ATTAIN-2)			
Ensemble des patients traités	58,9 % (n = 749)	59,5 % (n = 754)	-0,7 (-5,6 à 4,3)
Patients cliniquement évaluable ^b	82,4 % (n = 312)	80,7 % (n = 342)	1,7 (-4,3 à 7,7)
Patients atteints d'une PN à SARM ^c avec ou sans pathogène concomitant (microbiologiquement évaluable ^d)	74,8 % (n = 139)	74,7 % (n = 154)	0,4 (-9,5 à 10,4)
Patients atteints d'une PN à SARM ^c exclusivement (microbiologiquement évaluable ^d)	81,8 % (n = 88)	74,1 % (n = 116)	7,9 (-3,5 à 19,3)

a Pourcentage de patients obtenant une guérison 7 jours à 14 jours suivant l'administration de la dernière dose d'antibiotique

b Inclut les patients ayant reçu au moins une dose de traitement, adhérant au protocole de l'étude ou qui sont décédés au jour 3 de l'étude ou après. Le décès doit être attribuable à l'épisode de pneumonie nosocomiale bactérienne.

c Pneumonie nosocomiale à *S. aureus* résistant à la méthicilline

d Inclut les patients cliniquement évaluable ayant une infection à Gram positif prouvée

Ces études sont jugées de faible qualité méthodologique en raison de plusieurs limites :

- Elles incluent un nombre important de sujets initialement, la répartition aléatoire est réalisée adéquatement, mais une proportion élevée de patients (environ 56 %) a été exclue des populations cliniquement évaluable en raison notamment de données manquantes ou indéterminées.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées et les sujets sont généralement bien répartis entre les groupes. La majorité des patients sont admis aux soins intensifs (58 %). À noter qu'environ 28 % des patients ont une PVA, 26 % sont diabétiques et 34 % présentent un taux de clairance de la créatinine inférieur ou égal à 50 ml/min. Environ 73 % des infections sont causées par des pathogènes à Gram positif exclusivement. Le SARM est le pathogène identifié dans environ 60 % des échantillons respiratoires. Ce pourcentage est élevé comparativement à la prévalence québécoise de PN ou de PVA à SARM. Hormis ces constats, la population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec.
- Les cibles de concentrations sériques visées pour la vancomycine (5 à 15 µg/ml), quoique probablement adéquates au moment où les études ont été réalisées, ne sont pas optimales pour le traitement de ces types d'infections à SARM. Des creux moyens entre 15 à 20 µg/ml seraient visés en pratique.
- Aucune information n'est disponible en ce qui concerne les méthodes de dosage de la vancomycine et les ajustements de doses des deux antibiotiques.

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

- L'objectif d'évaluation principal est jugé acceptable.
- La vancomycine intraveineuse est un traitement comparateur pertinent, car il s'agit du traitement standard en présence d'une PN ou d'une PVA à SARM. Une comparaison avec le linézolide aurait toutefois été souhaitable en raison de la demande formulée par le fabricant et du fait que, selon les experts consultés, l'efficacité du linézolide pourrait être supérieure à celle de la vancomycine pour la PVA.
- La marge de non-infériorité de 20 % choisie est jugée trop généreuse.

Les résultats des analyses individuelles et regroupées des données des études ATTAİN-1 et ATTAİN-2 montrent que l'efficacité de la télavancine est non inférieure à celle de la vancomycine chez les patients atteints d'une PN causée par des pathogènes à Gram positif, dont le SARM. Il est à noter que les pourcentages de réponses supérieurs chez les populations cliniquement évaluables comparativement à ceux de l'ensemble des patients traités pourraient être expliqués par le nombre élevé de patients exclus dans ces cohortes. Par ailleurs, chez le sous-groupe de patients atteints d'une PVA, des données non publiées montrent que la télavancine est non inférieure à la vancomycine en ce qui a trait à la réponse clinique chez l'ensemble des patients traités ([REDACTED]). Il en est de même chez les populations cliniquement évaluables ([REDACTED]). Aucune supériorité n'est montrée en raison de la faible puissance statistique de ces sous-analyses. Cependant, compte tenu des limites méthodologiques importantes des études, aucune conclusion définitive ne peut être tirée quant à la non-infériorité de la télavancine par rapport à la vancomycine sur la réponse clinique chez les patients atteints d'une PN ou d'une PVA causée par des pathogènes à Gram positif, dont le SARM.

Quant à l'innocuité, il ressort de l'analyse regroupée des données des études ATTAİN-1 et ATTAİN-2 que les principaux effets indésirables de tous grades rapportés avec la télavancine et la vancomycine, respectivement, sont la diarrhée, la détérioration de la fonction rénale, l'anémie, la constipation et l'hypokaliémie. La fréquence, la gravité et le type d'effets indésirables apparaissent généralement similaires entre les deux groupes. On note toutefois une augmentation de la concentration de créatinine sérique d'au moins 50 % par rapport à la concentration initiale avec la télavancine, correspondant à une concentration maximale supérieure à 1,5 mg/dl (16 % contre 10 %). En ce qui a trait aux pourcentages d'effets indésirables sérieux ou de sujets ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables, ils sont comparables entre les deux groupes (31 % contre 26 % et 8 % contre 5 %, respectivement). Des décès ont été constatés chez 20 % des patients du groupe télavancine et chez 18,6 % de ceux du groupe vancomycine (différence entre les groupes de -1,4 % (IC95 % : -2,6 à 5,3)).

La publication de Corey présente les résultats d'une analyse *a posteriori* effectuée à partir des données individuelles et regroupées des études ATTAİN-1 et ATTAİN-2. Cette analyse tient compte de changements apportés dans les lignes directrices de la Food and Drug Administration (FDA 2010) concernant entre autres les critères diagnostiques aux fins d'inclusion et l'objectif d'évaluation principal à utiliser dans les études cliniques portant sur des antibiotiques pour le traitement de la PN. Plus précisément, les critères diagnostiques doivent être ceux recommandés par l'American Thoracic Society (ATS)/Infectious Disease Society of America (IDSA) pour la prise en charge de la PN. De plus, il est suggéré d'utiliser le taux de mortalité toutes causes confondues au jour 28 comme objectif principal d'évaluation. L'objectif principal de la présente analyse est d'évaluer la réponse clinique 7 jours à 14 jours 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).

l'administration de la dernière dose d'antibiotique chez les patients qui remplissent les critères d'inclusion de l'ATS/IDSA.

Les données d'efficacité abondent dans le même sens que celles de la publication précédente. Les pourcentages de troubles rénaux, d'effets indésirables sérieux et d'abandons du traitement liés aux effets indésirables corroborent ceux observés dans la publication de Rubinstein. Toutefois, en raison des limites méthodologiques importantes des études, les données provenant de cette analyse non prévue ne permettent pas plus de conclure à la non-infériorité de la télavancine par rapport à la vancomycine quant à la réponse clinique ni sur la mortalité chez les patients atteints d'une PN ou d'une PVA causée par des pathogènes à Gram positif, dont le SARM.

Efficacité de la télavancine après un échec à la vancomycine

Le remboursement de la télavancine est notamment demandé pour le traitement d'une PN ou d'une PVA à SARM lorsque la vancomycine est inefficace. Or, aucune donnée ne permet d'évaluer les bénéfices cliniques de la télavancine après un échec à la vancomycine pour le traitement de ces infections.

Besoin de santé

Présentement, la vancomycine administrée par voie intraveineuse est le traitement standard pour la PN ou la PVA à SARM. En présence d'insuffisance rénale, le linézolide constitue une option. Il existe un besoin pour de nouvelles antibiothérapies pour le traitement de la PN ou de la PVA à SARM, notamment en raison de contre-indication, d'intolérance sérieuse ou de l'apparition de résistance bactérienne. Toutefois, la télavancine est un glycopeptide dérivé de la vancomycine. Leur mécanisme d'action apparaît relativement semblable. De plus, un potentiel d'allergie croisée est présent. Ainsi, l'usage de la télavancine ne constitue pas un avantage dans le contexte d'une contre-indication ou d'une intolérance à la vancomycine. L'efficacité de la télavancine dans le cas d'une résistance à la vancomycine n'est pas appuyée par des données probantes. Ainsi, compte tenu de son mécanisme d'action et de son profil d'effets indésirables préoccupant, notamment sur la fonction rénale, la télavancine ne comble pas un besoin thérapeutique.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la télavancine ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la PN et de la PVA.

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

Motifs de la position unanime

- Les données sur la télavancine proviennent des études ATTAIN-1 et ATTAIN-2, de faible qualité méthodologique en raison de plusieurs limites.
- Bien que les résultats montrent que l'efficacité de la télavancine est non inférieure à celle de la vancomycine chez les patients atteints d'une PN ou d'une PVA causée par des pathogènes à Gram positif prouvés ou présumés, dont le SARM, les limites méthodologiques importantes des études font en sorte qu'il est impossible de conclure à sa non-infériorité par rapport à la vancomycine quant à la réponse clinique. Il en est de même pour ce qui est de la mortalité.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 télavancine a un profil d'innocuité jugé défavorable comparativement à celui de la vancomycine; elle entraîne plus d'effets indésirables d'ordre rénal. Le risque de toxicité rénale avec cet antibiotique constitue une préoccupation.
- Aucune donnée ne permet d'évaluer les bénéfices cliniques de la télavancine après un échec à la vancomycine pour le traitement de la PN et de la PVA à SARM.
- L'usage de la télavancine ne constitue pas un avantage dans le contexte d'une contre-indication ou d'une intolérance à la vancomycine en raison de son mécanisme d'action qui apparaît relativement semblable et de son profil d'effets indésirables défavorable. La télavancine ne comble pas un besoin thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Corey GR, Kollef MH, Shorr AF, et coll.** Telavancin for hospital-acquired pneumonia: clinical response and 28-day survival. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(4):2030-7.
- **Rubinstein E, Lalani T, Corey GR, et coll.** Telavancin versus vancomycin for hospital-acquired pneumonia due to gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis* 2011;52(1):31-40.
- **US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research.** Guidance for industry. Hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia: developing drugs for treatment. Novembre 2010 [En ligne. Page consultée le 10 février 2016]: www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidance/UCM234907.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).

3.2 RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS

TOUJEO^{MC} SOLOSTAR^{MC} – Diabète

JUIN 2016

Marque de commerce : Toujeo SoloStar
Dénomination commune : Insuline glargine
Fabricant : SanofiAven
Forme : Solution injectable sous-cutanée
Teneur : 300 U/ml (1,5 ml)

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Toujeo^{MC} SoloStar^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Toujeo^{MC} SoloStar^{MC} est un analogue recombiné de l'insuline humaine à action prolongée dont le principe actif est l'insuline glargine à la teneur de 300 U/ml. Il est indiqué « pour une administration sous-cutanée une fois par jour dans le cadre du traitement des patients adultes (≥ 18 ans) atteints de diabète de type 1 ou de type 2 qui requièrent une insuline basale (à action prolongée) pour la maîtrise de leur glycémie ». Actuellement, l'insuline glargine à la teneur de 100 U/ml (Lantus^{MC} et Lantus^{MC} SoloStar^{MC}) est inscrite à la section des médicaments d'exception. Il est à noter qu'un produit biologique ultérieur de l'insuline glargine, Basaglar^{MC}, fait l'objet d'un avis dans les présents travaux. La présente évaluation découle de l'opportunité que l'INESSS a offerte au fabricant de soumettre une demande de réévaluation à la suite du refus d'inscrire Toujeo^{MC} SoloStar^{MC} sur les listes des médicaments.

BREF HISTORIQUE

Février 2016 [Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'INESSS a reconnu la valeur thérapeutique de Toujeo^{MC} SoloStar^{MC} pour le traitement du diabète de type 1 et de type 2 en février 2016. Les résultats d'études cliniques démontraient que l'efficacité et l'innocuité de l'insuline glargine à la teneur de 300 U/ml étaient semblables à celles de la teneur de 100 U/ml pour assurer le contrôle glycémique chez l'adulte atteint de diabète de type 1 et de type 2. Cependant, toute proportion gardée, une dose supérieure d'insuline est requise lorsque la teneur de 300 U/ml est utilisée.

Besoin de santé

Le volume d'insuline administré avec le stylo injecteur prérempli Toujeo^{MC} SoloStar^{MC} est trois fois moindre que celui de Lantus^{MC} SoloStar^{MC}, pour une même dose. Chez les patients utilisant de fortes doses d'insuline et qui doivent administrer leur dose dans deux sites d'injection,

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

l'insuline concentrée à 300 U/ml leur permettrait d'administrer leur dose dans un seul site avec une seule injection. Actuellement, la teneur de 100 U/ml d'insuline glargine convient à la majorité des diabétiques sous insulinothérapie.

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

Le prix d'un stylo de 1,5 ml est [REDACTED] \$. Le prix d'une unité d'insuline glargine à une teneur de 300 U/ml ([REDACTED] \$) [REDACTED] à celui de l'insuline glargine à une teneur de 100 U/ml (0,059 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis la même analyse de minimisation des coûts que celle évaluée précédemment, [REDACTED]. Rappelons que l'INESSS avait adhéré au constat que, pour obtenir un même contrôle glycémique, des doses supérieures sont requises avec la teneur de 300 U/ml comparativement à la teneur de 100 U/ml.

Considérant les éléments pris en compte lors de l'évaluation antérieure et le [REDACTED], le coût moyen pondéré de traitement serait de [REDACTED] avec la teneur de 300 U/ml [REDACTED] celle de 100 U/ml pour l'obtention d'un contrôle glycémique comparable, pour le diabète de type 1 et de type 2. Ainsi, l'insuline glargine à la teneur de 300 U/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 du fabricant repose sur la même approche que celle employée au cours de l'évaluation précédente. Cependant, le fabricant considère [REDACTED] par unité d'insuline glargine à la teneur de 300 U/ml. Ses ordonnances proviendraient à [REDACTED]. Au cours des 3 premières années, ses parts de marché suivant son inscription seraient de [REDACTED] %, [REDACTED] % et [REDACTED] % sur l'ensemble des insulines basales.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 de l'inscription de Toujeo^{MC} SoloStar^{MC} à la section des médicaments d'exception de la Liste des médicaments

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT					
Fabricant ^a	RAMQ	\$	\$	\$	\$
	Nombre de patients				
INESSS ^b	RAMQ	517 604 \$	2 313 645 \$	5 096 884 \$	7 928 133 \$
	Nombre de fioles				
IMPACT NET^a					
Fabricant	RAMQ	\$	\$	\$	\$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles			\$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées			\$
INESSS	RAMQ	-19 762 \$	29 707 \$	65 444 \$	75 389 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées ^c			-306 817 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^d			337 957 \$

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

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

c Les estimations sont basées sur une proportion plus importante des ordonnances en provenance de l'insuline détémir.

d Les estimations sont basées sur une proportion plus importante des ordonnances en provenance de l'insuline glargine.

L'INESSS est en accord avec la majorité des hypothèses du fabricant. Toutefois, il a considéré dans son analyse le produit biologique ultérieur de Lantus^{MC}, qui serait inscrit en juin 2016 à un coût moindre. La méthode du prix le plus bas serait appliquée après l'inscription du produit. Cela diminue grandement les économies anticipées. Les parts de marché se limitent aux insulines glargine et détémir, ce qui diminue l'ampleur du volume de fioles et des coûts.

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 75 000 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les 3 premières années suivant l'inscription de l'insuline glargine à la teneur de 300 U/ml.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS À LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent de ne pas inscrire Toujeo^{MC} SoloStar^{MC} sur les listes des médicaments. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- L'efficacité et l'innocuité de l'insuline glargine à la teneur de 300 U/ml sont semblables à celles de la teneur de 100 U/ml. La valeur thérapeutique de Toujeo^{MC} SoloStar^{MC} est reconnue sur cette base.
- Le coût moyen de traitement avec l'insuline glargine à la teneur de 300 U/ml est celui de l'insuline glargine Lantus^{MC} à la teneur de 100 U/ml, et ce, pour une efficacité et une innocuité comparables pour le diabète de type 1 et de type 2.
- Chez les patients qui doivent administrer leur dose dans deux sites d'injection en raison du volume, l'insuline concentrée à 300 U/ml leur permettrait d'administrer leur dose dans un seul site avec une seule injection.
- L'impact budgétaire net de l'insuline glargine 300 U/ml est estimé à 75 000 \$ pour les 3 premières années suivant son inscription.

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

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Canadian Diabete Association (CDA).** Per cent of people with diabetes have type 2 diabetes, [En ligne. Page consultée le 10 octobre 2015] <http://www.diabetes.ca/about-diabetes/types-of-diabetes#sthash.Fs69ej5D.dpuf>.
- **Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB et coll.** New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). Diabetes Care 2015 Jun 17 [En ligne. Page consultée le 24 août 2015].
- **Ritzel R, Roussel R, Bolli GB et coll.** Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2015;17(9):859-67.

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

4 AVIS AVEC CONDITIONS

REPATHA^{MC} – Hypercholestérolémie familiale homozygote

JUIN 2016

Marque de commerce : Repatha

Dénomination commune : Évolocumab

Fabricant : Amgen

Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue)

Teneur : 140 mg/ml (1 ml)

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

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Repatha^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) si la condition suivante est respectée et selon l'indication reconnue pour le paiement proposée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre le coût de Repatha^{MC} acceptable.

Indication reconnue pour le paiement

- ♦ pour le traitement des personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) confirmée par génotypage ou par phénotypage :
 - lors d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité à au moins 2 hypolipémiants de classes différentes à doses optimales;

Le phénotypage est défini par les 3 éléments suivants :

- une concentration de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) > 13 mmol/l avant le début d'un traitement;
- la présence de xanthomes avant l'âge de 10 ans;
- la présence chez les deux parents d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote confirmée.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit une diminution d'au moins 20 % de C-LDL par rapport aux valeurs de base. Les demandes subséquentes sont autorisées pour une durée maximale de 12 mois.

Les autorisations pour l'évolocumab sont données à raison d'une dose maximale de 420 mg 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).
--

À l'intention du public

L'hypercholestérolémie familiale est une maladie qui consiste en une élévation du mauvais cholestérol dans le sang dès la naissance. Cela a pour conséquence d'augmenter le risque de maladies cardiovasculaires. Elle se présente sous deux formes, l'hétérozygote et l'homozygote. La forme homozygote est rare; environ 30 personnes en sont atteintes au Québec. Elle est beaucoup plus grave que la forme hétérozygote car, sans traitement, les patients risquent de décéder avant l'âge de 20 ans. La forme hétérozygote est une maladie génétique particulièrement fréquente au Québec, caractérisée par une hypercholestérolémie importante, quoiqu'inférieure à celle de l'homozygote. Les symptômes et les complications cardiovasculaires de la maladie apparaissent plus tard et les xanthomes tendineux sont rares avant l'âge adulte.

Pour les deux formes de cette maladie, le traitement standard consiste en un régime alimentaire faible en graisses ainsi que la prise de statines et d'ézétimibe. Chez les patients atteints de la forme homozygote, un traitement par aphérèse peut être ajouté. Il s'agit d'une méthode d'épuration du sang qui permet de filtrer le cholestérol. Cette procédure dure au moins 90 minutes et elle doit être répétée de une à quatre fois par mois car son efficacité, bien que rapide, dure peu de temps. Juxtapid^{MC}, un hypolipémiant présentant un mode d'action distinct des autres hypolipémiants, peut également s'avérer utile chez cette population. Cependant, il est souvent mal toléré. Malgré le recours à ces traitements, plusieurs des patients sont encore à risque d'accidents cardiovasculaires.

Les résultats de plusieurs études démontrent que Repatha^{MC} est efficace et sécuritaire pour diminuer le mauvais cholestérol. De plus, son mécanisme d'action diffère de celui des statines et de l'ézétimibe. Contrairement à ces derniers, qui se donnent par voie orale tous les jours, son administration est par voie sous-cutanée toutes les deux semaines ou tous les mois.

Comparativement aux statines et à l'ézétimibe, qui sont utilisés pour les deux formes d'hypercholestérolémie familiale, Repatha^{MC} est plus coûteux. De plus, son coût varie selon qu'il est administré une fois par mois ou toutes les deux semaines. Cependant, Repatha^{MC} est beaucoup moins coûteux que Juxtapid^{MC}, qui est utilisé pour la forme homozygote seulement. L'analyse présentée par le fabricant pour l'évaluation du rapport entre le coût et les bénéfices a de trop nombreuses limites pour que l'INESSS puisse statuer sur cet aspect.

Pour traiter 7 patients atteints de la forme homozygote, il coûterait environ 191 000 \$ au système de santé au cours des 3 prochaines années.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'évolocumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G2 (IgG2) humain qui a une forte affinité de liaison pour la protéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9). Cette protéine dégrade les récepteurs de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL), ce qui augmente la concentration sanguine de C-LDL. En se liant à la PCSK9, l'évolocumab empêche la dégradation de ces récepteurs, si bien que la concentration de C-LDL sanguine est abaissée. Il est notamment indiqué comme traitement d'appoint aux statines, à l'ézétimibe ou à l'aphérèse chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'HFHo. Il s'agit de

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

la première évaluation de l'évolocumab par l'INESSS. L'évolocumab fait également l'objet d'une recommandation pour le traitement de HFHe dans le cadre des présents travaux.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une dyslipidémie héréditaire qui se caractérise par une élévation isolée de la concentration de C-LDL dans le sang. La forme homozygote, qui consiste en une mutation identique sur chacun des deux allèles du gène du récepteur de C-LDL ou en deux mutations non identiques sur ces deux allèles, est une maladie génétique rare beaucoup plus grave que la forme hétérozygote, où un seul allèle est muté. La prévalence générale de l'homozygosité des mutations du gène des récepteurs de C-LDL est de 1 sur 1 million dans le monde, alors qu'au Québec, elle est de 1 sur 275 000 (Vohl 1997). Actuellement, environ 30 patients ayant un diagnostic d'HFHo seraient suivis dans les cliniques de maladies lipidiques du Québec. La forme hétérozygote est une maladie génétique particulièrement fréquente au Québec, caractérisée par une hypercholestérolémie importante, quoiqu'inférieure à celle de l'HFHo. La prévalence de l'HFHe est plus élevée dans l'est du Québec, pouvant atteindre 1 sur 120 alors qu'au Canada, cette proportion est de 1 sur 500 personnes.

En plus de la présence dès l'enfance de dépôts extravasculaires de cholestérol (xanthomes), les personnes atteintes d'HFHo présentent un risque accru de développer une athérosclérose prématurée et des manifestations cardiovasculaires, et ce, à un jeune âge puisqu'elles sont exposées à des concentrations de C-LDL très élevées dès la naissance. Des interventions telles qu'un pontage coronarien, une angioplastie coronaire, une endoprothèse coronaire et un remplacement valvulaire aortique sont souvent requises avant l'âge adulte. Plus le diagnostic est précoce et plus les interventions visant à abaisser les concentrations de C-LDL sont efficaces et additives, meilleure pourrait être la survie de ces patients. Quant à la forme hétérozygote, les symptômes et les complications cardiovasculaires de la maladie sont plus tardifs et les xanthomes tendineux sont rares avant l'âge adulte, mais ils sont présents chez la majorité des patients non traités de plus de 50 ans.

La diète et les médicaments hypolipémiants sont la pierre angulaire du traitement de l'HF. Les statines administrées à haute dose sont les hypolipémiants oraux les plus utilisés en première intention de traitement. Chez plusieurs Québécois atteints d'HFHo et qui présentent une mutation identique sur les deux allèles, les récepteurs LDL n'ont pas d'activité. Par conséquent les statines sont très peu efficaces. L'aphérèse des C-LDL est une technique qui constitue un traitement de choix pour ces patients (Bruckert 2014). Le lomitapide (Juxtapid^{MC}) actuellement inscrit aux listes à certaines conditions, administré en association à d'autres hypolipémiants avec ou sans aphérèse, permet également de diminuer les concentrations de C-LDL chez certains adultes atteints d'HFHo. Toutefois, l'utilisation de ce médicament est limitée par son profil d'effets indésirables.

Malgré le recours à ces divers traitements, la plupart des patients qui présentent une HF, et en particulier les HFHo, n'atteignent pas les valeurs cibles reconnues pour réduire les accidents cardiovasculaires et la mortalité qui en découle.

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

Analyse des données

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique, l'étude TESLA Part B (Raal 2015) ainsi que les données préliminaires de l'étude TAUSSIG (Raal 2015), présentée sous forme d'une affiche à l'*International Symposium on Atherosclerosis* en mai 2015, sont considérées.

L'étude TESLA Part B est une étude multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à double insu. D'une durée de 12 semaines, elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'évolocumab à la dose de 420 mg à un placebo, administrés toutes les 4 semaines. Elle inclut 50 patients atteints d'HFHo, âgés de 12 ans ou plus recevant une dose stable de statines depuis au moins 4 semaines et qui n'ont pas été soumis à un traitement d'aphérèse depuis au moins 8 semaines. L'objectif principal d'évaluation est le pourcentage de réduction des valeurs de C-LDL à la semaine 12, par rapport aux valeurs de base. Les principaux résultats obtenus selon l'analyse en intention de traiter sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude TESLA Part B (Raal 2015)

Paramètre d'évaluation	Évolocumab (n = 33)	Placebo (n = 16)
Différence ^a C-LDL ^b (%), 12 semaines p/r valeur de base (IC95 %) p/r placebo (IC95 %)	-23,1 (-30,7 à -15,4) -30,9 (-43,9 à -18)	7,9 (-2,7 à 18,5) s.o.
Différence ^c C-LDL ^b (%), moyenne 6 et 12 semaines p/r valeur de base (IC95 %) p/r placebo (IC95 %)	-25,6 (-32,2 à -19) -29,8 (-40,9 à -18,6)	4,2 (-5 à 13,4) s.o.

a Différence de la moyenne des moindres carrés

b C-LDL : cholestérol des lipoprotéines de basse densité

c Différence de la moyenne des moindres carrés (moyenne des résultats des semaines 6 et 12)

s.o. Sans objet

La qualité méthodologique de cette étude est jugée adéquate. La répartition aléatoire est adéquate, le double insu est respecté et la population à l'étude est représentative de celle à traiter au Québec. Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et similaires entre les groupes. Le faible nombre de patients est adéquat étant donné la rareté de la maladie. L'âge moyen des patients est de 31 ans et la concentration initiale moyenne de C-LDL est de 9 mmol/l. Notons que plus de 90 % des patients recevaient également de l'ézétimibe. Une maladie coronarienne évidente était présente chez 43 % des participants alors que 25 % ont été opérés pour des pontages coronariens et 14 % ont eu un remplacement de valve aortique.

Les résultats montrent que l'évolocumab, en association avec une statine, diminue de façon cliniquement significative les concentrations de C-LDL à 12 semaines lorsque comparé aux valeurs de base et au placebo. Il en est de même pour la moyenne des résultats obtenus aux semaines 6 et 12. Bien qu'il existe une incertitude importante entre l'efficacité de l'évolocumab pour abaisser le C-LDL et les bénéfices cardiovasculaires, les experts considèrent que toute baisse de la concentration sanguine de C-LDL est bénéfique chez cette population. Il a également été considéré que la réalisation d'une étude visant à évaluer le risque cardiovasculaire chez cette petite population serait méthodologiquement difficile. Par ailleurs, une évaluation de l'efficacité de l'évolocumab selon la fonction des récepteurs LDL a été réalisée dans cette étude. Les patients avec double mutation nulle, c'est-à-dire sans récepteur LDL, n'ont pas répondu à l'évolocumab. Cette étude montre que l'efficacité de l'évolocumab est fonction du type de mutations génétiques.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 effets indésirables les plus fréquents avec l'évolocumab, comparativement au placebo, sont de nature infectieuse, d'intensité légère à modérée : infection des voies respiratoires supérieures (9 % contre 6 %), influenza (9 % contre 0%) et nasopharyngite (6 % contre 0 %). Aucun arrêt de traitement en raison d'effets indésirables n'est observé. La courte durée de l'étude n'a toutefois pas permis de vérifier l'apparition d'anticorps anti-évolocumab.

Une étude de prolongation d'une durée de 5 ans (étude TAUSSIG) est actuellement en cours. Cette étude à devis ouvert, sans comparateur, inclut 100 patients dont certains ont fait partie de l'étude TESLA Part B. Environ 35 % des patients reçoivent un traitement par aphérèse ainsi qu'une dose de 420 mg d'évolocumab toutes les 2 semaines. Des résultats préliminaires à 48 semaines semblent montrer un maintien de la diminution de C-LDL observée à 12 semaines dans cette étude. Toutefois, ces résultats restent à confirmer.

Besoin de santé

L'objectif de traitement chez les patients atteints d'HFHo ou d'HFHe est d'abaisser les concentrations de C-LDL dans le sang à des valeurs cibles reconnues, et ce, suffisamment tôt dans la vie afin de réduire les événements cardiovasculaires et, par conséquent, la mortalité qui en découle.

Actuellement, ces patients sont traités avec des hypolipémiants, principalement des statines avec ou sans ézétimibe. Les patients atteints d'HFHo peuvent avoir recours à d'autres traitements tels l'aphérèse ou le lomitapide. Toutefois, l'aphérèse est un traitement invasif, contraignant et difficilement accessible. Quant au lomitapide, il ne peut être utilisé avant l'âge de 18 ans et son profil d'effets indésirables en limite l'utilisation.

Malgré ces traitements, la majorité des patients atteints d'HF, surtout les homozygotes, n'atteignent pas les valeurs cibles recommandées pour les concentrations de C-LDL (Anderson 2013, Pijlman 2010). Ils demeurent ainsi exposés à un risque élevé d'événements cardiovasculaires majeurs. Pour ces raisons, de nouvelles avenues thérapeutiques avec des mécanismes d'action différents sont requises. L'évolocumab, avec son mécanisme d'action distinct de celui des autres hypolipémiants, s'avère un traitement complémentaire aux statines. À noter que l'essai préalable de statines à la dose maximale tolérée en association avec l'ézétimibe ou un autre hypolipémiant doit être fait, à moins de contre-indications, car l'ajout de l'évolocumab à la thérapie ne vise pas à remplacer les hypolipémiants de base. L'évolocumab comble un besoin de santé important chez la population atteinte d'HFHo.

Bien que le C-LDL soit un paramètre intermédiaire qui a démontré son utilité pour évaluer le risque cardiovasculaire, des données prospectives à long terme documentant l'effet de l'évolocumab sur l'incidence d'événements cardiovasculaires sont fortement souhaitées.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'évolocumab satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Motifs de la position unanime

- L'évolocumab associé à une statine à la dose maximale tolérée ainsi qu'à un autre hypolipémiant d'une classe différente diminue les concentrations de C-LDL de façon cliniquement significative par rapport au placebo, à 12 semaines 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).

- Une étude évaluant l'impact de ce traitement sur les événements cardiovasculaires serait méthodologiquement difficile étant donné qu'il s'agit d'une maladie rare.
- L'évolocumab est bien toléré.

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

Le prix d'une seringue de 140 mg d'évolocumab est de 279 \$. Le coût mensuel de traitement est de 837 \$ pour une administration de 420 mg une fois par mois. Dans certaines circonstances, la fréquence d'injection peut être augmentée à toutes les 2 semaines; le coût mensuel de traitement est alors de 1 676 \$. Ces coûts sont largement inférieurs à celui du lomitapide qui, pour une administration de 30 mg à 60 mg par jour, varie de 62 400 \$ à 93 600 \$. Ces coûts s'ajoutent à celui des statines (5 \$ à 43 \$) et de l'ézétimibe (14 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une étude coût-utilité non publiée qui a pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'évolocumab. Il est comparé au placebo, tous deux en ajout aux statines et à l'ézétimibe. Entre autres, cette étude :

- s'appuie sur les variations des concentrations de C-LDL qui proviennent de l'étude TESLA Part B;
- retient des données provenant de la documentation scientifique, lesquelles établissent le lien entre les concentrations élevées de C-LDL et le risque cardiovasculaire plus important pour les patients atteints d'une forme familiale d'hypercholestérolémie;
- repose sur des données documentant l'efficacité des statines à réduire la concentration de C-LDL et le risque cardiovasculaire qui en résulte afin de quantifier l'effet de l'évolocumab sur ce dernier paramètre.

Cette étude pharmacoéconomique comporte une multitude de limites, lesquelles portent atteinte à la validité du modèle. Les principales sont les suivantes :

- Le risque cardiovasculaire des populations à l'entrée dans le modèle a été dérivé des équations de Framingham, lesquelles intégraient les caractéristiques de base des patients de l'essai clinique TESLA Part B. Afin de prendre en compte l'augmentation de ce risque en présence d'une hypercholestérolémie familiale, comparativement à une atteinte non familiale, un facteur de correction a été appliqué. Toutefois, sa valeur est empreinte d'incertitude, n'étant appuyée sur aucune donnée probante.
- Pour déterminer l'effet cardiovasculaire de la variation des concentrations de C-LDL obtenue avec l'évolocumab, plusieurs hypothèses ont été émises afin de pallier l'absence d'information dans les essais cliniques. Notamment, il est estimé que son effet est identique à celui induit par les statines (Baigent 2010). Bien que l'INESSS reconnaisse que la baisse des concentrations de C-LDL par l'évolocumab soit probablement liée à une diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires, une incertitude demeure quant à l'ampleur. Ainsi, l'hypothèse selon laquelle les deux classes de médicaments ont un effet similaire sur la réduction du risque cardiovasculaire est hasardeuse. De surcroît, les données obtenues avec les statines ne proviennent pas d'une population avec une atteinte familiale homozygote.
- La donnée clinique principale de l'évolocumab, soit la variation de la concentration des C-LDL, est un paramètre intermédiaire évalué sur une période variant de 12 à 48 semaines. Le maintien de l'efficacité sur un horizon temporel à vie est donc grandement incertain, tant sur la morbidité que la mortalité cardiovasculaires.

Les résultats générés par l'analyse coût-utilité sont donc empreints d'une trop grande incertitude ce qui rend leur interprétation hasardeuse. Avec l'information clinique et pharmacoéconomique disponible, l'INESSS n'est pas en mesure d'évaluer l'efficacité 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'évolocumab pour le traitement de l'HFHo et donc, de se prononcer sur sa valeur pharmacoéconomique.

Le lomitapide représente le comparateur le plus pertinent. Toutefois, en absence de données comparatives au regard de l'efficacité et de l'innocuité, l'efficacité de l'évolocumab comparativement à celui-ci ne peut être déterminée. De plus, il convient de noter que l'INESSS n'a pas été en mesure de statuer sur l'efficacité du lomitapide lors de son évaluation en 2015.

En conclusion, le coût de traitement de l'évolocumab est largement inférieur à celui du lomitapide. Toutefois, tant comparativement au lomitapide qu'aux statines administrées en concomitance avec l'ézétimibe, l'efficacité de l'évolocumab ne peut être déterminée. C'est pourquoi l'INESSS ne peut se prononcer sur les critères économique et pharmacoéconomique.

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

L'HF est une maladie héréditaire caractérisée par une élévation de la concentration de C-LDL associée à d'importantes complications cardiovasculaires telles que les maladies vasculaires cérébrales, l'infarctus du myocarde ou l'angine. Ces maladies contribuent considérablement à la réduction de la qualité de vie, à des limitations au travail et à un risque accru de décès (ASPC 2009).

Chez la population canadienne, 29 % des décès sont imputables à ces complications (Statistique Canada 2011). Les maladies cardiaques et l'AVC demeurent la principale cause d'hospitalisation au pays, comptant pour 17 % de l'ensemble des hospitalisations (Fondation des maladies du coeur et de l'AVC 2012). La réduction de la concentration de C-LDL chez des personnes atteintes d'HF diminuerait le risque d'événements cardiovasculaires, ce qui se traduirait par une réduction aux services de santé chez ces patients.

Bien que les caractéristiques cliniques et les traitements de l'HFHo aient fait l'objet d'études, les effets sociaux et socio-psychologiques de la maladie sont moins bien connus. Toutefois, certaines données indiquent que l'HF représente un fardeau considérable pour les patients, non seulement en raison de manifestations physiques peu esthétiques (xanthomes) et des complications causées par la maladie (procédure chirurgicale), mais aussi d'un certain nombre de facteurs psychosociaux telle l'anxiété liée à l'apparition de complications cardiovasculaires.

Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire présentée par le fabricant est basée sur des données épidémiologiques spécifiques à l'HFHo. Ainsi, 0,0004 % des Québécois âgés de 12 ans ou plus seraient atteints de cette maladie. Il est estimé que ■ % de ces personnes seraient diagnostiquées et recevraient un traitement avec des statines, mais qu'elles n'atteindraient pas les cibles de concentration de C-LDL. Le fabricant prévoit que ■ % des patients seraient traités avec l'évolocumab, et ce, dès la première année. Ces parts de marché proviendraient 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).

Impact budgétaire de l'inscription de Repatha^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement de l'HFHo

		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT					
Fabricant ^a	RAMQ	████ \$	████ \$	████ \$	████ \$
	Nombre de personnes	████	████	████	n.d.
INESSS ^b	RAMQ	50 285 \$	60 342 \$	70 399 \$	181 025 \$
	Nombre de personnes	5	6	7	7 ^c
IMPACT NET					
Fabricant ^a	RAMQ	████ \$	████ \$	████ \$	████ \$
	Nombre de personnes	████	████	████	████
INESSS ^a	RAMQ	53 162 \$	63 795 \$	74 427 \$	191 384 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^d			127 590 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^e			355 559 \$

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

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

c Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse que tous les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

d Les deux tiers des patients sont exclus de l'analyse en raison de leur participation à une étude clinique portant sur une molécule en développement.

e Aucun patient ne fait partie d'une étude clinique et 100 % des patients qui ne sont pas porteurs d'une double mutation nulle reçoivent l'évolocumab.

n.d. Non disponible

L'INESSS est en accord avec la majorité des hypothèses émises par le fabricant. Toutefois, il a considéré les éléments clés suivants :

- Plus du tiers (35 %) des patients sont exclus de l'analyse puisqu'ils font actuellement partie d'une étude clinique portant sur une des molécules en développement.
- Parmi les patients restants, selon les experts consultés, il est estimé que 33 % ne pourraient recevoir l'évolocumab puisque le génotype de leur récepteur est porteur d'une double mutation nulle.
- L'évolocumab serait en ajout au traitement de fond constitué de statines et d'un autre hypolipémiant, tel l'ézétimibe.

Sur cette base, des coûts supplémentaires d'environ 191 000 \$ sont anticipés sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'évolocumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 5, 6 et 7 patients seraient traités au cours de chacune des 3 premières années. Le lomitapide constitue une option de traitement inscrite aux listes depuis juillet 2015 pour l'HFHo, mais il n'a pas été considéré dans le scénario de base de l'INESSS. Bien qu'il constitue un comparateur en théorie pour les sujets âgés de 18 ans ou plus, les experts consultés sont d'avis que l'inscription de l'évolocumab ne changera pas l'évolution de ses parts de marché. Toutefois, advenant l'hypothèse qu'un seul des patients sous lomitapide transférerait vers l'évolocumab dès la première année, des économies de près de █████ \$ pourraient être encourues.

Considérations particulières

L'INESSS est sensible aux éléments cités précédemment, notamment au fait que l'évolocumab comble un besoin de santé important chez la population atteinte d'HFHo. Toutefois, les bénéfices cliniques disponibles ne parviennent pas à contrebalancer la grande incertitude pharmacoéconomique qui découle de l'absence de données qui documentent l'effet de l'évolocumab sur l'incidence des événements de morbidité et de mortalité cardiovasculaires.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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'INESSS est donc d'avis que, dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'évolocumab chez les patients atteints d'HFHo ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable compte tenu du coût soumis par le fabricant. Il serait donc nécessaire que ce dernier participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire l'évolocumab sur les listes des médicaments pour le traitement des personnes atteintes d'HFHo, si la condition suivante est respectée.

Ce produit doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre son coût acceptable en raison des constats suivants :

- L'évaluation de l'efficacité de l'évolocumab par rapport aux traitements administrés à ce stade de la maladie n'a pas été possible. Ceci s'explique notamment par l'absence de données sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires avec l'évolocumab, ainsi que par l'absence de données comparatives avec le lomitapide.
- Le coût de traitement mensuel avec l'évolocumab (837 \$ à 1 676 \$) est largement inférieur à celui du lomitapide (62 400 \$ à 93 600 \$).
- L'impact budgétaire net sur le budget de la RAMQ est de 191 000 \$ au cours des 3 premières années pour le traitement de 7 patients.

De plus, seule une indication reconnue s'avère un choix responsable, et cela dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

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

Motifs de la position unanime :

- L'évolocumab associé à une statine à la dose maximale tolérée ainsi qu'à un autre hypolipémiant d'une classe différente diminue les concentrations de C-LDL de façon cliniquement significative par rapport au placebo, à 12 semaines de traitement.
- Une étude évaluant l'effet de ce traitement sur les événements cardiovasculaires serait méthodologiquement difficile étant donné qu'il s'agit d'une maladie rare.
- Le coût de traitement mensuel avec l'évolocumab est largement inférieur à celui du lomitapide.
- L'efficacité de l'évolocumab comparativement aux statines, tous deux en ajout à l'ézétimibe, ou comparativement au lomitapide, ne peut être évaluée.
- L'inscription de l'évolocumab pour le traitement des patients atteints d'HFHo conduirait à un impact budgétaire net pour la RAMQ d'environ 191 000 \$ sur 3 ans.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA et coll.** 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2013;29(2):151-67.

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

- **Agence de la santé publique du Canada (ASPC).** Tracking Heart Disease and Stroke in Canada, 2009. Consulté en ligne au <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/2009/cvd-avc/pdf/cvd-avs-2009-eng.pdf> consulté le 18 février 2016.
- **Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et coll.** Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol : a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials. *Eur J Med Res* 2010;376(9753):1670-1681.
- **Bruckert E.** Recommendations for the management of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: Overview of a new European Atherosclerosis Society consensus statement. *Artherosclerosis* 2014; suppl 15 :26-32.
- **Pijlman AH, Huijgenb R, Verhagena SN, et coll.** Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: A large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis* 2010;209:189-94.
- **Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ,et coll.** Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:341-50.
- **Raal FJ, Hovingh GK, Blom D et coll.** Long-term Treatment With Evolocumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolaemia (HoFH): Interim Results from the Trial Assessing Long-Term Use of PCSK9 Inhibition in Subjects With Genetic LDL Disorders (TAUSSIG) Study. Poster presented at the 2015 International Society of Atherosclerosis, Amsterdam, Netherlands; may 26, 2015.
- **Statistique Canada.** Mortality, Summary List of Causes (2008). Publication le 18 octobre 2011. Consulté en ligne au <http://www.statcan.gc.ca/pub/84f0209x/84f0209x2008000-eng.pdf> le 18 février 2016.
- **Vohl MC, Moorjani S, Roy M.** Geographic distribution of French-Canadian low-density lipoprotein receptor gene mutations in the Province of Quebec. *Clin Genet* 1997;52:1-6.

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

5 ÉVALUATION DE MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX

REVLIMID^{MC} – Myélome multiple

JUIN 2016

Marque de commerce : Revlimid

Dénomination commune : Lénalidomide

Fabricant : Celgene

Forme : Capsule

Teneur : 20 mg

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

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire la teneur de 20 mg de Revlimid^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du myélome multiple selon les indications actuellement reconnues pour le paiement du lénalidomide.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le lénalidomide est un immunomodulateur, analogue de la thalidomide. Il entraîne une diminution de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires, inhibe l'angiogenèse et augmente l'activité des lymphocytes T. Il s'administre par voie orale et est indiqué notamment « en association avec la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les personnes ayant déjà reçu un traitement ». Les teneurs de 5 mg, 10 mg, 15 mg et 25 mg sont actuellement inscrites aux listes des médicaments pour le traitement de deuxième et de troisième intentions du myélome multiple réfractaire ou récidivant à certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation de la teneur de 20 mg de Revlimid^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du lénalidomide pour le traitement de deuxième et de troisième intentions du myélome multiple a été reconnue dans le passé. La teneur de 20 mg de lénalidomide est pertinente d'un point de vue clinique. La dose initiale recommandée à la monographie de produit est de 25 mg par jour. Certains patients, notamment des personnes âgées ou frêles, ne tolèrent pas la dose de départ et une diminution de dose est alors requise. Actuellement, pour améliorer la tolérance, celle-ci doit être diminuée à 15 mg par jour, ce qui peut dans certains cas entraîner une réponse sous-optimale. Par conséquent, la teneur de 20 mg peut être utile pour certains patients. En conclusion, l'INESSS est d'avis que la teneur de 20 mg de Revlimid^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le prix d'une capsule de 20 mg de lénalidomide est de 403 \$. Ce prix se situe entre ceux des teneurs de 15 mg et de 25 mg. Pour le traitement du myélome multiple, le coût de traitement à raison d'une dose quotidienne de 25 mg une fois par jour durant 21 jours par cycle de 28 jours est de 8 904 \$. Ainsi, l'usage de la teneur de 20 mg de lénalidomide pour répondre à des besoins de réduction de dose coûterait 8 463 \$ par cycle, soit un coût inférieur à celui de la teneur de 25 mg, mais supérieur à celui de la teneur de 15 mg actuellement utilisée pour les réductions de doses (8 022 \$).

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

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire qui repose sur l'historique des données de facturation du lénalidomide. Dans cette analyse, il est supposé que :

- ### Impact budgétaire de l'ajout de la teneur de 20 mg de Revlimid^{MC} à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments*

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

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

c Les parts de marché proviendraient dans les mêmes proportions de la capsule de 15 mg et de celle de 25 mg.

d Les parts de marché seraient plus élevées et un fort pourcentage de celles-ci proviendrait de la capsule de 15 mg.

92

Les prévisions de l'INESSS, qui reposent sur l'historique des données de facturation de la RAMQ, diffèrent de celles du fabricant. En effet, il a plutôt considéré que les parts de marché de la teneur de 20 mg du lénalidomide proviendraient à 75 % de la capsule de 15 mg et à 25 % de celle de 25 mg. Cette modification a un effet important à la hausse sur les coûts.

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'ajout de la capsule de 20 mg du lénalidomide générerait des coûts additionnels au budget de la RAMQ estimés à environ 260 000 \$ pour les 3 prochaines années.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS À LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent d'inscrire la teneur de 20 mg de Revlimid^{MC} sur les listes des médicaments selon les indications actuellement reconnues pour le paiement du lénalidomide. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- La valeur thérapeutique du lénalidomide pour le traitement de deuxième et de troisième intentions du myélome multiple a déjà été reconnue.
- La teneur de 20 mg de lénalidomide est pertinente d'un point de vue clinique.
- Le prix d'une capsule de 20 mg se situe entre ceux des teneurs de 15 mg et de 25 mg. L'inscription de la teneur de 20 mg n'entraîne pas de modification aux conclusions de l'évaluation de l'analyse appréciée antérieurement.
- L'ajout de la capsule de 20 mg générerait des coûts additionnels au budget de la RAMQ estimés à environ 260 000 \$ pour les 3 prochaines années.

Des références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

ZYTIGA^{MC} – Cancer de la prostate

JUIN 2016

Marque de commerce : Zytiga

Dénomination commune : Abiratérone

Fabricant : Janss. Inc

Forme : Comprimé

Teneur : 250 mg

Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de modifier l'indication reconnue de Zytiga^{MC} pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) chez les patients symptomatiques ou légèrement symptomatiques.

Indication reconnue pour le paiement

L'indication reconnue deviendrait la suivante :

- ◆ en association avec la prednisone pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, chez les hommes :
 - asymptomatiques ou légèrement symptomatiques après l'échec d'un traitement anti-androgénique;
 - n'ayant jamais reçu de chimiothérapie à base de docetaxel;
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1.

L'autorisation est donnée pour une dose maximale quotidienne d'abiratérone de 1 000 mg.

Il est à noter que l'abiratérone n'est pas autorisée à la suite d'un échec avec l'enzalutamide si ce dernier a été administré pour le traitement du cancer de la prostate.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'abiratérone est un inhibiteur oral de la biosynthèse des androgènes. Plus spécifiquement, elle inhibe de façon sélective et irréversible le complexe enzymatique CYP17, nécessaire à la production des androgènes par les glandes surrénales, les testicules, le tissu prostatique et les cellules tumorales de la prostate. L'inhibition de l'enzyme CYP17 entraîne une augmentation de

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

la production des minéralocorticoïdes par les glandes surrénales. L'abiratérone est notamment indiquée « en association avec la prednisone pour le traitement du cancer de la prostate métastatique (cancer de la prostate résistant à la castration) chez les patients asymptomatiques ou légèrement symptomatiques après l'échec d'un traitement anti-androgénique (TAD) ». Elle est actuellement inscrite à la section des médicaments d'exception pour cette indication, selon certaines conditions. Il s'agit d'une réévaluation de l'indication reconnue de Zytiga^{MC} en raison de l'ajout de cette indication reconnue à l'enzalutamide (Xtandi^{MC}), lors de la mise à jour de mars 2016.

BREF HISTORIQUE

Février 2014 Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception – À moins que le rapport entre le coût et l'efficacité soit modifié pour atteindre un niveau acceptable
Décision du ministre : ajout de l'indication reconnue

L'indication actuellement reconnue pour le paiement est la suivante :

- ♦ en association avec la prednisone pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, chez les hommes :
 - asymptomatiques ou légèrement symptomatiques après l'échec d'un traitement anti-androgénique;
 - n'ayant jamais reçu de chimiothérapie à base de docetaxel;
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1.

L'autorisation est donnée pour une dose maximale quotidienne d'abiratérone de 1 000 mg.

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

La valeur thérapeutique de l'abiratérone pour le traitement du CPRCm chez les hommes asymptomatiques ou légèrement symptomatiques a été reconnue. L'enzalutamide a quant à lui été inscrit pour la même indication lors de la mise à jour du 24 mars 2016.

Actuellement, il n'existe pas de données de bonne qualité concernant l'efficacité et l'innocuité de l'abiratérone chez les patients qui ont déjà reçu de l'enzalutamide. Bien que les deux médicaments aient un mode d'action différent, plusieurs études rétrospectives tendent à démontrer qu'il existerait une résistance croisée entre ces deux molécules (Lebdai 2015). Par conséquent, l'INESSS est d'avis que l'usage de l'abiratérone à la suite d'un échec avec l'enzalutamide ne doit pas être autorisé.

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 appréciée antérieurement.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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)

En ce qui concerne l'impact budgétaire, selon l'INESSS la modification recommandée à l'indication reconnue n'affecte pas les coûts de traitement des médicaments impliqués. Il n'y a pas d'impact financier au budget de la RAMQ.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS À LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent la modification de l'indication reconnue de Zytiga^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du mélanome métastatique ou non résécable chez les patients asymptomatiques ou légèrement symptomatiques. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- Il n'existe pas de données de bonne qualité concernant l'efficacité et l'innocuité de l'abiratéron chez les patients qui ont déjà reçu de l'enzalutamide. Toutefois, selon plusieurs études rétrospectives, il existerait une résistance croisée entre ces deux molécules.
- Le changement proposé à l'indication reconnue de ce produit n'entraîne pas de modification aux conclusions de l'analyse pharmacoéconomique ni de l'impact budgétaire appréciés antérieurement

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Lebdai S, Basset V, Branchereau J, et coll.** What do we know about treatment sequencing of abiraterone, enzalutamide, and chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer? World J Urol 2015; Sep 15. [Epub ahead of print]

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

6 AVIS TRANSMIS AU MINISTRE, MAIS DONT LA PUBLICATION EST REPORTÉE EN VERTU DE LA LOI SUR L'INESSS

AVASTIN^{MC} – Cancer de l’ovaire

JUIN 2016

Marque de commerce : Avastin

Dénomination commune : Bevacizumab

Fabricant : Roche

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneurs : 25 mg/ml (4 ml et 16 ml)

Conformément à l'article 8 de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (L.R.Q., chapitre I-13.03), l'Institut ne peut rendre publique la recommandation transmise au ministre, car elle concerne un médicament sur lequel porte la négociation d'une entente d'inscription.

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

BASAGLAR^{MC} ET BASAGLAR KWIKPEN^{MC} – Diabète
JUIN 2016

Marque de commerce : Basaglar et Basaglar Kwikpen

Dénomination commune : Insuline glargine

Fabricant : Lilly

Forme : Solution injectable sous-cutanée

Teneur : 100 unités/ml (3 ml)

Conformément à l'article 8 de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (L.R.Q., chapitre I-13.03), l'Institut ne peut rendre publique la recommandation transmise au ministre, car elle concerne un médicament sur lequel porte la négociation d'une entente d'inscription.

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

ENTRESTO^{MC} – Insuffisance cardiaque

JUIN 2016

Marque de commerce : Entresto

Dénomination commune : Sacubitril/valsartan

Fabricant : Novartis

Forme : Comprimé

Teneurs : 24,3 mg – 25,7 mg, 48,6 mg – 51,4 mg et 97,2 mg – 102,8 mg

Conformément à l'article 8 de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (L.R.Q., chapitre I-13.03), l'Institut ne peut rendre publique la recommandation transmise au ministre, car elle concerne un médicament sur lequel porte la négociation d'une entente d'inscription.

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

FORXIGA^{MC} – Diabète de type 2

JUIN 2016

Marque de commerce : Forxiga

Dénomination commune : Dapagliflozine

Fabricant : AZC

Forme : Comprimé

Teneurs : 5 mg et 10 mg

Conformément à l'article 8 de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (L.R.Q., chapitre I-13.03), l'Institut ne peut rendre publique la recommandation transmise au ministre, car elle concerne un médicament sur lequel porte la négociation d'une entente d'inscription.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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
JUIN 2016

Marque de commerce : Humira

Dénomination commune : Adalimumab

Fabricant : AbbVie

Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue, stylo, fiole)

Teneur : 50 mg/ml (0,8ml)

Conformément à l'article 8 de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (L.R.Q., chapitre I-13.03), l'Institut ne peut rendre publique la recommandation transmise au ministre, car elle concerne un médicament sur lequel porte la négociation d'une entente d'inscription.

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

ICLUSIG^{MC} – Leucémie myéloïde chronique ou leucémie lymphoblastique aigüe à chromosome Philadelphie positif

JUIN 2016

Marque de commerce : Iclusig

Dénomination commune : Ponatinib (chlorhydrate de)

Fabricant : Paladin

Forme : Comprimé

Teneur : 45 mg

Conformément à l'article 8 de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (L.R.Q., chapitre I-13.03), l'Institut ne peut rendre publique la recommandation transmise au ministre, car elle concerne un médicament sur lequel porte la négociation d'une entente d'inscription.

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

JAKAVI^{MC} – Polycythémie vraie

JUIN 2016

Marque de commerce : Jakavi

Dénomination commune : Ruxolitinib (phosphate de)

Fabricant : Novartis

Forme : Comprimé

Teneurs : 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg

Conformément à l'article 8 de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (L.R.Q., chapitre I-13.03), l'Institut ne peut rendre publique la recommandation transmise au ministre, car elle concerne un médicament sur lequel porte la négociation d'une entente d'inscription.

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

JARDIANCE^{MC} – Diabète de type 2

JUIN 2016

Marque de commerce : Jardiance

Dénomination commune : Empagliflozine

Fabricant : Bo. Ing.

Forme : Comprimé

Teneurs : 10 mg et 25 mg

Conformément à l'article 8 de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (L.R.Q., chapitre I-13.03), l'Institut ne peut rendre publique la recommandation transmise au ministre, car elle concerne un médicament sur lequel porte la négociation d'une entente d'inscription.

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

LUCENTIS – Œdème maculaire consécutif à une occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR)

JUIN 2016

Marque de commerce : Lucentis

Dénomination commune : Ranibizumab

Fabricant : Novartis

Forme : Solution injectable et solution injectable (seringue)

Teneurs : 10 mg/ml (0,23 ml) et 10 mg/ml (0,165 ml)

Conformément à l'article 8 de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (L.R.Q., chapitre I-13.03), l'Institut ne peut rendre publique la recommandation transmise au ministre, car elle concerne un médicament sur lequel porte la négociation d'une entente d'inscription.

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

NEUPRO^{MC} – Maladie de Parkinson

JUIN 2016

Marque de commerce : Neupro

Dénomination commune : Rotigotine

Fabricant : U.C.B.

Forme : Timbre cutané

Teneurs : 2 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h et 8 mg/24 h

Conformément à l'article 8 de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (L.R.Q., chapitre I-13.03), l'Institut ne peut rendre publique la recommandation transmise au ministre, car elle concerne un médicament sur lequel porte la négociation d'une entente d'inscription.

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

OPDIVO^{MC} – Mélanome avancé ou métastatique
JUIN 2016

Marque de commerce : Opdivo

Dénomination commune : Nivolumab

Fabricant : B.M.S.

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneurs : 10 mg/ml (4 ml et 10 ml)

Conformément à l'article 8 de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (L.R.Q., chapitre I-13.03), l'Institut ne peut rendre publique la recommandation transmise au ministre, car elle concerne un médicament sur lequel porte la négociation d'une entente d'inscription.

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

PLAN B^{MC} – Contraceptif d'urgence

JUIN 2016

Marque de commerce : Plan B

Dénomination commune : Lévonorgestrel

Fabricant : Paladin

Forme : Comprimé

Teneur : 1,5 mg

Conformément à l'article 8 de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (L.R.Q., chapitre I-13.03), l'Institut ne peut rendre publique la recommandation transmise au ministre, car elle concerne un médicament sur lequel porte la négociation d'une entente d'inscription.

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

REPATHA^{MC} – Hypercholestérolémie familiale hétérozygote
JUIN 2016

Marque de commerce : Repatha

Dénomination commune : Évolocumab

Fabricant : Amgen

Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue)

Teneur : 140 mg/ml (1 ml)

Conformément à l'article 8 de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (L.R.Q., chapitre I-13.03), l'Institut ne peut rendre publique la recommandation transmise au ministre, car elle concerne un médicament sur lequel porte la négociation d'une entente d'inscription.

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

VECTIBIX^{MC} – Cancer colorectal métastatique (première intention de traitement)
JUIN 2016

Marque de commerce : Vectibix

Dénomination commune : Panitumumab

Fabricant : Amgen

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneur : 20 mg/ml (5 ml)

Conformément à l'article 8 de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (L.R.Q., chapitre I-13.03), l'Institut ne peut rendre publique la recommandation transmise au ministre, car elle concerne un médicament sur lequel porte la négociation d'une entente d'inscription.

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

VPRIV^{MC} – Maladie de Gaucher

JUIN 2016

Marque de commerce : Vpriv

Dénomination commune : Vélaglucérase alfa

Fabricant : Shire HGT

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneur : 400 U

Conformément à l'article 8 de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (L.R.Q., chapitre I-13.03), l'Institut ne peut rendre publique la recommandation transmise au ministre, car elle concerne un médicament sur lequel porte la négociation d'une entente d'inscription.

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

XOLAIR^{MC} – Urticaire chronique idiopathique

JUIN 2016

Marque de commerce : Xolair

Dénomination commune : Omalizumab

Fabricant : Novartis

Forme : Poudre pour injection sous-cutanée

Teneur : 150 mg

Conformément à l'article 8 de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (L.R.Q., chapitre I-13.03), l'Institut ne peut rendre publique la recommandation transmise au ministre, car elle concerne un médicament sur lequel porte la négociation d'une entente d'inscription.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 ÉVALUATION DE PANSEMENTS

CUTIMED SORBACT^{MC} PAD, CUTIMED SORBACT^{MC} COMPRESSE, CUTIMED SORBACT^{MC} MÈCHE, CUTIMED SORBACT^{MC} GEL, CUTIMED SORBACT^{MC} HYDROACTIVE, CUTIMED SORBACT^{MC} HYDROACTIVE B ET CUTIMED SILTEC SORBACT^{MC} – Traitement des plaies

JUIN 2016

Marques de commerce : Cutimed Sorbact Pad, Cutimed Sorbact Compresse et Cutimed Sorbact Mèche

Dénomination commune : Pansement bactério-adsorbant

Fabricant : BSN Med

Marque de commerce : Cutimed Sorbact Gel

Dénomination commune : Hydrogel bactério-adsorbant

Fabricant : BSN Med

Marques de commerce : Cutimed Sorbact Hydroactive et Cutimed Sorbact Hydroactive B

Dénomination commune : Pansement bactério-adsorbant bordé

Fabricant : BSN Med

Marque de commerce : Cutimed Siltec Sorbact

Dénomination commune : Pansement bactério-adsorbant

Fabricant : BSN Med

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire les pansements des gammes Cutimed Sorbact^{MC} et Cutimed Siltec Sorbact^{MC} suivants sur les listes des médicaments, car ils ne satisfont pas au critère de la valeur thérapeutique.

- Cutimed Sorbact^{MC} Pad (7 cm x 9 cm – 63 cm²)
- Cutimed Sorbact^{MC} Pad (10 cm x 10 cm – 100 cm²)
- Cutimed Sorbact^{MC} Pad (10 cm x 20 cm – 200 cm²)
- Cutimed Sorbact^{MC} Compresse (4 cm x 6 cm – 24 cm²)
- Cutimed Sorbact^{MC} Compresse (7 cm x 9 cm – 63 cm²)
- Cutimed Sorbact^{MC} Mèche (2 cm x 50 cm)
- Cutimed Sorbact^{MC} Mèche (5 cm x 200 cm)
- Cutimed Sorbact^{MC} Gel (7,5 cm x 7,5 cm – 56 cm²)
- Cutimed Sorbact^{MC} Gel (7,5 cm x 15 cm – 112 cm²)
- Cutimed Sorbact^{MC} Hydroactive (7 cm x 8,5 cm – 32 cm²)
- Cutimed Sorbact^{MC} Hydroactive (14 cm x 14 cm – 100 cm²)
- Cutimed Sorbact^{MC} Hydroactive (14 cm x 24 cm – 200 cm²)
- Cutimed Sorbact^{MC} Hydroactive (19 cm x 19 cm – 225 cm²)

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

- Cutimed Sorbact^{MC} Hydroactive (24 cm x 24 cm – 400 cm²)
- Cutimed Sorbact^{MC} Hydroactive B (7 cm x 8,5 cm – 32 cm²)
- Cutimed Sorbact^{MC} Hydroactive B (14 cm x 14 cm – 100 cm²)
- Cutimed Sorbact^{MC} Hydroactive B (14 cm x 24 cm – 200 cm²)
- Cutimed Sorbact^{MC} Hydroactive B (19 cm x 19 cm – 225 cm²)
- Cutimed Siltec Sorbact^{MC} (7,5 cm x 7,5 cm – 16 cm²)
- Cutimed Siltec Sorbact^{MC} (12,5 cm x 12,5 cm – 67 cm²)
- Cutimed Siltec Sorbact^{MC} (15 cm x 15 cm – 100 cm²)
- Cutimed Siltec Sorbact^{MC} (17,5 cm x 17,5 cm – 151 cm²)
- Cutimed Siltec Sorbact^{MC} (22,5 cm x 22,5 cm – 272 cm²)

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Cutimed Sorbact^{MC} est une gamme de pansements bactério-adsorbants, bordés ou non bordés, constitués d'un support imprégné de chlorure de dialkylcarbamoyl, une substance hydrophobe permettant d'adsorber les micro-organismes à leur trame. Les pansements Cutimed Sorbact^{MC} sont utilisés sous forme de compresses ou de compresses absorbantes (Pad), de gel ou de mèche. La technologie Hydroactive^{MC} permettrait une gestion accrue de l'exsudat et les pansements Hydroactive B^{MC} sont dotés d'une bordure adhésive d'hydrogel atraumatique. Les pansements de la gamme Cutimed Siltec Sorbact^{MC} sont constitués de mousse absorbante hydrophile imprégnée de chlorure de dialkylcarbamoyl et sont dotés d'une bordure adhésive siliconée. La fixation des micro-organismes aux pansements permet de réduire leur réplication et d'en réduire la charge lors du changement de pansements. Leur usage est recommandé pour le traitement des plaies exsudatives présentant des signes de colonisation critique. Aucun pansement ayant ce mécanisme d'action n'est actuellement inscrit sur les listes des médicaments. Il s'agit de la troisième évaluation des pansements Cutimed Sorbact^{MC} Pad, Cutimed Sorbact^{MC} Comresse, Cutimed Sorbact^{MC} Gel, Cutimed Sorbact^{MC} Mèche et Cutimed Sorbact^{MC} Hydroactive et de la première évaluation des pansements Cutimed Sorbact^{MC} Hydroactive B et Cutimed Siltec Sorbact^{MC} par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Juin 2011	Pansements de la gamme Cutimed Siltec ^{MC} : Avis d'inscription aux listes des médicaments
Juin 2011 et octobre 2011	Pansements de la gamme Cutimed Sorbact ^{MC} : Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors des précédentes évaluations, la valeur thérapeutique des pansements de la gamme Cutimed Sorbact^{MC} n'a pas été reconnue. En effet, les données soumises ne permettaient pas d'apprécier l'ampleur de la réduction bactérienne dans les plaies présentant une colonisation critique comparativement à celle d'autres pansements antimicrobiens inscrits sur les listes des médicaments. De plus, aucune donnée ne permettait d'évaluer leur capacité d'absorption ou leurs bénéfices cliniques pour le soin de brûlures ou de plaies non infectées comparativement à ceux d'autres pansements inscrits sur les listes.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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, les études de Mosti (2015) et de Kleintjes (2015) s'ajoutent à l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Mosti est un essai sans insu, à répartition aléatoire et comparatif réalisé chez 40 patients souffrant d'ulcères de jambes d'étiologie veineuse ou artérielle depuis au moins 6 mois et qui présentent des signes d'infection localisée ou une colonisation critique. Elle a pour objectif de comparer l'efficacité antimicrobienne des pansements Cutimed Sorbact^{MC} par rapport à celle des pansements Aquacel Ag^{MC}. L'étude est réalisée dans le cadre d'un protocole de préparation en vue d'une greffe de peau. Les patients ont été traités avec les pansements Cutimed Sorbact^{MC} ou Aquacel Ag^{MC} pendant 4 jours, à raison d'un changement de pansements quotidien, à la suite desquels la greffe était réalisée. Des échantillons du lit des plaies ont été prélevés par écouvillonnage pour en mesurer la charge bactérienne au début du protocole puis après 4 jours de port des pansements. La douleur liée à l'ulcère a également été mesurée grâce à une échelle visuelle analogue de 11 points.

Les caractéristiques des plaies ainsi que leur charge bactérienne étaient similaires au début du protocole dans chacun des groupes. Après 4 jours de traitement, les résultats démontrent une réduction de la charge bactérienne de 73,1 % dans le groupe ayant été traité avec les pansements Cutimed Sorbact^{MC} et de 41,6 % dans le groupe traité avec les pansements Aquacel Ag^{MC} ($p < 0,0001$). La réduction des scores de douleur était semblable dans les deux groupes (-38 % contre -35 %).

Cette étude est de qualité méthodologique acceptable. Les critères d'inclusion sont relativement bien définis, ce qui réduit le risque de biais de sélection. Le choix du comparateur est adéquat. La technique d'écouvillonnage utilisée, bien qu'elle procure des résultats présentant une bonne corrélation avec ceux de la biopsie, permet davantage un décompte semi-quantitatif que quantitatif. Toutefois, la période d'observation est jugée courte. Les experts consultés sont d'avis que l'efficacité antimicrobienne des pansements de la gamme Cutimed Sorbact^{MC} est au moins semblable à celle des pansements Aquacel Ag^{MC} inscrits sur les listes des médicaments. Cependant, bien que la réduction de la charge bactérienne constitue un facteur propice à la guérison d'une plaie, d'autres éléments peuvent l'influencer. La corrélation entre les deux n'est pas démontrée. Ainsi, cette étude ne permet pas d'établir l'effet des pansements de la gamme Cutimed Sorbact^{MC} sur la guérison des plaies.

La publication de Kleintjes présente les résultats d'une étude réalisée chez 13 patients souffrant de brûlures de deuxième ou de troisième degrés. Elle a pour objectif de comparer l'efficacité des pansements Cutimed Sorbact^{MC} à celle des pansements Acticoat^{MC} et Silverlon^{MC}. Les patients étaient sélectionnés de façon à ce que les trois pansements puissent être utilisés simultanément au même moment et sur une même zone de brûlure présentant le même degré de profondeur. Une brûlure sélectionnée était couverte par les trois pansements placés l'un à côté de l'autre, le pansement Cutimed Sorbact^{MC} étant entre les deux pansements à l'argent. Des prélèvements ont été effectués selon un protocole établi. Les paramètres évalués étaient l'apparence du lit de la plaie, la présence de tissus nécrosés ou de pus, la suspicion d'un biofilm, la présence de tissus de granulation, l'épithélialisation, l'aspect et la couleur. Toutefois, cet essai comporte de nombreuses limites. La méthodologie générale et la durée de traitement ne sont pas clairement spécifiées. Les résultats ne sont pas présentés selon les paramètres d'évaluation préétablis. Ainsi, bien que les résultats de cette étude laissent croire que les pansements de la gamme Cutimed Sorbact^{MC} procurent des bénéfices d'une ampleur semblable à celle des deux pansements à l'argent, les conclusions ne peuvent pas être retenues.

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

En somme, bien que l'activité antimicrobienne des pansements Cutimed Sorbact^{MC} soit au moins semblable à celle des pansements de la gamme Aquacel Ag^{MC}, les données soumises sont jugées insuffisantes pour évaluer adéquatement les bénéfices cliniques des pansements Cutimed Sorbact^{MC} par rapport à leurs comparateurs. En effet, il est essentiel d'avoir des données comparatives permettant d'évaluer l'efficacité des pansements Cutimed Sorbact^{MC} en termes de guérison de brûlures ou de plaies avec colonisation critique par rapport à des pansements inscrits sur les listes des médicaments pour ces usages.

En ce qui concerne les pansements Cutimed Siltec^{MC}, leur valeur thérapeutique a déjà été reconnue. Toutefois, étant donné que la démonstration des bénéfices cliniques des pansements de la gamme Cutimed Sorbact^{MC} est insuffisante, la pertinence d'associer la mousse Siltec^{MC} avec la technologie Sorbact^{MC} ne peut pas être reconnue.

CONCLUSION

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont d'avis que les pansements des gammes Cutimed Sorbact^{MC} et Cutimed Siltec Sorbact^{MC} ne satisfont pas au critère de la valeur thérapeutique. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- L'activité antimicrobienne des pansements Cutimed Sorbact^{MC} est au moins semblable à celle des pansements de la gamme Aquacel Ag^{MC}. Cependant, la corrélation entre la réduction de la charge bactérienne et la guérison d'une plaie n'est pas démontrée.
- Les données soumises sont jugées insuffisantes pour évaluer adéquatement les bénéfices cliniques procurés par les pansements Cutimed Sorbact^{MC} par rapport à ses comparateurs. Des données comparatives permettant d'évaluer l'efficacité des pansements Cutimed Sorbact^{MC} en termes de guérison de brûlures ou de plaies avec colonisation critique par rapport à des pansements déjà inscrits sur les listes des médicaments sont jugées essentielles.
- La pertinence d'associer la mousse Siltec^{MC} avec la technologie Sorbact^{MC} ne peut pas être reconnue étant donné la démonstration insuffisante des bénéfices cliniques des pansements de la gamme Cutimed Sorbact^{MC}.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Kleintjes W, Schoeman D, Collier L. A random prospective pilot study of Sorbact versus Acticoat versus Silverlon for the treatment of burn wounds in a South African adult burns unit. Wound Healing Southern Africa 2015;8(1):43-52.
- Mosti G, Magliaro A, Mattaliano V et coll. Comparative study of two antimicrobial dressings in infected leg ulcers: a pilot study. J Wound Care. 2015;24(3):121-7.

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).

INADINE^{MC} – Traitement des plaies

JUIN 2016

Marque de commerce : Inadine

Dénomination commune : Pansement antimicrobien – iode

Fabricant : KCI

Forme : Pansement

Teneur : Surface active de moins de 100 cm²

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire les pansements Inadine^{MC} suivants sur les listes des médicaments, car ils ne satisfont pas au critère de la valeur thérapeutique.

- Inadine^{MC} (5 cm x 5 cm – 25 cm²)
- Inadine^{MC} (9,5 cm x 9,5 cm – 90 cm²)

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Inadine^{MC} est un pansement primaire constitué de viscose tissée, imprégnée de povidone iodée dans un véhicule constitué de polyéthylène glycol et d'eau, à la teneur de 10 %. Il est indiqué pour le traitement des lésions ulcérées et peut être utilisé pour empêcher et maîtriser l'infection des brûlures mineures, ainsi que des blessures avec perte de substance cutanée légère. Le pansement a une action préventive de longue durée contre le risque d'infection provoqué par les bactéries, les protozoaires et les champignons. Dans le cas de plaies fortement infectées, il peut aussi être utilisé en combinaison avec des antibiotiques systémiques. Actuellement, un autre pansement antimicrobien à base d'iode (Iodosorb^{MC}) est inscrit à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments pour le traitement de plaies chroniques graves ou de brûlures graves avec colonisation critique. Il s'agit de la quatrième évaluation des pansements Inadine^{MC} par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Février 2010, [Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique](#)
octobre 2010 et
2011

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors des précédentes évaluations, l'efficacité des pansements Inadine^{MC} quant à la réduction de la charge bactérienne a été démontrée, mais sa valeur thérapeutique n'a pas été reconnue. En effet, les données soumises ne permettaient pas d'évaluer l'efficacité clinique des pansements Inadine^{MC} comme antimicrobien topique pour la guérison de plaies chroniques. Bien que la réduction de la charge bactérienne constitue un facteur propice à la guérison d'une plaie, d'autres éléments peuvent l'influencer. La corrélation entre les deux n'est pas démontrée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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, seules des études *in vitro* et des rapports de cas s'ajoutent à l'évaluation de la valeur thérapeutique. Ainsi, aucune étude clinique ayant pour objectif de comparer l'efficacité des pansements Inadine^{MC} par rapport à d'autres pansements inscrits sur les listes des médicaments pour la prise en charge de plaies chroniques graves ou de brûlures graves présentant une colonisation critique n'est disponible.

Par conséquent, en l'absence de telles données, les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont d'avis que les pansements Inadine^{MC} ne satisfont toujours pas au critère de la valeur thérapeutique.

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

Note : Des références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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

SILVERCEL^{MC} NON-ADHÉSIF – Traitement des plaies

JUIN 2016

Marque de commerce : Silvercel non-adhésif

Dénomination commune : Pansement antimicrobien – argent

Fabricant : KCI

Formes : Pansement ou mèche

Teneurs : Surface active de moins de 100 cm², de 100 cm² à 200 cm² ou de 30 cm à 90 cm

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique (2,5 cm x 30,5 cm)

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments (5 cm x 5 cm – 25 cm², 11 cm x 11 cm – 121 cm² et 10 cm x 20 cm – 200 cm²)

RECOMMANDATIONS

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire la mèche Silvercel^{MC} non-adhésif (2,5 cm x 30,5 cm) sur les listes des médicaments, car elle ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

De plus, en tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, il recommande au ministre de ne pas inscrire les pansements de la gamme Silvercel^{MC} non-adhésif suivants sur les listes des médicaments.

- Silvercel^{MC} non-adhésif (5 cm x 5 cm – 25 cm²)
- Silvercel^{MC} non-adhésif (11 cm x 11 cm – 121 cm²)
- Silvercel^{MC} non-adhésif (10 cm x 20 cm – 200 cm²)

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Silvercel^{MC} non-adhésif est une gamme de pansements antimicrobiens absorbants, non bordés, composés de fibres gélifiantes et renfermant de l'argent. Leur usage est recommandé pour le traitement des plaies exsudatives présentant des signes de colonisation critique. Il s'agit de la troisième évaluation des pansements et de la mèche Silvercel^{MC} non-adhésif par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Juin 2006	Pansements de la gamme Silvercel ^{MC} : Avis d'inscription aux listes des médicaments Mèche Silvercel ^{MC} : Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique
Juin 2010	Pansements de la gamme Silvercel ^{MC} non-adhésif : Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments Mèche Silvercel ^{MC} : Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – 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).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique des pansements Silvercel^{MC} non-adhésif a déjà été reconnue. Cela était basé sur le fait que la valeur thérapeutique des pansements de la gamme Silvercel^{MC} avait déjà été reconnue et que l'absence de bordure adhésive a été jugée pertinente pour la prise en charge de certaines plaies. Ainsi, l'efficacité des pansements de la gamme Silvercel^{MC} non-adhésif est jugée semblable à celle des pansements Silvercel^{MC}. Toutefois, la pertinence clinique des mèches antimicrobiennes n'est toujours pas établie. Dans les plaies profondes étroites où elles pourraient être employées, la présence d'une colonisation critique est souvent difficile à identifier. Ainsi, hormis la mèche, les pansements Silvercel^{MC} non-adhésif satisfont au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des plaies exsudatives, mais aucun bénéfice clinique additionnel ne leur est reconnu.

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

L'évaluation économique d'un pansement d'une dénomination commune inscrite à la *Liste des médicaments* est réalisée par comparaison de son coût par cm² de surface active avec la moyenne ou la médiane des coûts du groupe de pansements ayant la même teneur. L'évaluation de la justesse des prix par cm² de surface active soumis pour les pansements Silvercel^{MC} non-adhésif est présentée au tableau suivant.

Comparaison des coûts des pansements Silvercel^{MC} non-adhésif et de ceux des pansements antimicrobiens - argent

Surface active	Prix soumis par cm ² de surface active ^a	Prix moyen par cm ² de surface active du groupe de comparateurs ^a	Prix médian par cm ² de surface active du groupe de comparateurs ^a
MOINS DE 100 cm²			
5 cm x 5 cm - 25 cm ²	0,1308 \$	0,1135 \$	0,1134 \$
100 cm² À 200 cm²			
11 cm x 11 cm - 121 cm ²	0,0809 \$	0,0651 \$	0,0645 \$
10 cm x 20 cm - 200 cm ²	0,0818 \$	0,0651 \$	0,0645 \$

a Selon le prix de la *Liste des médicaments* d'octobre 2015 ou celui soumis par le fabricant

Les prix par cm² de surface active soumis pour les pansements Silvercel^{MC} non-adhésif sont supérieurs à la moyenne et à la médiane des prix des pansements antimicrobiens – argent inscrits sur la *Liste des médicaments* d'octobre 2015. Ainsi, les pansements Silvercel^{MC} non-adhésif ne satisfont pas au critère économique et, par conséquent, au critère 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 particulier ne caractérise ce dossier.

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

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS À LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont d'avis de ne pas inscrire les pansements Silvercel^{MC} non-adhésif sur les listes des médicaments. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- La valeur thérapeutique des pansements Silvercel^{MC} non-adhésif a déjà été reconnue.
- La pertinence clinique des mèches antimicrobiennes n'est toujours pas établie.
- Les prix par cm² de surface active des pansements Silvercel^{MC} non-adhésif sont supérieurs à la moyenne et à la médiane des prix des pansements du même groupe.

Les recommandations des membres figurent au début de cet avis et elles constituent la position de l'INESSS.

Note : Des références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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

TIELLE^{MC} NON ADHÉSIF – Traitement des plaies

JUIN 2016

Marque de commerce : Tielle non-adhésif

Dénomination commune : Pansement absorbant – mousse hydrophile seule ou en association

Fabricant : KCI

Forme : Pansement

Teneurs : Surface active de moins de 100 cm² ou de 201 cm² à 500 cm²

Avis d'inscription à la Liste du RGAM - Médicament d'exception et à la Liste Établissements (21 cm x 22 cm – 462 cm²)

Avis de refus d'inscription à la Liste du RGAM - Médicament d'exception et à la Liste Établissements (5 cm x 5 cm – 25 cm²)

RECOMMANDATIONS

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire le pansement Tielle^{MC} non-adhésif (21 cm x 22 cm – 462 cm²) à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* du régime général et sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Les indications reconnues seraient les mêmes que celles des pansements inscrits sous la dénomination commune suivante : Pansement absorbant – mousse hydrophile seule ou en association. Cependant, il recommande au ministre de ne pas inscrire le pansement Tielle^{MC} non-adhésif (5 cm x 5 cm – 25 cm²).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Tielle^{MC} non-adhésif est une gamme de pansements absorbants, non bordés, en mousse hydrophile. Leur usage serait recommandé principalement pour le traitement des plaies faiblement à fortement exsudatives. Il s'agit de la première évaluation de Tielle^{MC} non-adhésif par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Janvier 1997 Pansements de la gamme Tielle^{MC}: [Avis d'inscription aux listes des médicaments](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Aucune étude publiée comparant l'efficacité des pansements Tielle^{MC} non-adhésif à celle des pansements Tielle^{MC} ou d'autres pansements n'a été soumise. Cependant, la valeur thérapeutique des pansements de la gamme Tielle^{MC} a déjà été reconnue. De l'avis des experts, bien que la meilleure capacité d'absorption des pansements Tielle^{MC} non-adhésif ne puisse pas être confirmée, ils pourraient permettre de réduire la fréquence des changements de pansements. Par ailleurs, l'absence de bordure adhésive est pertinente pour la prise en charge de certaines plaies. Il convient toutefois de ne pas repositionner ces pansements en raison du risque de générer des lésions satellites. Ainsi, l'efficacité des pansements de la gamme Tielle^{MC}

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

non-adhésif est jugée au moins semblable à celle des pansements Tielle^{MC}. Les pansements Tielle^{MC} non-adhésif satisfont donc au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des plaies exsudatives, mais aucun bénéfice clinique additionnel ne leur est reconnu.

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

L'évaluation économique d'un pansement d'une dénomination commune inscrite à la *Liste des médicaments* est réalisée par comparaison de son coût par cm² de surface active avec la moyenne ou la médiane des coûts du groupe de pansements ayant la même teneur. L'évaluation de la justesse des prix par cm² de surface active soumis pour les pansements Tielle^{MC} non-adhésif est présentée au tableau suivant.

Comparaison des coûts des pansements Tielle^{MC} non-adhésif et de ceux des pansements absorbants – mousse hydrophile seule ou en association

Surface active	Prix soumis par cm ² de surface active ^a	Prix moyen par cm ² de surface active du groupe de comparateurs ^a	Prix médian par cm ² de surface active du groupe de comparateurs ^a
MOINS DE 100 cm²			
5 cm x 5 cm - 25 cm ²	0,0720 \$	0,0495 \$	0,0575 \$
201 cm² À 500 cm²			
21 cm x 22 cm - 462 cm ²	0,0346 \$	0,0350 \$	0,0384 \$

a Selon le prix de la *Liste des médicaments* d'octobre 2015 ou celui soumis par le fabricant

Le prix par cm² de surface active soumis pour le pansement Tielle^{MC} non-adhésif (5 cm x 5 cm - 25 cm²) est supérieur à la moyenne et à la médiane des prix des pansements absorbants – mousse hydrophile seule ou en association inscrits sur la *Liste des médicaments* d'octobre 2015. Ainsi, ce format de pansement Tielle^{MC} non-adhésif ne satisfait pas au critère économique et, par conséquent, au critère pharmacoéconomique.

Par contre, le prix par cm² de surface active soumis pour le pansement Tielle^{MC} non-adhésif (21 cm x 22 cm - 462 cm²) est inférieur à la moyenne et à la médiane des prix des pansements absorbants – mousse hydrophile seule ou en association inscrits sur la *Liste des médicaments* d'octobre 2015. Ainsi, ce format de pansement Tielle^{MC} non-adhésif satisfait au critère économique et, par conséquent, au critère 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)

Puisque le prix par cm² de surface active du pansement Tielle^{MC} non-adhésif (21 cm x 22 cm - 462 cm²) est inférieur à la moyenne et à la médiane des prix des pansements du même groupe, l'INESSS anticipe de faibles économies au budget de la RAMQ suivant son inscription aux listes.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS À LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont d'avis d'inscrire le pansement Tielle^{MC} non-adhésif (21 cm x 22 cm – 462 cm²) à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* du régime général et sur la *Liste des médicaments – Établissements*, mais pas celui du format de 5 cm x 5 cm – 25 cm². Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 capacité d'absorption et l'efficacité des pansements Tielle^{MC} non-adhésif sont au moins semblables à celles des pansements de la gamme Tielle^{MC} dont la valeur thérapeutique est reconnue.
- Le profil d'innocuité des pansements Tielle^{MC} non-adhésif est acceptable.
- En l'absence de données comparatives, aucun bénéfice clinique additionnel ne leur est reconnu.
- Le prix par cm² de surface active du pansement Tielle^{MC} non-adhésif (5 cm x 5 cm – 25 cm²) est supérieur à la moyenne et à la médiane des prix des pansements du même groupe.
- Le prix par cm² de surface active des pansements Tielle^{MC} non-adhésif (21 cm x 22 cm – 462 cm²) est inférieur à la moyenne et à la médiane des prix des pansements du même groupe.
- Des économies négligeables seraient anticipées suivant l'ajout du pansement Tielle^{MC} non-adhésif (21 cm x 22 cm – 462 cm²) aux listes.

Les recommandations des membres figurent au début de cet avis et elles constituent la position de l'INESSS.

Note : Des références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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

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
Biatain ^{MC} Silicone Ag (15 cm x 15 cm – 110 cm ²)	Coloplast	Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception
Biatain ^{MC} Silicone Ag (17,5 cm x 17,5 cm – 168 cm ²)	Coloplast	Avis d'inscription aux listes des 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).

8 DEMANDE D'EXEMPTION DE L'APPLICATION DE LA MÉTHODE DU PRIX LE PLUS BAS (PPB)

LANTUS^{MC} ET LANTUS SOLOSTAR^{MC} – Diabète

JUIN 2016

Marque de commerce : Lantus et Lantus SoloStar

Dénomination commune : Insuline glargine

Fabricant : SanofiAven

Forme : Solution injectable sous-cutanée

Teneurs : 100 U/ml (3 ml et 10 ml)

Avis de refus d'exemption de l'application de la méthode du prix le plus bas à la Liste du RGAM

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire l'insuline glargine à l'annexe intitulée « Liste des médicaments pour lesquels la méthode du prix le plus bas (PPB) ne s'applique pas » de la *Liste des médicaments* du régime général.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'insuline glargine est un analogue de l'insuline humaine obtenu par recombinaison génétique. C'est une insuline à action prolongée qui est administrée une fois par jour par voie sous-cutanée pour le traitement du diabète de type 1 ou 2. Elle est inscrite sur les listes des médicaments selon certaines conditions.

VOLET ADMINISTRATIF

Puisqu'une demande d'inscription pour un produit biologique ultérieur (PBU) de l'insuline glargine est à l'étude pour la mise à jour des listes de juin 2016 (Basaglar^{MC}), la méthode du PPB est susceptible d'être appliquée à cette dénomination commune. Le fabricant de l'insuline glargine Lantus^{MC} et Lantus SoloStar^{MC} en demande l'exemption et soumet un argumentaire afin de justifier l'ajout de l'insuline glargine à l'annexe intitulée « Liste des médicaments pour lesquels la méthode du prix le plus bas ne s'applique pas » de la *Liste des médicaments*.

ÉVALUATION DE LA DEMANDE

Il importe de rappeler qu'une exemption de la méthode du PPB 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 évalué la demande soumise par le fabricant.

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

Un médicament qui possède l'une des caractéristiques suivantes peut être inscrit à l'annexe intitulée « Liste des médicaments pour lesquels la méthode du prix le plus bas ne s'applique pas » de la *Liste des médicaments* :

- médicament ayant un index thérapeutique étroit;
- médicament dont le début d'action et le taux d'absorption sont cliniquement importants;
- médicament ayant une présentation ou une utilisation particulière.

Dans l'argumentaire soutenant sa demande, le fabricant mentionne que l'insuline glargine

Caractéristiques liées à l'application du PPB

Index thérapeutique étroit et début d'action et taux d'absorption cliniquement importants

Le fabricant invoque que l'insuline glargine

Les experts sont d'avis que les insulines sont des agents à index thérapeutique étroit, et qu'elles ont un début d'action et un taux d'absorption cliniquement importants. Cela est vrai tant pour Lantus^{MC} que pour le PBU de l'insuline glargine (Basaglar^{MC}). Cependant, le profil cinétique, l'efficacité et l'innocuité du PBU de l'insuline glargine étant comparables à ceux de Lantus^{MC},

. En effet, les résultats d'une étude ont démontré que les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du PBU de l'insuline glargine étaient comparables à celles de Lantus^{MC} (Linnebjerg 2015). De plus, les résultats de deux études cliniques, de bonne qualité méthodologique, réalisées chez des adultes atteints de diabète de type 1 et de type 2 (Blevins 2015, Rosenstock 2015) ont démontré un effet semblable des deux produits sur le contrôle glycémique. Le profil d'innocuité, incluant l'incidence d'hypoglycémie, était également comparable.

Présentation particulière

Les insulines sont administrées à l'aide de différents dispositifs et ceux-ci diffèrent en fonction de la marque de commerce de l'insuline choisie. Le fabricant

Bien qu'il existe certaines différences entre les dispositifs, leur fonctionnement est relativement similaire. Dans le cas d'un transfert de Lantus^{MC} à Basaglar^{MC}, l'enseignement du mode d'emploi devra être fait de nouveau si le patient n'est pas familier avec le stylo. Bien que celui-ci ne sera

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

probablement pas exhaustif chez tous les patients en raison de l'utilisation de dispositifs similaires pour les insulines à courtes actions, cela aura tout de même pour effet de mobiliser des ressources. Ainsi, une période de transition entre l'inscription et l'application du PPB serait souhaitable pour assurer la formation des patients et éviter de surcharger les professionnels de la santé.

Immunogénicité

Le fabricant a souligné [REDACTED]

Les experts consultés sont d'avis que [REDACTED] quant au potentiel immunogène entre Basaglar^{MC} et Lantus^{MC} [REDACTED] puisque le profil d'innocuité et d'immunogénicité était similaire entre ces agents lors des études cliniques. De plus, il ne semble pas y avoir de corrélation entre la hausse d'anticorps anti-insuline et les changements dans les taux d'hémoglobine glyquée ou les besoins totaux en insuline (monographie de Lantus^{MC}, 2015).

Suivi clinique des patients / Répercussions sur le système de santé

Le fabricant rappelle que les monographies des différentes insulines mentionnent que « tout changement d'insuline doit être fait avec prudence et seulement sous supervision médicale ». Il souligne [REDACTED]

[REDACTED]. L'INESSS a également reçu des lettres de cliniciens pratiquant auprès de patients diabétiques, citant des arguments identiques à ceux du fabricant.

L'INESSS est sensible aux craintes exprimées par les cliniciens, mais à la suite d'une analyse approfondie, il estime que celles-ci ne sont pas fondées sur des données probantes. Selon les normes établies par Santé Canada, les produits biologiques ultérieurs sont essentiellement des produits biologiques qui sont semblables aux produits biologiques innovants en matière de propriétés physicochimiques, d'activité biologique, de propriétés immunochimiques, de pureté, d'impuretés, de contaminants et de quantité. Sur la base des données comparatives disponibles, rien ne porte à croire qu'un effet thérapeutique différent puisse être anticipé ou que des complications seraient plus fréquentes avec l'usage de Basaglar^{MC}. Les patients actuellement sous traitement d'insuline effectuent un contrôle régulier de leur glycémie en fonction du type de diabète et sont pour la plupart suivis par une équipe multidisciplinaire. À la suite d'un changement de l'insuline glargine novatrice au PBU de celle-ci, il est attendu que les patients, de concert avec leurs professionnels de la santé, continuent ce même contrôle glycémique, ce qui est rassurant.

Usage pédiatrique

Le fabricant rapporte que [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).

[REDACTED]

L'élargissement de l'indication pédiatrique à Basaglar^{MC} est fondé sur la démonstration d'une similarité entre celui-ci et Lantus^{MC} sur le plan de la qualité du produit, du mécanisme d'action, du profil d'innocuité ainsi que sur l'expérience clinique avec le produit de référence. La similarité de la pathophysiologie du diabète de type 1 chez l'enfant avec celle de l'adulte a également été prise en compte. L'INESSS a procédé à l'évaluation des arguments scientifiques qui appuient l'extrapolation et il juge qu'ils sont suffisamment robustes pour soutenir l'indication pour le traitement des enfants atteints du diabète de type 1.

CONCLUSION

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent de ne pas inscrire l'insuline glargine à l'annexe intitulée « Liste des médicaments pour lesquels la méthode du prix le plus bas ne s'applique pas » de la *Liste des médicaments* du régime général. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- Le profil cinétique, l'efficacité et l'innocuité du PBU de l'insuline glargine sont comparables à ceux de Lantus^{MC}. Ainsi, rien ne porte à croire qu'un effet thérapeutique différent puisse être anticipé ou que des complications seraient plus fréquentes avec l'usage de Basaglar^{MC}.
- Le fonctionnement des différents dispositifs est relativement similaire. Par contre, un enseignement devra être prodigué aux patients qui transféreront de Lantus^{MC} à Basaglar^{MC} et pour qui le stylo n'est pas familier. Cet enseignement pourrait surcharger dans une certaine mesure les professionnels de la santé de façon transitoire.
- [REDACTED] le profil d'innocuité et d'immunogénicité était similaire entre ces agents lors des études cliniques.
- Les fondements scientifiques qui appuient l'extrapolation de l'indication pour le traitement des enfants atteints du diabète de type 1 au PBU de l'insuline glargine sont suffisamment robustes.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Blevins TC, Dahl D, Rosenstock J, Ilag LL, et coll. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus®) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT 1 study. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(8):726-33.
- Linnebjerg H, Lam EC, Seger ME, et coll. Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LY2963016 Insulin Glargine and EU- and US-Approved Versions of Lantus Insulin Glargine in Healthy Subjects: Three Randomized Euglycemic Clamp Studies. *Diabetes Care* 2015;38(12):2226-33.
- Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A, et coll. Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). *Diabetes Obes Metab* 2015;17(8):734-41.
- **Monographie de produit de Lantus^{MC}**. Sanofi-Aventis Canada Inc. Laval; juillet 2015.
- **Santé Canada**. Lignes directrices à l'intention des promoteurs : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux produits biologiques ultérieurs (PBU). Émis en mars 2010. 20 p. [En Ligne. Page consultée le 16 octobre 2015] www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/brgtherap/applic-demande/guides/seb-pbu/seb-pbu-2010-fra.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).

NUTROPIN AQ PEN^{MC} ET NUTROPIN AQ NUSPIN^{MC} – Toutes indications

JUIN 2016

Marque de commerce : Nutropin AQ Pen, Nutropin AQ NuSpin 5, Nutropin AQ NuSpin 10 et Nutropin AQ NuSpin 20

Dénomination commune : Somatotrophine

Fabricant : Roche

Forme : Solution injectable

Teneurs : 5 mg, 10 mg et 20 mg

Avis de refus d'exemption de l'application de la méthode du prix le plus bas à la Liste du RGAM

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire la somatotrophine à l'annexe intitulée « Liste des médicaments pour lesquels la méthode du prix le plus bas (PPB) ne s'applique pas » de la *Liste des médicaments* du régime général.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La somatotrophine est un homologue synthétique de l'hormone de croissance humaine. Nutropin AQ Pen^{MC} est un stylo réutilisable contenant de la somatotrophine pour injection sous-cutanée alors que Nutropin AQ NuSpin^{MC} est un stylo prérempli jetable. Ces deux marques de commerce sont indiquées chez les enfants présentant un retard de croissance dû à une sécrétion insuffisante en hormone de croissance endogène, à une insuffisance rénale chronique ou au syndrome de Turner, de même que chez les adultes ayant un déficit en hormone de croissance. Ils sont inscrits sur les listes des médicaments à certaines conditions. D'autres somatotrophines sont également inscrites à la section des médicaments d'exception, notamment Humatrope^{MC}, Omnitrope^{MC} et Saizen^{MC}.

VOLET ADMINISTRATIF

La méthode du prix le plus bas (PPB) est applicable pour les somatotrophines inscrites aux listes ayant les mêmes dénominations communes, formes et teneurs. Cela signifie que le prix le moins élevé de ces produits sera remboursé quelle que soit la marque de commerce du produit reçu. Le fabricant de Nutropin AQ Pen^{MC} et Nutropin AQ NuSpin^{MC} demande que ces produits soient exemptés de l'application de la méthode du PPB. Dans sa demande, il soumet un argumentaire appuyé par des données publiées afin de justifier l'ajout de la somatotrophine à l'annexe intitulée « Liste des médicaments pour lesquels la méthode du prix le plus bas ne s'applique pas » de la *Liste des médicaments*.

ÉVALUATION DE LA DEMANDE

Il importe de rappeler qu'une exemption de la méthode du PPB 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

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

mêmes bénéfiques pour les patients. C'est donc dans cette optique que l'INESSS a évalué la demande soumise par le fabricant.

Les somatotrophines sont administrées principalement à l'aide de stylos préremplis ou réutilisables qui diffèrent selon la marque de commerce. Le fabricant mentionne que l'application du PPB pourrait amener les patients recevant Nutropin^{MC} à devoir changer de dispositif. Selon lui, ce transfert pourrait engendrer des problèmes d'observance au traitement ainsi que certains problèmes d'ordre pratique.

Observance au traitement

Afin de montrer l'effet d'un changement de dispositif d'administration sur l'observance, le fabricant a fourni les études de Kapoor (2008) et d'Oyarzabal (1998).

La publication de Kapoor présente les résultats d'une étude rétrospective observationnelle effectuée au Royaume-Uni ayant pour but d'examiner l'observance aux hormones de croissance chez 75 enfants. Des médecins de famille ont rempli un questionnaire leur demandant le nombre d'ordonnances d'hormone de croissance émises ainsi que le nombre de doses ou de fioles/cartouches reçues par les patients durant une même période de temps. Des calculs ont été effectués afin de déterminer la concordance entre ces deux données. Les résultats montrent que 39 % des enfants ont omis plus d'une injection par semaine et que 23 % d'entre eux en ont omise plus de 2. La capacité du patient à choisir lui-même le dispositif d'administration est citée parmi les facteurs favorisant l'observance, mais le type de dispositif n'a pas été rapporté comme ayant une influence sur celle-ci.

La publication d'Oyarzabal présente les résultats d'un sondage effectué en 1995 en Espagne auprès de 473 patients ayant reçu au moins 6 mois de traitement d'hormone de croissance. Ce sondage, rempli par des infirmières, visait à évaluer l'observance aux hormones de croissance, de même que les facteurs influençant celle-ci. L'observance était évaluée en fonction du pourcentage de doses oubliées et catégorisée d'excellente (0 %), bonne (< 5 %), passable (5 % à 10 %) ou médiocre (> 10 %). Les résultats montrent que le niveau d'observance des patients était le suivant : excellent (74 %), bon (20,1 %) et passable (3,4 %). L'observance était meilleure chez les patients qui s'injectaient eux-mêmes le médicament, chez ceux ayant reçu une formation par le personnel hospitalier, de même que chez ceux qui utilisaient un stylo auto-injecteur.

Ces études sont de très faible qualité méthodologique. Elles n'incluent pas de patients nord-américains et elles ont été publiées il y a plusieurs années, particulièrement celle d'Oyarzabal. Plusieurs nouvelles présentations et marques d'hormone de croissance ont été commercialisées depuis, par conséquent les résultats sont peu applicables au contexte actuel. En ce qui concerne la publication d'Oyarzabal, bien que la catégorisation de l'observance soit jugée sévère, l'observance est excellente pour la majorité des patients, peu importe le type de dispositif d'hormone de croissance utilisé. Les données présentées dans ces deux articles ne rapportent pas de différences quant à l'efficacité ou à l'innocuité des diverses marques de commerce de somatotrophine et ne font pas référence aux dispositifs d'administration de Nutropin AQ Pen^{MC} ou de Nutropin AQ NuSpin^{MC}. Pour ces raisons, les conclusions de ces études ne peuvent être retenues.

Enjeux relatifs à la pratique

Le fabricant a soumis la publication de Grimberg (2012) afin de soulever les problèmes d'ordre pratique associés au passage d'une marque d'hormone de croissance à une autre. Celle-ci

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

présente les résultats d'un sondage de 9 questions rempli par 231 membres de la société américaine d'endocrinologie pédiatrique. Le but du sondage est d'évaluer le point de vue des endocrinologues sur les répercussions d'un changement de marque de commerce d'une hormone de croissance à une autre, lorsque celui-ci est requis pour obtenir un remboursement par l'assureur du patient. Les résultats du sondage laissent croire que le passage d'une somatotrophine à une autre entraînerait certaines préoccupations de la part des médecins, notamment en ce qui concerne le risque potentiel d'erreurs de dosage, le possible délai de traitement ou l'apparition d'anxiété pour le patient et sa famille. De plus, le sondage indique qu'un changement de marque nécessite du temps de la part de l'équipe médicale notamment pour faire la formation du nouveau dispositif et remplir les formalités administratives.

Cette étude est de très faible qualité méthodologique. Les résultats reposent sur l'opinion et sur la perception des médecins. L'opinion des patients n'est pas prise en compte et aucune donnée probante n'appuie le résultat du sondage. Par conséquent, les conclusions de cette publication ne peuvent être retenues. Il est toutefois admis qu'un patient commençant un traitement par une somatotrophine, ou un membre de sa famille, doit recevoir un enseignement afin d'être en mesure de maîtriser les différentes fonctionnalités du dispositif d'administration. Ce faisant, l'application de la méthode du PPB pour la somatotrophine pourrait avoir pour effet de mobiliser des ressources, puisque l'enseignement du mode d'emploi devra être fait à nouveau.

Par ailleurs, le fabricant réitère dans son argumentaire la mise en garde aux professionnels de la santé qui apparaît dans la monographie des produits, soit que « tout passage d'une marque d'hormone de croissance à une autre doit être effectué avec prudence, sous surveillance médicale ». Rappelons que la décision de substituer un médicament appartient au pharmacien, en accord avec les lois professionnelles en vigueur au Québec. Lors d'un changement de marque d'hormone de croissance, celui-ci est tenu d'en aviser le patient et d'assurer le suivi pour le maintien des effets thérapeutiques et la survenue des effets indésirables. Selon son jugement professionnel, le pharmacien peut également en aviser le médecin.

CONCLUSION

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent de ne pas inscrire la somatotrophine à l'annexe intitulée « Liste des médicaments pour lesquels la méthode du prix le plus bas ne s'applique pas » de la *Liste des médicaments* du régime général. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- Les publications soumises, de très faible qualité méthodologique, n'ont pas permis de conclure qu'un changement de dispositif d'administration d'hormone de croissance affecterait l'observance.
- Certaines caractéristiques distinguent les dispositifs d'administration des différentes somatotrophines, toutefois l'efficacité et l'innocuité de celles-ci sont semblables peu importe le dispositif utilisé.
- Les données soumises sont jugées insuffisantes pour justifier l'ajout de la somatotrophine à l'annexe intitulée « Liste des médicaments pour lesquels la méthode du prix le plus bas ne s'applique pas ».

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Grimberg A, Feudtner C, Gordon CM.** Consequences of brand switches during the course of pediatric growth hormone treatment. *Endocr Pract* 2012;18(3):307-16.
- **Kapoor RR, Burke SA, Sparrow SE, et coll.** Monitoring of concordance in growth hormone therapy. *Arch Dis Child* 2008;93(2):147-8.

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

- **Oyarzabal M, Aliaga M, Chueca M, et coll.** Multicentre survey on compliance with growth hormone therapy: what can be improved? *Acta Paediatr* 1998;87(4):387-91.

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

Page 1 de 2

Mise à jour des listes des médicaments de juin 2016
Annexe I

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation
KCI	Silvercel non-adhésif (10 cm x 20 cm - 200 cm ²)	pansement antimicrobien - argent	Pans.	100 cm ² à 200 cm ² (surface active)	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments
KCI	Silvercel non-adhésif (11 cm x 11 cm - 121 cm ²)	pansement antimicrobien - argent	Pans.	100 cm ² à 200 cm ² (surface active)	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments
KCI	Silvercel non-adhésif (2,5 cm x 30,5 cm)	pansement antimicrobien - argent	Mèche	30 cm à 90 cm	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
KCI	Silvercel non-adhésif (5 cm x 5 cm - 25 cm ²)	pansement antimicrobien - argent	Pans.	Moins de 100 cm ² (surface active)	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments
KCI	Tielle non-adhésif (21 cm x 22 cm - 462 cm ²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	201 cm à 500 cm ² (surface active)	Avis d'inscription à la Liste du RGAM - Médicament d'exception et à la Liste Établissements
KCI	Tielle non-adhésif (5 cm x 5 cm - 25 cm ²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	Moins de 100 cm ² (surface active)	Avis de refus d'inscription à la Liste du RGAM - Médicament d'exception et à la Liste Établissements
LILLY	Basaglar	insuline glargine	Sol. Inj. S.C.	100 U/mL (3 mL)	Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception
LILLY	Basaglar KwikPen	insuline glargine	Sol. Inj. S.C.	100 U/mL (3 mL)	
LILLY	Trulicity	dulaglutide	Sol. Inj. S.C.	0,75 mg/0,5 mL	
LILLY	Trulicity	dulaglutide	Sol. Inj. S.C.	1,5 mg/0,5 mL	
M.J.	PurAmino A+ Junior	formule nutritive - monomérique avec fer (nourrissons ou enfants)	Pd. Orale Péd.	400 g	Avis d'inscription à la Liste du RGAM - Médicament d'exception
N.NORDISK	Victoza	liraglutide	Sol. Inj. S.C.	6 mg/mL (3 mL)	Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception
NOVARTIS	Entresto	sacubitril/valsartan	Co.	24,3 mg - 25,7 mg	
NOVARTIS	Entresto	sacubitril/valsartan	Co.	48,6 mg - 51,4 mg	
NOVARTIS	Entresto	sacubitril/valsartan	Co.	97,2 mg - 102,8 mg	
NOVARTIS	Jakavi	ruxolitinib (phosphate de)	Co.	10 mg	
NOVARTIS	Jakavi	ruxolitinib (phosphate de)	Co.	15 mg	
NOVARTIS	Jakavi	ruxolitinib (phosphate de)	Co.	20 mg	
NOVARTIS	Jakavi	ruxolitinib (phosphate de)	Co.	5 mg	
NOVARTIS	Lucentis	ranibizumab	Sol. Inj.	10 mg/mL (0,23 mL)	
NOVARTIS	Lucentis	ranibizumab	Sol. Inj. (ser)	10 mg/mL (0,165 mL)	
NOVARTIS	Xolair	omalizumab	Pd. Inj.	150 mg	
ORIMED	Vidextra	cholécalfcérol	Caps.	2 000 UI	Avis d'inscription aux listes des médicaments
ORIMED	Vidextra	cholécalfcérol	Caps.	50 000 UI	Sous étude
OTSUKA CAN	Jinarc	tolvaptan	Co.	45 mg (7 co.) et 15 mg (7 co.)	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
OTSUKA CAN	Jinarc	tolvaptan	Co.	60 mg (7 co.) et 30 mg (7 co.)	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
OTSUKA CAN	Jinarc	tolvaptan	Co.	90 mg (7 co.) et 30 mg (7 co.)	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
PALADIN	Iclusig	ponatinib (chlorhydrate de)	Co.	45 mg	
PALADIN	Plan B	lévonorgestrel	Co.	1,5 mg	
PENDOPHARM	Vibativ	télavancine (chlorhydrate de) (PN + PVA)	Pd. Perf. I.V.	750 mg	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
PENDOPHARM	Vibativ	télavancine (chlorhydrate de) (icPSC)	Pd. Perf. I.V.	750 mg	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
ROCHE	Avastin	bevacizumab	Sol. Perf. I.V.	25 mg/mL	Avis de refus d'exemption de l'application de la méthode du prix le plus bas à la Liste du RGAM
ROCHE	Nutropin AQ NuSpin 10	somatotrophine	Cartouche ou Sty.	10 mg	
ROCHE	Nutropin AQ NuSpin 20	somatotrophine	Cartouche ou Sty	20 mg	
ROCHE	Nutropin AQ NuSpin 5	somatotrophine	Cart. ou Pd.Inj. ou Stylo	5 mg	
ROCHE	Nutropin AQ Pen	somatotrophine	Cartouche ou Sty	10 mg	Avis de refus d'exemption de l'application de la méthode du prix le plus bas à la Liste du RGAM
SANOFI AVEN	Lantus	insuline glargine	Sol. Inj. S.C.	100 U/mL	Avis de refus d'exemption de l'application de la méthode du prix le plus bas à la Liste du RGAM
SANOFI AVEN	Lantus	insuline glargine	Sol. Inj. S.C.	100 U/mL (3 mL)	Avis de refus d'exemption de l'application de la méthode du prix le plus bas à la Liste du RGAM
SANOFI AVEN	Lantus SoloStar	insuline glargine	Sol. Inj. S.C.	100 U/mL (3 mL)	Avis de refus d'exemption de l'application de la méthode du prix le plus bas à la Liste du RGAM
SANOFI AVEN	Toujeo SoloStar	insuline glargine	Sol. Inj. S.C.	300 U/mL (1,5 ml)	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments
SHIRE	Revestive	téduglutide	Pd. Inj. S.C.	5 mg	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
SHIRE HGT	Vpriv	vélaglutérase alfa	Pd. Perf. I.V.	400 U	
THERATECH	Egrifta	tésamoréline (acétate de)	Pd. Inj. S.C.	1 mg	
U.C.B.	Neupro	rotigotine	Timbre cut.	2 mg/24 h	
U.C.B.	Neupro	rotigotine	Timbre cut.	4 mg/24 h	
U.C.B.	Neupro	rotigotine	Timbre cut.	6 mg/24 h	
U.C.B.	Neupro	rotigotine	Timbre cut.	8 mg/24 h	

