

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

POUR LA MISE À JOUR DES LISTES DE MÉDICAMENTS

1^{er} février 2016

Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
30 décembre 2015

TABLE DES MATIÈRES

1	SECTION RÉGULIÈRE DE LA LISTE	6
1.1	RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS	6
	▪ <i>DARIO^{MC} – Mesure de la glycémie</i>	6
	▪ <i>FORA TEST N'GO^{MC} – Mesure de la glycémie</i>	8
	▪ <i>HUMALOG^{MC} KWIKPEN^{MC} – Diabète</i>	10
	▪ <i>HUMULIN^{MC} R KWIKPEN^{MC} – Diabète</i>	13
	▪ <i>SMOFKABIVEN^{MC} ET SMOFKABIVEN^{MC} ELECROLYTE FREE – Alimentation parentérale</i>	15
2	MÉDICAMENTS D'EXCEPTION	21
2.1	RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS D'EXCEPTION	21
	▪ <i>IBAVYR^{MC} – Hépatite C chronique</i>	21
	▪ <i>PEPTAMEN INTENSE HYPERPROTÉINE^{MC} – Formule nutritive</i>	24
	▪ <i>VYVANSE^{MC} – Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H)</i>	28
2.2	RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVELLES INDICATIONS RECONNUES	33
	▪ <i>OMNITROPE^{MC} – Syndrome de Turner et déficit en hormone de croissance</i>	33
2.3	RECOMMANDATION DE MODIFICATION DES INDICATIONS RECONNUES	40
	▪ <i>ANTIDIABÉTIQUES – Diabète de type 2</i>	40
2.4	RECOMMANDATION DE RETRAIT D'UNE INDICATION RECONNUE	47
	▪ <i>GENOTROPIN^{MC} GOQUICK^{MC}, GENOTROPIN^{MC} MINIQUICK^{MC} ET HUMATROPE^{MC} – Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique</i>	47
3	AVIS DE REFUS	49
3.1	RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS – VALEUR THÉRAPEUTIQUE	49
	▪ <i>INVOKANA^{MC} – Diabète de type 2</i>	49
	▪ <i>JINARC^{MC} – Maladie polykystique rénale autosomique dominante</i>	53
	▪ <i>OTEZLA^{MC} – Arthrite psoriasique</i>	58
	▪ <i>TARGIN^{MC} – Douleur et constipation</i>	63
	▪ <i>VITAMIN D₃ - SOFTGEL CAPSULES 25 000 IU^{MC} – Supplément de vitamine D</i>	70
3.2	RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS	73
	▪ <i>ROSIVER^{MC} – Rosacée papulopustuleuse</i>	73
	▪ <i>TOUJEO^{MC} SOLOSTAR^{MC} – Diabète</i>	80
	▪ <i>VITAMIN D₃ - SOFTGEL CAPSULES 2 000 IU^{MC} – Supplément de vitamine D</i>	85
4	AVIS AVEC CONDITIONS	87
	▪ <i>KALYDECO^{MC} – Fibrose kystique</i>	87
	▪ <i>OZURDEX^{MC} – Œdème maculaire diabétique</i>	103
	▪ <i>PHEBURANE^{MC} – Troubles du cycle de l'urée</i>	112
5	AVIS TRANSMIS AU MINISTRE, MAIS DONT LA PUBLICATION EST REPORTÉE EN VERTU DE LA LOI SUR L'INESSS	128
5.1	ÉVALUATION DES INNOVATEURS	128
	▪ <i>CYRAMZA^{MC} – Cancer gastrique ou adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne</i>	128
	▪ <i>DAKLINZA^{MC} – Hépatite C chronique de génotype 3</i>	129
	▪ <i>ICLUSIG^{MC} – Leucémie myéloïde chronique ou leucémie lymphoblastique aigüe à chromosome Philadelphie positif</i>	130
	▪ <i>LATUDA^{MC} – Épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I</i>	131
	▪ <i>STELARA^{MC} – Psoriasis en plaques</i>	132
	▪ <i>XTANDI^{MC} – Cancer de la prostate</i>	133

5.2	ÉVALUATION DE LA PERTINENCE CLINIQUE	134
	ASSOCIATION D'UN AGONISTE BETA 2 A COURTE ACTION ET D'UN ANTICHOLINERGIQUE A COURTE ACTION (BACA – AMCA)	134
	▪ COMBIVENT ^{MC} RESPIMAT ^{MC} – Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)	134
	ANTIMUSCARINIQUES INHALES A LONGUE ACTION (AMLA)	135
	▪ SEEBRI ^{MC} BREEZHALER ^{MC} , SPIRIVA ^{MC} HANDIHALER ^{MC} , SPIRIVA ^{MC} RESPIMAT ^{MC} ET TUDORZA ^{MC} GENUAIR ^{MC} – Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)	135
	AGONISTES BETA 2 A LONGUE ACTION (BALA)	136
	▪ FORADIL ^{MC} AEROLIZER ^{MC} , ONBREZ ^{MC} BREEZHALER ^{MC} , SEREVENT ^{MC} , SEREVENT ^{MC} DISKUS ^{MC} ET SEREVENT ^{MC} DISKHALER ^{MC} – Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)	136
	ASSOCIATIONS D'UN AGONISTE BETA 2 A LONGUE ACTION ET D'UN ANTICHOLINERGIQUE A LONGUE ACTION (BALA – AMLA)	137
	▪ ANORO ^{MC} ELLIPTA ^{MC} , DUAKLIR ^{MC} GENUAIR ^{MC} , INSPIOLTO ^{MC} RESPIMAT ^{MC} ET ULTIBRO ^{MC} BREEZHALER ^{MC} – Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)	137
	ASSOCIATIONS D'UN AGONISTE BETA 2 A LONGUE ACTION ET D'UN CORTICOSTEROÏDE INHALE (BALA – CSI)	138
	▪ ADAIR ^{MC} DISKUS ^{MC} , BREO ^{MC} ELLIPTA ^{MC} ET SYMBICORT ^{MC} TURBUHALER ^{MC} – Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)	138
6	ÉVALUATION DE PANSEMENTS	139
	▪ AQUACEL AG+ EXTRA ^{MC} – Traitement des plaies	139
	▪ CUTICELL CONTACT ^{MC} – Traitement des plaies	143
	▪ 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	145
7	DEMANDE D'EXEMPTION DE L'APPLICATION DE LA MÉTHODE DU PRIX LE PLUS BAS (PPB)	146
	▪ ACTONEL ^{MC} – Toutes indications	146
8	RECOMMANDATION D'INSCRIPTION DE PRODUITS POUR MÉDICAMENT MAGISTRAL	151
	▪ PRODUITS POUR MÉDICAMENT MAGISTRAL	151
9	RECOMMANDATION CONCERNANT LE « PROGRAMME DE GRATUITÉ DES MÉDICAMENTS POUR LA CHIMIOPROPHYLAXIE ET LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE »	152
	▪ PROGRAMME DE GRATUITÉ DES MÉDICAMENTS POUR LA CHIMIOPROPHYLAXIE ET LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE	152

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Président : **Docteur Stéphane P. Ahern**, M.D., M.A., FRCPC, Ph. D.
Interniste-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

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

Membres : **Madame Don-Kéléna Awissi**,
Pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

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, CSSS de Québec-Nord, professeur agrégé, Département de médecine familiale et de médecine d'urgence, Université Laval

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

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

Madame Marie-France Dubois, B.Sc., M. Sc., Ph. D.
Professeure, Département des sciences de la santé communautaire, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

Madame Marie-Andrée Gosselin, M. Éd.
Superviseure de stage, Faculté d'éducation, Université de Sherbrooke, consultante en éducation

Monsieur Bernard Keating, B. Th., M.A., Ph. D.
Professeur titulaire, Faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval, professeur d'éthique, Faculté de pharmacie, Université Laval

Monsieur Jean Lachaine, B. Pharm., Ph. D.
Pharmacien, pharmacoeconomiste, professeur agrégé, Université de Montréal

Docteur Jacques Morin, M.D., M. Sc., FRCPC
Gériatre, Hôpital de l'Enfant-Jésus

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

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, CHUL (CHU de Québec – Université Laval)

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

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} février 2016 :

Anesthésiologie, chirurgie générale oncologique, dermatologie, endocrinologie, gastro-entérologie, génétique médicale, hématologie, inhalothérapie, médecine familiale, médecine interne, néphrologie, nutrition, oncologie médicale, ophtalmologie, pédiatrie, pharmacie, pneumologie, psychiatrie, rhumatologie, sciences infirmières et urologie.

Les avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux portant sur l'inscription, le refus ou le retrait de médicaments pour la *Liste de médicaments* du régime général ainsi que pour la *Liste de médicaments — Établissements*, qui entreront en vigueur le 1^{er} février 2016, apparaissent à l'annexe I. Le présent rapport décrit les principaux dossiers traités pour cette mise à jour des listes de médicaments.

Dossier maintenu à l'étude

La demande de réévaluation pour Ofev^{MC} (nintedanib) est maintenue à l'étude. Il s'agit d'un médicament indiqué pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique.

1 SECTION RÉGULIÈRE DE LA LISTE

1.1 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS

DARIO^{MC} – Mesure de la glycémie

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Dario

Dénomination commune : Réactif quantitatif du glucose dans le sang

Fabricant : Auto.Cont.

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 Dario^{MC} sur la *Liste de médicaments* du régime général.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La bandelette Dario^{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 de 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 Dario^{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 Dario^{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 Dario^{MC} est de 0,66 \$. Celui des autres bandelettes de glycémie déjà inscrites à la *Liste de médicaments* varie de 0,40 \$ à 0,82 \$.

Le coût moyen pondéré de l'ensemble des bandelettes de glycémie inscrites à la *Liste de médicaments*, selon les statistiques de facturation à la RAMQ du 1^{er} août 2014 au 31 juillet 2015, est de 0,72 \$ par bandelette. Le prix par bandelette de Dario^{MC} est inférieur à ce coût moyen pondéré, ainsi l'INESSS est d'avis qu'elle satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

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

Il existe un choix étendu de bandelettes à la *Liste de 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 de l'ajout des bandelettes Dario^{MC} à la *Liste de médicaments*. 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 Dario^{MC} sur la *Liste de médicaments*

Scénario ^a		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	RAMQ	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles			[REDACTED] \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées			[REDACTED] \$
INESSS	RAMQ	-1 405 \$	-2 901 \$	-4 488 \$	-8 794 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles			-6 596 \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées			-10 994 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et 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 du même fabricant a obtenu des parts de marché de beaucoup inférieures à celles prévues par ce dernier.

Ainsi, il est estimé que le budget de la RAMQ pourrait profiter d'économies d'environ 9 000 \$ pour les 3 premières années suivant l'inscription de Dario^{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 Dario^{MC} sur la *Liste de médicaments* du régime général. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- Le système de mesure de la glycémie Dario^{MC} est exact et précis.
- Le prix de la nouvelle bandelette est inférieur au coût moyen pondéré des autres bandelettes de glycémie déjà inscrites à la *Liste de médicaments*.
- Des économies d'environ 9 000 \$ seraient anticipées pour les 3 années suivant l'ajout de Dario^{MC}.

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

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).

FORA TEST N'GO^{MC} – Mesure de la glycémie

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Fora Test N'GO

Dénomination commune : Réactif quantitatif du glucose dans le sang

Fabricant : TaiDoc

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 Fora Test N'GO^{MC} sur la *Liste de médicaments* du régime général.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La bandelette Fora Test N'GO^{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 de médicaments* du régime général. Les divers systèmes d'autosurveillance de la glycémie sont dotés de caractéristiques qui les différencient les uns des autres. Il s'agit de la première évaluation de Fora Test N'GO^{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 Fora Test N'GO^{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 Fora Test N'GO^{MC} est de 0,68 \$. Celui des autres bandelettes de glycémie déjà inscrites à la *Liste de médicaments* varie de 0,40 \$ à 0,82 \$.

Le coût moyen pondéré de l'ensemble des bandelettes de glycémie inscrites à la *Liste de médicaments*, selon les statistiques de facturation à la RAMQ du 1^{er} août 2014 au 31 juillet 2015, est de 0,72 \$ par bandelette. Le prix par bandelette de Fora Test N'GO^{MC} est inférieur à ce coût moyen pondéré, ainsi l'INESSS est d'avis qu'elle 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 de médicaments*; les besoins de santé à cet égard sont donc déjà comblés.

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

Analyse d'impact budgétaire

Dans son analyse d'impact budgétaire, le fabricant suppose que le budget de la RAMQ pourrait profiter d'économies négligeables à la suite de l'inscription de Fora Test N'GO^{MC}. De fait, la petite différence de coût par rapport au coût moyen pondéré de l'ensemble des bandelettes de glycémie inscrites à la *Liste de médicaments* ainsi que les faibles parts de marché prévues de la nouvelle bandelette expliqueraient les économies négligeables envisagées.

L'INESSS est d'accord avec les hypothèses du fabricant. Il anticipe également de faibles économies pour les mêmes raisons que celui-ci.

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 Fora Test N'GO^{MC} sur la *Liste de médicaments* du régime général. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- Le système de mesure de la glycémie Fora Test N'GO^{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 de médicaments*.
- Des économies négligeables seraient anticipées pour les 3 années suivant l'ajout de Fora Test N'GO^{MC}.

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

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

HUMALOG^{MC} KWIKPEN^{MC} – Diabète

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Humalog KwikPen

Dénomination commune : Insuline lispro

Fabricant : Lilly

Forme : Solution injectable sous-cutanée

Teneur : 200 U/ml (3 ml)

Avis d'inscription aux listes de 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 Humalog^{MC} KwikPen^{MC} à une teneur de 200 U/ml sur les listes de médicaments.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Humalog^{MC} KwikPen^{MC} est un stylo injecteur prérempli d'insuline lispro indiquée pour le traitement des patients atteints de diabète sucré ayant besoin d'insuline pour maintenir l'homéostasie de la glycémie. L'insuline lispro à 100 U/ml est actuellement inscrite sur les listes de médicaments en stylo prérempli de 3 ml et en cartouche de 3 ml. Il s'agit de la première évaluation du stylo jetable prérempli Humalog^{MC} KwikPen^{MC} à la teneur de 200 U/ml par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique de l'insuline lispro à une teneur de 100 U/ml. Il a également reconnu la pertinence du stylo jetable prérempli KwikPen^{MC}. Santé Canada a autorisé la commercialisation de l'insuline lispro à la teneur de 200 U/ml sur la base d'une étude de bioéquivalence en comparaison avec celle à 100 U/ml. Les résultats de cette étude démontrent que leurs profils pharmacocinétique et pharmacodynamique sont comparables.

L'usage du stylo KwikPen^{MC} dont l'insuline est concentrée à 200 U/ml constitue un avantage chez les patients qui ont besoin de doses élevées d'insuline lispro. En effet, pour la même dose à injecter par la voie sous-cutanée, l'utilisation de l'insuline lispro à 200 U/ml implique un volume à injecter plus faible que celui avec l'insuline lispro à 100 U/ml. Toutefois, il existe des risques pouvant découler de l'utilisation de cette nouvelle concentration, dont un risque de surdosage en raison d'une erreur médicamenteuse liée à la concentration. Le fabricant a mis en place des mesures afin de diminuer ces risques. À la lumière des éléments analysés, l'INESSS est d'avis que l'insuline lispro à la concentration de 200 U/ml est pertinente pour cette clientèle et en reconnaît la valeur thérapeutique.

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

Le prix d'un stylo prérempli de 3 ml d'insuline lispro à une teneur de 200 U/ml est de 20,58 \$. Son coût par unité d'insuline est le même que celui des stylos préremplis de 3 ml et des

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

cartouches de 3 ml d'insuline lispro, tous deux à une teneur de 100 U/ml. En conséquence, le produit étudié satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

L'INESSS est conscient des répercussions de tels dispositifs jetables sur l'environnement. Pour cette raison, il souhaite que ces stylos soient utilisés à bon escient. En effet, l'utilisation de cartouches et d'un stylo durable est un meilleur choix pour l'environnement, mais les stylos d'insuline jetables constituent une option pertinente pour les personnes ayant un problème de vision ou de dextérité.

Analyse d'impact budgétaire

L'impact budgétaire présenté par le fabricant est basé sur des données de facturation et repose sur différentes hypothèses internes de demandes de remboursement. Une augmentation annuelle du volume d'insuline à action rapide de ■ % serait prévue pour les 3 prochaines années. Le fabricant estime que les ordonnances d'Humalog^{MC} KwikPen^{MC} à la teneur de 200 U/ml proviendraient des ■

Le nouveau produit prendrait des parts de marché de ■ %, ■ % et ■ % au cours de chacune des 3 prochaines années.

Impact budgétaire net de l'inscription d'Humalog^{MC} KwikPen^{MC} 200 U/ml à la Liste de médicaments

Scénario ^a		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles			■ \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées			■ \$
INESSS	RAMQ	2 356 \$	2 721 \$	3 165 \$	8 242 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			0 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			41 211 \$

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

L'INESSS accepte la majorité des hypothèses du fabricant. Toutefois, il considère que le produit prendrait également des parts de marché, dans un très faible pourcentage, aux autres cartouches et stylos d'insuline à action rapide (NovoRapid^{MC} Penfill^{MC}, NovoRapid^{MC} FlexTouch^{MC}, Apidra^{MC} et Apidra^{MC} Solostar^{MC}). Ces derniers sont légèrement moins coûteux qu'Humalog^{MC} KwikPen^{MC}. Ainsi, des coûts additionnels d'environ 8 000 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les 3 premières années suivant l'inscription d'Humalog^{MC} KwikPen^{MC} à la teneur de 200 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 l'inscription d'Humalog^{MC} KwikPen^{MC} à une teneur de 200 U/ml sur les listes de médicaments. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- La valeur thérapeutique d'Humalog^{MC} à une teneur de 100 U/ml et la pertinence du stylo KwikPen^{MC} sont reconnues.
- La bioéquivalence entre l'insuline lispro à une teneur de 200 U/ml et l'insuline lispro à une teneur de 100 U/ml est établie.

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

- La teneur de 200 U/ml est pertinente chez les patients qui ont besoin de doses élevées d'insuline lispro.
- Son coût par unité d'insuline est le même que celui des autres produits d'insuline lispro à une teneur de 100 U/ml.
- L'impact budgétaire net de son inscription serait d'environ 8 000 \$ sur le budget de la RAMQ pour les 3 premières années.

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

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Santé Canada.** Humalog (insuline lispro) KwikPen à 200 unités/mL – Informations concernant l'utilisation correcte afin de minimiser les erreurs de médication. Avis. RA-54974. 14 septembre 2015. Disponible à: <http://www.canadiensensante.qc.ca>.

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

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

HUMULIN^{MC} R KWIKPEN^{MC} – Diabète

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Humulin R KwikPen

Dénomination commune : Insuline zinc cristalline bio-synthétique de séquence humaine

Fabricant : Lilly

Forme : Solution injectable sous-cutanée

Teneur : 100 U/ml (3 ml)

Avis d'inscription aux listes de 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 Humulin^{MC} R KwikPen^{MC} sur les listes de médicaments.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Humulin^{MC} R KwikPen^{MC} est un stylo injecteur prérempli d'insuline zinc cristalline bio-synthétique de séquence humaine indiquée « dans le traitement des diabétiques insulino-dépendants ». Humulin^{MC} R est actuellement inscrit sur les listes de médicaments en cartouche de 3 ml et en fiole de 10 ml. Novolin^{MC} ge Toronto Penfill^{MC}, une autre insuline bio-synthétique, est également inscrite. Il s'agit de la première évaluation du stylo jetable prérempli Humulin^{MC} R KwikPen^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique d'Humulin^{MC} R à une teneur de 100 U/ml. Il a également reconnu la pertinence du stylo jetable prérempli KwikPen^{MC} lorsqu'il a évalué les produits Humalog^{MC} KwikPen^{MC} et Humalog^{MC} Mix25 KwikPen^{MC}. Le stylo KwikPen^{MC} a l'avantage d'être prérempli, prêt à être utilisé et jetable. Ceci est un avantage particulièrement chez les personnes ayant des troubles visuels ou de dextérité. Il peut également être utile chez les enfants. Dans ces circonstances, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique d'Humulin^{MC} R KwikPen^{MC}.

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

Le prix d'un stylo prérempli de 3 ml d'Humulin^{MC} R KwikPen^{MC} à une teneur de 100 U/ml est de 7,10 \$. Son coût par unité d'insuline est le même que celui des cartouches d'Humulin^{MC} R de 3 ml à la même teneur et il est moins élevé que celui de Novolin^{MC} ge Toronto Penfill^{MC}. En conséquence, le produit étudié satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

L'INESSS est conscient des répercussions de tels dispositifs jetables sur l'environnement. Pour cette raison, il souhaite que ces stylos soient utilisés à bon escient. En effet, l'utilisation de cartouches et d'un stylo durable est un meilleur choix pour l'environnement, mais les stylos

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

d'insuline jetables constituent une option pertinente pour les personnes ayant un problème de vision ou de dextérité.

Analyse d'impact budgétaire

L'impact budgétaire présenté par le fabricant est basé sur des données de facturation et des prévisions internes de demandes de remboursement. Le fabricant prévoit une diminution annuelle du volume d'insuline à courte durée d'action de ■ %, ■ % et ■ % pour les 3 prochaines années. Il estime que le nombre d'ordonnances d'Humulin^{MC} R KwikPen^{MC} proviendrait ■, et ce, dans des proportions de ■ %, ■ % et ■ % pour chacune des 3 prochaines années.

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

Scénario ^a		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles			■ \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées			■ \$
INESSS	RAMQ	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$
	Analyse de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées			-1 874 \$

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

L'INESSS considère que les parts de marché prévues par le fabricant sont optimistes. Cependant, comme le coût par unité d'insuline d'Humulin^{MC} R KwikPen^{MC} est le même que celui d'Humulin^{MC} R, l'impact de son inscription sur le budget de la RAMQ serait neutre. De légères économies seraient possibles si le produit prenait des parts de marché à Novolin^{MC} ge Toronto Penfill^{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 d'Humulin^{MC} R KwikPen^{MC} sur les listes de médicaments. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- La valeur thérapeutique d'Humulin^{MC} R à une teneur de 100 U/ml et la pertinence du stylo KwikPen^{MC} sont reconnues.
- Son coût par unité d'insuline est le même que celui des cartouches d'Humulin^{MC} R de 3 ml à la même teneur et il est moins élevé que celui de Novolin^{MC} ge Toronto Penfill^{MC}.
- L'inscription d'Humulin^{MC} R KwikPen^{MC} aurait un impact neutre sur le budget de la RAMQ.

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

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).

SMOFKABIVEN^{MC} ET SMOFKABIVEN^{MC} ELECROLYTE FREE – Alimentation parentérale
FÉVRIER 2016

Marque de commerce : SmofKabiven
Dénomination commune : Acides aminés/électrolytes/dextrose/lipides
Fabricant : Fresenius
Forme : Émulsion injectable
Teneur : 5,1 % - 0,7 % - 12,7 % - 3,8 %

Marque de commerce : SmofKabiven electrolyte free
Dénomination commune : Acides aminés/dextrose/lipides
Fabricant : Fresenius
Forme : Émulsion injectable
Teneur : 5,1 % - 12,7 % - 3,8 %

Avis d'inscription à la Liste Établissements

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 SmofKabiven^{MC} et SmofKabiven^{MC} Electrolyte Free sur la *Liste de médicaments – Établissements*.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

SmofKabiven^{MC} est une émulsion pour nutrition parentérale contenant des acides aminés, du dextrose, des lipides et des électrolytes, à des concentrations fixes. SmofKabiven^{MC} Electrolyte Free est la formulation sans électrolytes. Ces produits sont disponibles en trois formats (986 ml, 1477 ml et 1970 ml). Il est à noter que les nutriments lipidiques de ces produits sont ceux de Smoflipid^{MC} inscrit sur la *Liste de médicaments – Établissements*. Tous les constituants de ces formulations normalisées sont dans un même sac, mais dans trois compartiments séparés par des sceaux qui requièrent d'être rompus pour mélanger les ingrédients avant utilisation. Ces émulsions dites trois-en-un sont indiquées « pour perfusion intraveineuse dans une veine centrale comme alimentation parentérale des patients adultes pour lesquels une alimentation par voie orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée ». Il existe présentement sur la liste précitée d'autres formulations dont le conditionnement est sur le même principe que celui des produits SmofKabiven^{MC}, mais à deux compartiments seulement. Il s'agit de la gamme deux-en-un des produits Travasol-Dextrose^{MC} avec ou sans électrolytes, offerts en différentes teneurs en acides aminés et en dextrose. En ce qui a trait aux sources de lipides, Smoflipid^{MC} et Travamulsion^{MC} sont les deux seules émulsions figurant sur la liste. Il s'agit de la première évaluation de SmofKabiven^{MC} et SmofKabiven^{MC} Electrolyte Free par l'INESSS.

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'apprécier la valeur thérapeutique de SmofKabiven^{MC} et de SmofKabiven^{MC} Electrolyte Free, l'INESSS a procédé à leur analyse sous deux angles. En premier lieu, il a évalué leur valeur nutritive notamment au regard de la nature et de la teneur de leurs nutriments, puis il s'est penché sur la pertinence de leur conditionnement trois-en-un.

En ce qui a trait à la composition nutritionnelle, précisons que les constituants de SmofKabiven^{MC} et de SmofKabiven^{MC} Electrolyte Free sont semblables à ceux d'autres formulations figurant sur la liste dont la valeur thérapeutique a déjà été reconnue. Tout comme à ces dernières, il est possible d'y ajouter des électrolytes, des vitamines et des oligo-éléments en fonction des besoins du patient. Par ailleurs, sur la base du guide clinique de l'American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) (Boullata 2014), organisme crédible et reconnu, il appert que les teneurs de chaque macronutriment des produits SmofKabiven^{MC} respectent les normes pour garantir la stabilité du mélange et prévenir le risque de précipitation. En effet, la stabilité est optimale lorsque les teneurs en acides aminés, dextrose et lipides égalent ou surpassent 4 %, 10 % et 2 %, respectivement.

Sur le plan de la pertinence du conditionnement trois-en-un, il est moins adapté, tout comme celui deux-en-un, pour les patients dont la condition médicale nécessite que les besoins nutritionnels et électrolytiques soient personnalisés, telles les personnes hémodialysées ou nécessitant des soins intensifs. Dans de pareils cas, une préparation magistrale individualisée est à préconiser. Pour les patients chez qui une préparation normalisée est envisageable, le conditionnement deux-en-un apporte plus de souplesse quand il n'est pas requis de donner des lipides quotidiennement. De plus, Travasol-Dextrose^{MC} est avantagé par sa commercialisation en plusieurs combinaisons de teneurs en acides aminés et en dextrose, alors que les deux produits SmofKabiven^{MC} ne sont disponibles qu'en une seule teneur. Quoiqu'il en soit, même s'il est souvent possible de combler les besoins caloriques des patients avec ces deux types de formulations normalisées, il est fréquemment difficile de répondre à leurs besoins protéiniques complets (Hall 2015).

Les deux types de sacs multicompartimentés requièrent peu de manipulations en pharmacie par rapport aux préparations magistrales qui peuvent contenir plus de 20 ingrédients. Ils réduisent ainsi les risques d'erreurs et de contamination, de même que le temps de préparation. Par ailleurs, les préparations trois-en-un nécessitent un filtre de 1,2 micron comparativement à 0,22 micron pour les formulations deux-en-un. Ceci pourrait diminuer l'élimination de micro-organismes. Or, Boullata mentionne qu'il n'y aurait pas de différence clinique dans les complications infectieuses entre ces deux types de conditionnements, bien que le niveau de preuve soit faible. Néanmoins, Hall rapporte qu'une réduction des infections est observée quand les formulations normalisées sont administrées telles quelles ou en y ajoutant peu d'ingrédients, lorsqu'on les compare aux préparations magistrales.

Besoin de santé

Les besoins de santé en termes d'alimentation parentérale sont présentement comblés avec les formulations inscrites sur la liste. Toutefois, les patients qui s'autoadministrent leurs sacs d'alimentation parentérale à domicile et chez qui l'on voudrait réduire les manipulations et les fournitures nécessaires pourraient particulièrement bénéficier du conditionnement trois-en-un, en autant que l'usage d'une formulation normalisée soit compatible avec les besoins nutritionnels à combler tributaires de leur état 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 reconnaissent unanimement la valeur thérapeutique de SmofKabiven^{MC} et de SmofKabiven^{MC} Electrolyte Free.

Motifs de la position unanime

- Les nutriments des émulsions SmofKabiven^{MC} et SmofKabiven^{MC} Electrolyte Free ont la même valeur nutritive que ceux contenus dans les différents produits pour alimentation parentérale déjà inscrits sur la *Liste de médicaments – Établissements*. De fait, les constituants de leurs macronutriments sont similaires.
- Les teneurs des ingrédients de SmofKabiven^{MC} et SmofKabiven^{MC} Electrolyte Free sont conformes aux normes recommandées par l'ASPEN pour garantir une bonne stabilité.
- Le conditionnement trois-en-un présente des avantages qui s'apparentent à ceux des formulations deux-en-un dont la valeur thérapeutique a déjà été reconnue, telle la réduction des manipulations et des risques de contamination.
- Le risque infectieux est amoindri avec les préparations normalisées comparativement aux préparations magistrales, et ce, si elles sont administrées intégralement ou si peu d'ingrédients y sont ajoutés.
- Bien que les formulations trois-en-un offrent un peu moins de souplesse que les formulations deux-en-un pour combler le plus précisément possible les besoins individuels des patients, elles peuvent être plus conviviales pour l'alimentation parentérale à domicile, en autant que l'usage d'une formulation normalisée soit compatible avec les exigences de leur état de santé.

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

Le prix unitaire de SmofKabiven^{MC} et de SmofKabiven^{MC} Electrolyte Free est de ■ \$, ■ \$ et ■ \$ pour les formats de 985 ml, 1 477 ml et 1 970 ml, respectivement. Il est à noter que le coût par millilitre de tous les formats des produits SmofKabiven^{MC} est similaire.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée comparant SmofKabiven^{MC} et SmofKabiven^{MC} Electrolyte Free à des préparations magistrales équivalentes effectuées en établissements. Selon l'INESSS, ceux qui, actuellement, font majoritairement des préparations magistrales, alors que des préparations normalisées deux-en-un sont déjà inscrites, le font notamment par souci de productivité et pour répondre aux besoins de leur clientèle qui souvent doivent être personnalisés en fonction de l'état de santé du patient. Ainsi, l'INESSS estime qu'il est peu probable que SmofKabiven^{MC} et SmofKabiven^{MC} Electrolyte Free remplacent les préparations magistrales. Ainsi, une comparaison avec les formulations normalisées deux-en-un d'acides aminés et de dextrose, associées à Smoflipid^{MC}, est plus adéquate. Par conséquent, l'analyse pharmacoéconomique du fabricant n'est pas retenue.

L'INESSS a plutôt opté pour une analyse de minimisation des coûts comparant SmofKabiven^{MC} et SmofKabiven^{MC} Electrolyte Free aux produits Travasol-Dextrose^{MC}, avec ou sans électrolytes, associés à Smoflipid^{MC}. Aux fins de la comparaison avec les produits SmofKabiven^{MC}, les sacs de 250 ml de Smoflipid^{MC}, de 1 000 ml de Travasol 4,25 %-Dextrose 10 %^{MC} avec et sans électrolytes et de Travasol 4,25 %-Dextrose 10 %^{MC} sont choisis, en raison de la ressemblance de leurs teneurs et de leur apport calorique. Il s'avère que pour une alimentation parentérale équivalente, l'usage du format de 1 477 ml de SmofKabiven^{MC} ou de SmofKabiven^{MC} Electrolyte

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

Free (■ \$) est moins coûteux que celui d'une formulation deux-en-un de Travasol-Dextrose^{MC} associée à Smoflipid^{MC} (de 58 \$ à 63 \$). Ainsi, les produits étudiés satisfont 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)

Actuellement, deux options s'offrent aux établissements de santé lorsque l'alimentation par voie parentérale est requise. Avant tout, il importe de préciser que chacune d'elles exige que les lipides soient administrés séparément quand ils sont nécessaires. La première option pour combler les besoins nutritionnels protéiniques et glucidiques d'un patient est une préparation magistrale sous hotte stérile, fabriquée manuellement ou à l'aide d'un système de pompe volumétrique automatisée. Celle-ci permet de produire une solution entièrement personnalisée. La deuxième option consiste en l'usage de solutions normalisées deux-en-un. La préférence d'un établissement sera dictée par plusieurs considérations, entre autres, son type de clientèle, le nombre de sacs d'alimentation parentérale requis quotidiennement et ses conséquences sur l'inventaire, l'expertise et le nombre de ressources disponibles pour ce service.

La clientèle des établissements universitaires compte, par rapport à celle des centres régionaux, une proportion plus élevée de patients dont l'état de santé est critique, en plus d'un nombre plus important de patients. Ces facteurs ont une incidence directe sur le volume quotidien de sacs d'alimentation parentérale personnalisée à préparer. Un tel profil de pratique favorise les préparations magistrales automatisées dont l'efficacité est augmentée. Cependant, lorsque les préparations magistrales sont préparées manuellement, parce que le débit de production ne justifie pas un investissement dans l'appareillage pour l'automatisation, Hall rapporte qu'il peut être plus rentable de faire appel à des formulations trois-en-un.

La conception du sac à 3 compartiments des produits SmofKabiven^{MC} permet sa conservation à température ambiante jusqu'à 24 mois, tant que leur contenu n'est pas mélangé. Minimale, celle des sacs de Travasol-Dextrose^{MC} est de 12 mois. Quand l'alimentation parentérale doit être cessée de façon imprévisible, il s'agit d'un avantage contribuant à amoindrir les pertes comparativement aux préparations magistrales qui doivent être administrées généralement dans les 30 heures de leur préparation, si elles sont conservées dans les mêmes conditions. De surcroît, ces dernières sont aussi sources de pertes quand le nombre d'ordonnances à exécuter dans un centre est faible, et ce, en raison de la durée de conservation écourtée des ingrédients utilisés quand leur format a été entamé.

Lorsque le choix penche vers l'usage d'une formulation normalisée, les produits Travasol-Dextrose^{MC}, auxquels on adjoint une émulsion lipidique au besoin, permettent de combler les besoins de la clientèle à qui ils s'adressent avec une certaine flexibilité. Les produits SmofKabiven^{MC} pourraient plaire à certains centres qui souhaiteraient réduire davantage les manipulations et diminuer leur inventaire.

Selon les caractéristiques et les priorités d'un établissement, les sacs trois-en-un peuvent générer des économies en réduisant le temps des employés de la pharmacie et du personnel infirmier consacré à l'alimentation parentérale et le besoin en fournitures requises pour son administration, telles les tubulures et les pompes à perfusion. Des sommes peuvent aussi être épargnées dans la gestion des complications infectieuses. En conclusion, les formulations normalisées et les préparations magistrales peuvent toutes être adéquates pour autant que le critère premier de choix repose sur les besoins du patient en fonction de sa condition médicale.

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

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse basée sur des données hospitalières de l'Alberta de 2013 pour estimer le nombre de solutions d'alimentation parentérale totale préparées au Québec (préparations magistrales). Selon ses estimations, leur nombre serait de ■ en 2015 et leur croissance serait de ■ % par année. Les parts de marché détenues par SmofKabiven^{MC} et SmofKabiven^{MC} Electrolyte Free seraient de ■ %, ■ % et ■ % au cours des 3 premières années suivant leur inscription. Elles proviendraient des ■

Impact budgétaire net de l'inscription de SmofKabiven^{MC} et de SmofKabiven^{MC} Electrolyte Free sur la Liste de médicaments – Établissements

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	Établissements	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles			■ \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées			■ \$
INESSS	Établissements	-68 371 \$	-101 826 \$	-135 944 \$	-303 141 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles			-70 460 \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées			-375 499 \$

L'INESSS retient la majorité des hypothèses du fabricant. Toutefois, il est d'avis que les parts de marché proviendraient des formulations normalisées deux-en-un administrées avec Smoflipid^{MC}. Ainsi, l'inscription de SmofKabiven^{MC} et de SmofKabiven^{MC} Electrolyte Free générerait des économies estimées à 303 000 \$ sur le budget des établissements au cours des 3 prochaines années. Notons que ces économies pourraient être moindres étant donné l'incertitude sur le nombre de formulations normalisées deux-en-un, administrées avec Smoflipid^{MC}, actuellement utilisées dans les établissements.

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

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent unanimement l'ajout de SmofKabiven^{MC} et de SmofKabiven^{MC} Electrolyte Free sur la *Liste de médicaments – Établissements*.

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

Motifs de la position unanime

- Les nutriments des émulsions SmofKabiven^{MC} et SmofKabiven^{MC} Electrolyte Free ont la même valeur nutritive que ceux contenus dans les différents produits pour alimentation parentérale déjà inscrits sur la *Liste de médicaments – Établissements*. De fait, les constituants de leurs macronutriments sont similaires.
- Les teneurs des ingrédients de SmofKabiven^{MC} et SmofKabiven^{MC} Electrolyte Free sont conformes aux normes recommandées par l'ASPEN pour garantir une bonne stabilité.
- Le conditionnement trois-en-un présente des avantages qui s'apparentent à ceux des formulations deux-en-un dont la valeur thérapeutique a déjà été reconnue, telle la réduction des manipulations et des risques de contamination.
- Le risque infectieux est amoindri avec les préparations normalisées comparativement aux préparations magistrales, et ce, si elles sont administrées intégralement ou si peu d'ingrédients y sont ajoutés.
- Bien que les formulations trois-en-un offrent un peu moins de souplesse que les formulations deux-en-un pour combler le plus précisément possible les besoins individuels des patients, elles peuvent être plus conviviales pour l'alimentation parentérale à domicile quand une formulation normalisée leur convient.
- Les formulations trois-en-un peuvent aussi mieux convenir à certains établissements en fonction des considérations propres à leur milieu, entre autres, leur type de clientèle, le nombre de sacs d'alimentation parentérale requis quotidiennement et ses conséquences sur l'inventaire, l'expertise et le nombre de ressources disponibles pour ce service.
- Pour une alimentation parentérale équivalente à celle d'une formulation deux-en-un de Travasol-Dextrose^{MC} associée à Smoflipid^{MC}, SmofKabiven^{MC} et SmofKabiven^{MC} Electrolyte Free sont moins coûteux.
- L'inscription de ces produits générerait des économies estimées à 303 000 \$ sur le budget des établissements au cours des 3 prochaines années.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Boullata JI, Gilbert K, Sacks G et coll.** A.S.P.E.N. clinical guidelines: parenteral nutrition ordering, order review, compounding, labeling, and dispensing. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2014;38(3):334-77.
- **Hall JW.** Safety, cost, and clinical considerations for the use of premixed parenteral nutrition. Nutr Clin Pract 2015;30(3):325-30.

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).

2 MÉDICAMENTS D'EXCEPTION

2.1 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS D'EXCEPTION

IBAVYR^{MC} – Hépatite C chronique

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Ibavyr

Dénomination commune : Ribavirine

Fabricant : Pendopharm

Forme : Comprimé

Teneur : 200 mg

Avis d'inscription aux listes de 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 nouvelle teneur de 200 mg d'Ibavyr^{MC} sur les listes de médicaments, selon les mêmes indications reconnues pour le paiement que les teneurs de 400 mg et 600 mg.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La ribavirine (RBV) est un agent antiviral. Selon Santé Canada, elle est indiquée « en association avec d'autres agents pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes ». Actuellement, les comprimés d'Ibavyr^{MC}, aux teneurs de 400 mg et 600 mg, sont inscrits à la section des médicaments d'exception des listes. Il s'agit de la première évaluation pour la teneur de 200 mg d'Ibavyr^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La reconnaissance de la valeur thérapeutique de la ribavirine repose sur des données d'efficacité et d'innocuité de l'association ribavirine/sofosbuvir provenant d'études cliniques analysées lors de l'évaluation du sofosbuvir en octobre 2014. En ce qui concerne les comprimés d'Ibavyr^{MC}, la valeur thérapeutique du comprimé de 600 mg a été reconnue sur la base de données de bioéquivalence avec la ribavirine utilisée dans les études cliniques réalisées avec l'association ribavirine/sofosbuvir. Pour ce qui est du comprimé de 400 mg, une analyse du processus de fabrication, des données de proportionnalité ainsi qu'un profil de dissolution équivalent au comprimé de 600 mg d'Ibavyr^{MC} ont attesté de sa valeur thérapeutique.

Santé Canada a autorisé la commercialisation de la teneur de 200 mg d'Ibavyr^{MC} sur la base d'une analyse du processus de fabrication et des propriétés chimiques de cette teneur, en comparaison avec la teneur de 600 mg d'Ibavyr^{MC}. Les résultats de cette analyse démontrent la proportionnalité de leurs ingrédients ainsi qu'un profil de dissolution équivalent entre les deux teneurs.

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

Pertinence du comprimé de 200 mg d'Ibavyr^{MC}

Les doses et les durées de traitement recommandées pour la ribavirine doivent être ajustées de façon individuelle en fonction du poids ou des caractéristiques du patient. Selon la monographie, les doses journalières possibles sont 600 mg, 800 mg, 1 000 mg, 1 200 mg et 1 400 mg. La ribavirine doit être administrée en 2 prises par jour. Actuellement, seul le comprimé sécable de 400 mg peut être coupé afin d'obtenir 2 doses de 200 mg. Le comprimé de 600 mg n'est pas sécable.

Certaines posologies justifient l'ajout du comprimé de 200 mg aux listes. En effet, en l'absence des comprimés de 200 mg, il faut parfois fournir 2 teneurs différentes au patient, ce qui peut complexifier son régime posologique et augmenter le risque d'erreurs. Les comprimés de 200 mg permettraient à certains patients d'atteindre la dose requise avec l'utilisation d'une seule teneur. De plus, pour l'obtention de certains dosages, il faut actuellement couper les comprimés sécables de 400 mg. L'ajout sur les listes du comprimé de 200 mg éviterait cette manipulation. Pour ces raisons, la teneur de 200 mg est jugée pertinente.

En conclusion, l'INESSS est d'avis que le comprimé de 200 mg d'Ibavyr^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le prix d'un comprimé de 200 mg d'Ibavyr^{MC} est de 7,25 \$. Son prix par milligramme est de 0,03625 \$, soit le même que celui des comprimés de 400 mg et de 600 mg inscrits aux listes. Ainsi, la nouvelle teneur d'Ibavyr^{MC} satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Analyse d'impact budgétaire

Actuellement, l'utilisation de 2 teneurs différentes est nécessaire pour l'obtention de certaines doses journalières, ce qui, inévitablement, double les services professionnels du pharmacien. Il est estimé que l'inscription de la teneur de 200 mg aux listes pourrait réduire le nombre d'ordonnances servies par le pharmacien. Ainsi, au lieu de combiner un comprimé de 400 mg avec un comprimé de 600 mg, le comprimé de 200 mg pourrait être multiplié afin d'obtenir la dose visée le matin et le soir. L'impact budgétaire net d'Ibavyr^{MC} estimé lors des travaux d'évaluation de Sovaldi^{MC}, d'Harvoni^{MC} et d'Holkira^{MC} Pak pourrait être revu à la baisse suivant l'inscription de la teneur de 200 mg sur les listes de médicaments. Les économies anticipées, d'au plus 10 000 \$ par année, seraient néanmoins négligeables par rapport à l'impact budgétaire net associé à l'ensemble des indications de paiement qui lui sont reconnues.

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'ajout de la nouvelle teneur d'Ibavyr^{MC} aux listes de médicaments. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- La valeur thérapeutique de la ribavirine a déjà été reconnue.
- La commercialisation de la teneur de 200 mg d'Ibavyr^{MC} a été autorisée sur la base d'une analyse du processus de fabrication et des propriétés chimiques de cette teneur, en comparaison avec la teneur de 600 mg.
- La pertinence clinique de la teneur de 200 mg est justifiée.

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

- Le coût par milligramme de la teneur de 200 mg est identique à celui des teneurs de 400 mg et 600 mg inscrites aux listes.
- L'impact budgétaire net serait peu ou pas affecté par l'inscription de la teneur de 200 mg d'Ibavyr^{MC} sur les listes de médicaments.

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

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).

PEPTAMEN INTENSE HYPERPROTÉINÉ^{MC} – Formule nutritive

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Peptamen Intense Hyperprotéiné

Dénomination commune : Formule nutritive - semi-élémentaire hyperprotéinée

Fabricant : Nestlé H.S

Forme : Liquide

Teneurs : 250 ml et 1 l

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 Peptamen Intense Hyperprotéiné^{MC} à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*.

Indication reconnue pour le paiement

- ♦ pour l'alimentation entérale chez les personnes nécessitant des formules nutritives semi-élémentaires comme source de nutrition en présence de malabsorption et dont les besoins nutritionnels en protéines sont accrus de façon importante.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Peptamen Intense Hyperprotéiné^{MC} est une formule nutritive semi-élémentaire complète pour alimentation par sonde. Il contient les mêmes éléments nutritifs que les autres produits de la gamme Peptamen, à la différence qu'il fournit le pourcentage le plus élevé de calories provenant des protéines (37 % ou 92 g/l). Cette nouvelle formulation à 1 kcal/ml est conçue pour répondre aux besoins nutritionnels des personnes nourries par sonde qui ont des besoins protéiniques plus élevés. D'autres formules nutritives semi-élémentaires sont inscrites à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* : Peptamen^{MC}, Peptamen 1.5^{MC}, Peptamen AF^{MC}, Peptamen avec Prebio1^{MC}, Peptamen Junior^{MC}, Peptamen Junior 1.5^{MC} et Vital H.N.^{MC}. Par ailleurs, une formule nutritive strictement composée de protéines entières y figure également (Beneprotein^{MC}). Il s'agit de la première évaluation de Peptamen Intense Hyperprotéiné^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

De l'avis de nutritionnistes consultées, lorsque l'état de santé d'une personne requiert un apport accru en protéines, la formule nutritive Peptamen AF^{MC} à laquelle on associe la poudre de protéines Beneprotein^{MC} est généralement donnée. De fait, Peptamen AF^{MC}, dont 25 % de l'énergie totale provient de protéines hydrolysées, est la formule semi-élémentaire la plus riche en ce macronutriment sur la *Liste de médicaments*, si bien que la quantité de Beneprotein^{MC} à y ajouter pour combler les besoins totaux est moindre qu'avec les autres. Beneprotein^{MC}, le seul complément protéinique sur cette liste, est utilisé même s'il contient des protéines entières qui ne représentent pas un choix optimal quand la condition du patient nécessite des protéines hydrolysées. En pratique clinique, il semble cependant que peu de personnes y soient intolérantes. Une des différences intéressantes entre Peptamen Intense Hyperprotéiné^{MC} et

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

Peptamen AF^{MC} est sa densité calorique de 1 kcal/ml par rapport à 1,2 kcal/ml. Étant moins calorique et plus concentré en protéines (37 %), Peptamen Intense Hyperprotéiné^{MC} peut combler des besoins élevés en protéines, sans avoir à en administrer un volume élevé qui serait susceptible de suralimenter un patient du point de vue énergétique. En diminuant la quantité de formule à donner, il en découle une réduction du débit d'administration et du temps consacré à l'alimentation par sonde pouvant contribuer à améliorer la tolérance. En outre, Peptamen Intense Hyperprotéiné^{MC} conviendrait mieux aux patients contraints à une restriction liquidienne.

Besoin de santé

Plusieurs conditions médicales commandent un apport protéinique considérable, notamment les personnes souffrant, entre autres, d'atrophie musculaire, de plaies ou brûlures importantes, de maladies inflammatoires de l'intestin ou après une chirurgie bariatrique. Parmi ces populations, seules celles ayant un problème de malabsorption devraient recevoir des formules semi-élémentaires hyperprotéinées. De l'avis de nutritionnistes, les personnes nécessitant une formule aussi concentrée en protéines que Peptamen Intense Hyperprotéiné^{MC} sont la plupart du temps hospitalisées. Néanmoins, ces spécialistes estiment que cette formule pourrait être utile pour l'alimentation par sonde à domicile, à court terme, des patients obèses peu après une chirurgie bariatrique causant de la malabsorption. En effet, ils ont des besoins protéiques très élevés pour conserver leur masse maigre, sans trop d'apport calorique afin de faciliter leur perte de poids. Il s'agit là d'un créneau restreint.

Considérant l'ensemble des avantages mentionnés ci-dessus, l'INESSS est d'avis que la valeur thérapeutique de Peptamen Intense Hyperprotéiné^{MC} est démontrée pour l'alimentation par sonde des personnes souffrant de malabsorption et dont les besoins nutritionnels protéiques sont très importants.

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

Le prix de la formule prête à servir Peptamen Intense Hyperprotéiné^{MC} est de 8,24 \$ pour le format de 250 ml et de 32,95 \$ pour celui de 1 l. Quant à celui de Peptamen AF^{MC}, il est de 9,77 \$ pour le format de 250 ml et de 38,08 \$ pour celui de 1 l. Pour augmenter sa teneur protéinique, ce dernier doit être associé avec la poudre Beneprotein^{MC} dont le coût par gramme de protéine est de 0,0787 \$.

L'INESSS a réalisé une comparaison des coûts quotidiens de Peptamen Intense Hyperprotéiné^{MC} et de Peptamen AF^{MC} associé avec Beneprotein^{MC}. Elle a été fondée sur des simulations réalisées à partir des besoins nutritionnels de plusieurs personnes obèses ou souffrant de plaies importantes dont le poids et la taille varient. Ils ont été calculés selon les recommandations de l'American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, organisme crédible et reconnu en la matière. Pour des apports similaires, il appert que l'usage de Peptamen Intense Hyperprotéiné^{MC} est plus coûteux chez certains patients (environ 5 \$ en moyenne), alors qu'il l'est moins pour d'autres (environ 3 \$ en moyenne) par rapport à celui de Peptamen AF^{MC} associé à Beneprotein^{MC}. Considérant que le coût quotidien varie selon plusieurs caractéristiques des patients et que les proportions des usages plus coûteux et moins coûteux de Peptamen Intense Hyperprotéiné^{MC} sont difficilement appréciables, l'INESSS n'est pas en mesure de conclure sur l'efficacité de cette nouvelle formule nutritive.

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

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)

Si la formule nutritive semi-élémentaire est administrée en système ouvert, Beneprotein^{MC} peut être ajouté directement dans le sac de gavage. En revanche, lorsque le système fermé est préféré, il faut diluer chaque portion de 7 g de poudre de Beneprotein^{MC} dans 60 ml d'eau. L'administration d'un volume supplémentaire de liquide peut devenir un problème chez les patients assujettis à une restriction liquidienne. Par ailleurs, lorsqu'une quantité importante de Beneprotein^{MC} est requise, celle-ci doit être fractionnée et administrée en trois temps. Ainsi, le gavage en système fermé devra être interrompu deux fois, le temps de pouvoir injecter Beneprotein^{MC} dans la tubulure à l'aide d'une seringue de 60 ml. Les résultats des simulations mentionnées précédemment ont révélé que jusqu'à treize injections, à répartir en trois, peuvent être requises. Dans ces circonstances, les étapes de dilution de la poudre et d'injection sont fastidieuses. Ainsi, elles imposent un fardeau accru à la personne soignée à domicile, ou à ses aidants naturels.

De l'avis de nutritionnistes consultées, l'usage d'une formule nutritive semi-élémentaire, suffisamment riche en protéines pour combler à elle seule des besoins accrus en ce nutriment, aurait l'avantage d'améliorer l'observance au régime nutritionnel. Dans les faits, les données de facturation à la RAMQ de ce type de formules révèlent que le système fermé (format de 1 l) est choisi pour plus de 80 % des patients. Les inconvénients décrits ci-dessus sont donc susceptibles d'affecter les personnes ayant des besoins importants en protéines.

Compte tenu de la simplification des manipulations pouvant influencer favorablement l'observance au régime nutritionnel et de la non-nécessité des fournitures additionnelles pour l'administration séparée de protéines, associées à Peptamen Intense Hyperprotéiné^{MC}, l'INESSS estime que ces avantages sont suffisamment notables pour justifier son coût plus élevé par rapport à celui de l'usage de Peptamen AF^{MC} en système fermé combiné à Beneprotein^{MC}.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire basée sur les ventes aux grossistes de [REDACTED] pour l'année 2014. Cette analyse n'est pas retenue car le coût de Beneprotein^{MC} n'est pas pris en compte dans ses calculs. De plus, l'INESSS a considéré uniquement les patients qui reçoivent Peptamen AF^{MC} en concomitance avec Beneprotein^{MC}. Selon les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} août 2014 au 31 juillet 2015, 5 patients seulement ont reçu cette association. L'impact budgétaire net de l'inscription de Peptamen Intense Hyperprotéiné^{MC} serait négligeable.

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 Peptamen Intense Hyperprotéiné^{MC} à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- La nature des éléments nutritifs de Peptamen Intense Hyperprotéiné^{MC} est la même que celle des autres formules nutritives semi-élémentaires de la gamme Peptamen^{MC} déjà inscrites sur la *Liste de médicaments*.
- Grâce à sa forte teneur en protéines, Peptamen Intense Hyperprotéiné^{MC} permet de répondre aux besoins protéiniques importants de personnes souffrant de malabsorption,

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

sans avoir recours à l'association Peptamen AF^{MC} et Beneprotein^{MC} qui contient des protéines entières moins adaptées pour celles-ci.

- Sa densité calorique et sa teneur élevée en protéines permettent de réduire le risque de suralimentation calorique et le volume de gavage à administrer, tout en fournissant un apport protéinique important. Ces avantages sont appréciables notamment pour alimenter les patients sous restriction liquidienne ou obèses après une chirurgie bariatrique.
- Les besoins nutritionnels sont variables en fonction des caractéristiques des patients. Ainsi, l'usage de Peptamen Intense Hyperprotéiné^{MC} peut être plus coûteux ou moins coûteux que celui de Peptamen AF^{MC} associé à Beneprotein^{MC} lorsqu'ils fournissent des apports calorique et protéinique similaires. Ainsi, l'INESSS n'est pas en mesure de conclure sur l'efficacité de cette nouvelle formule nutritive.
- Les manipulations et le matériel requis pour administrer Peptamen Intense Hyperprotéiné^{MC} sont réduits comparativement à ceux nécessaires pour une alimentation avec Peptamen AF^{MC} et Beneprotein^{MC} surtout en système fermé, ce dernier étant choisi chez plus de 80 % des patients à domicile ayant besoin de formules nutritives semi-élémentaires. Cet allègement est susceptible d'améliorer l'observance du patient à son régime nutritionnel.
- L'impact budgétaire net de son inscription serait négligeable pour la RAMQ.

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

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

VYVANSE^{MC} – Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H)

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Vyvanse

Dénomination commune : Lisdexamfétamine (dimesylate de)

Fabricant : Shire

Forme : Capsule

Teneur : 10 mg

Avis d'inscription aux listes de 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 nouvelle teneur de 10 mg de Vyvanse^{MC} sur les listes de médicaments, selon les mêmes indications reconnues pour le paiement que les teneurs présentement inscrites aux listes.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La lisdexamfétamine est un promédicament dont l'activité résulte principalement de sa biotransformation dans le sang en dextroamphétamine, son métabolite actif, ainsi qu'en L-lysine. Cette biotransformation permettrait une libération continue de la dextroamphétamine sur une période d'au moins 12 heures. La lisdexamfétamine est indiquée « pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH) ». Les teneurs de 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg et 60 mg sont inscrites à la section des médicaments d'exception pour le traitement du TDAH. Il s'agit de la première évaluation des capsules de 10 mg de lisdexamfétamine par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Santé Canada a approuvé la commercialisation de la teneur de 10 mg sur la base de la proportionnalité de sa formulation à celle des capsules de 30 mg, ainsi que de la comparabilité de leurs profils de dissolution respectifs.

Pertinence de la teneur

Pour justifier la pertinence de cette nouvelle teneur, le fabricant invoque que celle-ci permet de faire des ajustements de doses plus graduels et plus flexibles au cours de la période de titration, optimisant ainsi la maîtrise des symptômes, tout en réduisant la survenue d'effets indésirables. L'argument selon lequel la disponibilité de cette nouvelle teneur permettrait d'éviter que les patients aient besoin d'obtenir une nouvelle ordonnance au cours de la période d'ajustement de la dose ou de jeter des capsules non utilisées est également apporté.

La titration de la lisdexamfétamine s'effectue par une augmentation graduelle des doses de 10 mg par semaine. Bien que la lisdexamfétamine soit disponible sous forme de capsules de 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg et 60 mg et que ces teneurs permettent déjà de procéder à la titration par incrément de 10 mg, la teneur de 10 mg offrirait une plus grande flexibilité dans l'ajustement et l'optimisation du 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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).

De l'avis des experts consultés, les capsules de 10 mg permettraient aussi aux jeunes patients chez qui une dose de départ ou une dose de maintien de 20 mg est mal tolérée de combler un besoin. Actuellement, ces patients ou leur famille diluent le contenu des capsules dans un peu de liquide ou d'aliment semi-solide et ingèrent approximativement la quantité voulue selon leur tolérance. La teneur de 10 mg permettrait à ces patients de ne plus avoir à diluer et à diviser leur médicament et d'éviter le gaspillage ainsi que les risques d'erreurs médicamenteuses que cette pratique comporte.

En conclusion, les capsules de 10 mg sont jugées pertinentes d'un point de vue clinique. Ainsi, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de cette teneur de Vyvanse^{MC}.

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

Le prix d'une capsule de 10 mg de lisdexamfétamine est de 2,01 \$. Ce prix est inférieur à celui des autres teneurs présentement inscrites aux listes, qui varie de 2,24 \$ pour une capsule de 20 mg à 3,31 \$ pour une capsule de 60 mg.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée comparant le coût de traitement de la lisdexamfétamine à celui de l'ensemble des stimulants à longue action inscrits aux listes de médicaments est soumise par le fabricant. Cette comparaison et les conclusions qui en découlent ne sont pas retenues par l'INESSS. De fait, l'usage de la teneur de 10 mg invoqué par le fabricant, soit celui de faciliter l'augmentation graduelle des doses de lisdexamfétamine lors de la période de titration, porte à croire que cette teneur sera ajoutée à une autre pour atteindre la dose quotidienne souhaitée. Ainsi, le coût quotidien d'une combinaison de capsules de lisdexamfétamine est comparé à celui d'une capsule unique de lisdexamfétamine.

Comparaison du coût quotidien de différentes posologies de lisdexamfétamine lors de la période de titration (INESSS)

Posologie quotidienne	Coût quotidien utilisant une seule capsule pour atteindre la dose quotidienne souhaitée^a	Coût quotidien utilisant une combinaison de capsules pour atteindre la dose quotidienne souhaitée^a	Différence de coût
30 mg	2,51 \$ (30 mg)	4,25 \$ (10 mg + 20 mg)	1,74 \$
40 mg	2,78 \$ (40 mg)	4,52 \$ (10 mg + 30 mg)	1,74 \$

a Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* de juin 2015 ou le prix soumis par le fabricant. Compte tenu de l'incertitude au regard de l'usage de la teneur de 10 mg pendant la période de titration, ce coût n'inclut pas celui des services professionnels du pharmacien.

Il ressort de cette analyse que le coût quotidien de l'ajout d'une capsule de 10 mg à une autre est plus élevé que celui d'une capsule unique pour le traitement du TDA/H. Ainsi, pour l'usage en ajout à une autre teneur, la lisdexamfétamine ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

L'INESSS s'est toutefois interrogé sur le coût de traitement de l'usage de la teneur de 10 mg chez les patients qui requièrent une dose quotidienne de 10 mg et qui utilisent actuellement la teneur de 20 mg, ce qui entraîne du gaspillage en médicament et un risque d'erreurs médicamenteuses. Pour cet usage, le coût de traitement quotidien est inférieur de 0,23 \$ et donc satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

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

Dans la section de la valeur thérapeutique, il a été souligné que le remboursement de la teneur de 10 mg bénéficierait aux patients qui ne tolèrent pas une dose de départ ou une dose de maintien de 20 mg. La disponibilité de cette nouvelle teneur permettrait à ces patients de cesser la pratique consistant à diluer le contenu de leurs capsules et à consommer environ la moitié du mélange ainsi constitué, qui comporte un risque d'erreurs médicamenteuses.

Il convient de souligner que le TDA/H, non contrôlé ou contrôlé de manière sous-optimale, se traduit par des conséquences majeures et à long terme, tant pour l'individu que pour la société, particulièrement lors des périodes charnières de la vie que constituent l'enfance et l'adolescence, mais également à l'âge adulte (Cussen 2012, Klein 2012, Nigg 2013, Wilens 2011, Mannuzza 2008). En effet, le contrôle adéquat des symptômes du TDA/H est notamment positivement corrélé à :

- l'amélioration des résultats académiques, du statut professionnel, du fonctionnement social et de l'estime de soi;
- la diminution des troubles du comportement antisocial;
- la diminution des problèmes de dépendance;
- la réduction du risque de développer des troubles psychiatriques;
- la réduction du risque de développer des comportements criminels.

D'autres éléments, moins bien documentés mais qui peuvent entraîner des coûts sociaux importants, sont aussi évoqués. Il s'agit des aspects liés :

- au décrochage scolaire, aux perturbations causées à l'école et au retard scolaire des jeunes atteints de TDA/H;
- à l'absentéisme au travail des parents d'enfants souffrant de ce trouble;
- aux conséquences physiques (blessures, accidents, obésité, etc.) pour le patient et son entourage le cas échéant;
- à l'altération de la qualité de vie et aux conséquences psychologiques subies par le patient souffrant de TDA/H et son entourage.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire reposant sur l'historique des demandes de remboursement de la lisdexamfétamine utilisée pour le traitement du TDA/H. La croissance du marché, constituée de l'ensemble des ordonnances standardisées à 30 jours de la lisdexamfétamine, est estimée à ■ % , ■ % et ■ % au cours des trois prochaines années. Au cours de chacune de ces dernières, il est supposé que la teneur de 10 mg irait chercher ■ % , ■ % et ■ % des parts de marché. Celles-ci proviendraient majoritairement ■ dans des proportions ■ .

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

Impact budgétaire net de l'inscription de la teneur de 10 mg de Vyvanse^{MC} à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	\$	\$	\$	\$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles			\$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées			\$
INESSS ^b	RAMQ	39 742 \$	65 872 \$	94 468 \$	200 082 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées ^c			-127 476 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^d			964 384 \$

- a Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,91 \$ et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Les estimations sont effectuées en retenant l'hypothèse que toutes les parts de marché de la teneur de 10 mg proviendraient de celle de 20 mg.
- d Les estimations sont effectuées en retenant l'hypothèse que toutes les parts de marché de la teneur de 10 mg, en ajout à une autre, proviendraient de celles de 30 mg et de 40 mg.

Selon l'INESSS, en raison des usages attendus de la teneur de 10 mg de lisdexamfétamine, les prévisions budgétaires du fabricant ne sont pas jugées adéquates. Cet élément a un effet important sur les estimations. De fait, l'INESSS adhère à certaines de ses hypothèses, mais il a effectué son analyse selon les modifications suivantes :

- Provenance des parts de marché : Elles proviendraient de la teneur de 20 mg de lisdexamfétamine, mais aussi de celles de 30 mg et de 40 mg. Dans ce second cas, la teneur de 10 mg serait administrée en ajout pour obtenir la dose quotidienne souhaitée lors de la période de titration.
- Croissance du marché : Une augmentation annuelle d'environ 19 % est estimée à partir des données de facturation de la RAMQ.

Compte tenu des éléments précédents, il est estimé que l'inscription de la teneur de 10 mg entraînerait des coûts additionnels d'environ 200 000 \$ au budget de la RAMQ au cours des 3 prochaines années. Toutefois, les résultats d'analyses de sensibilité montrent que si l'usage de la teneur de 10 mg en ajout à une autre en période de titration venait à être adopté de façon importante par les prescripteurs, les coûts additionnels au budget de la RAMQ seraient beaucoup plus importants (environ 964 000 \$).

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) souscrivent au fait qu'une amélioration du contrôle des symptômes concoure à une réduction des conséquences négatives individuelles et collectives associées à ce trouble. L'INESSS juge que l'ensemble de ces considérations a un poids suffisant pour pallier l'incertitude soulevée lors de l'évaluation du rapport entre le coût et l'efficacité de la teneur de 10 mg.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS À LA LOI

Les membres du CSEMI recommandent d'inscrire la nouvelle teneur de 10 mg de Vyvanse^{MC} sur les listes de médicaments. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- La teneur de 10 mg offre une plus grande flexibilité dans l'ajustement du traitement par la lisdexamfétamine lors de la période de titration.
- Cette teneur pourrait être utilisée comme dose de départ ou de maintien de jeunes patients ne tolérant pas une teneur de 20 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).

- Le coût de traitement quotidien de la lisdexamfétamine en période de titration est plus élevé avec l'usage d'une capsule de 10 mg en ajout à une autre. Toutefois, lorsqu'une dose de 10 mg par jour est requise, le coût de traitement quotidien est moindre.
- Des coûts additionnels d'environ 200 000 \$ pourraient être engendrés sur le budget de la RAMQ dans les 3 années suivant l'inscription de la nouvelle teneur.
- Le remboursement de cette teneur permettrait aux patients ou à leurs parents de cesser la dilution et la division des capsules de 20 mg et ainsi d'éviter les erreurs médicamenteuses pouvant découler de ce genre de pratique inappropriée.
- Un contrôle adéquat des symptômes du TDA/H concoure à une réduction des conséquences négatives individuelles et collectives possibles associées à ce trouble.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cussen A, Sciberras E, Ukoumunne OC et coll.** Relationship between symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and family functioning: a community-based study. *Eur J Pediatr.* 2012;171(2): 271-80.
- **Klein RG, Mannuzza S, Olazagasti MA et coll.** Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Arch Gen Psychiatry.* 2012; 69(12):1295-303.
- **Mannuzza S, Klein RG, Moulton JL.** Lifetime criminality among boys with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective follow-up study into adulthood using official arrest records. *Psychiatry research.* 2008; 160(3):237-46.
- **Nigg, JT.** Attention-deficit/hyperactivity disorder and adverse health outcomes. *Clinical psychology review.* 2013; 33(2): 215-28.
- **Wilens, TE, Martelon M, Joshi G et coll.** Does ADHD predict substance-use disorders? A 10-year follow-up study of young adults with ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* 2011; 50(6):543-53.

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).

2.2 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVELLES INDICATIONS RECONNUES

OMNITROPE^{MC} – Syndrome de Turner et déficit en hormone de croissance

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Omnitrope

Dénomination commune : Somatotrophine

Fabricant : Sandoz

Forme : Solution injectable

Teneurs : 5 mg et 10 mg

Avis d'ajout d'une indication reconnue aux listes de 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'ajouter des indications reconnues à Omnitrope^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement du déficit en hormone de croissance chez l'adulte et le pour traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner.

Indications reconnues pour le paiement

- ◆ pour le traitement du déficit en hormone de croissance chez les personnes dont la croissance osseuse est terminée s'ils répondent aux critères suivants :
 - somatotrophine sérique ou plasmatique entre 0 et 3 µg/l lors d'une épreuve de stimulation pharmacologique.

Chez les personnes présentant un déficit multiple d'hormones hypophysaires, ainsi que pour confirmer une déficience acquise durant l'enfance ou l'adolescence, une seule épreuve de stimulation pharmacologique est nécessaire. Dans le cas d'un déficit isolé en hormone de croissance, une deuxième épreuve est requise.

Le test recommandé est l'hypoglycémie insulinique; si toutefois ce test est contre-indiqué, le test au glucagon peut lui être substitué.
- si le déficit est acquis à l'âge adulte, il doit être consécutif à une maladie hypophysaire ou hypothalamique ou encore à une chirurgie, à une radiothérapie ou à un traumatisme.
- ◆ pour le traitement du syndrome de Turner :
 - le syndrome doit avoir été démontré par un caryotype compatible avec ce diagnostic (absence complète ou anomalie de structure d'un des chromosomes X). Ce caryotype peut être homogène ou en mosaïque;
 - sont exclues les filles dont l'âge osseux atteint 14 ans;

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

- sont exclues les filles chez qui, en cours de traitement, la vitesse de croissance tombe à un niveau inférieur à 2 cm par an, évaluée lors de deux visites consécutives (à intervalle de trois mois).

Évaluation

AVANT-PROPOS

Selon les dispositions législatives et réglementaires de Santé Canada, Omnitrope^{MC} est un produit biologique ultérieur (PBU), c'est-à-dire un produit biologique dont la structure et la composition moléculaire sont semblables à celles d'un produit biologique novateur, dont le brevet est venu à échéance. La mise en marché d'un PBU vise principalement à réduire le fardeau économique pour le patient ainsi que le tiers payeur, qu'il soit public ou privé.

Les médicaments biologiques sont une classe de médicaments dérivés d'organismes vivants. Contrairement aux médicaments génériques, la structure de ces produits est beaucoup plus complexe et variée. Leur processus d'approbation par les organismes réglementaires diffère donc de celui des médicaments génériques. Des exigences spécifiques aux PBU, basées sur une analyse scientifique rigoureuse, ont été développées. Au Canada, des lignes directrices sont disponibles pour soutenir les fabricants lors d'une demande d'homologation d'un PBU (*Lignes directrices à l'intention des promoteurs : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux produits biologiques ultérieurs (PBU)*, Santé Canada 2010). Selon ces lignes directrices, l'approbation d'un PBU repose en premier lieu sur la démonstration de sa similarité avec le médicament biologique de référence, basée sur un exercice rigoureux de caractérisation des propriétés physicochimiques et de l'activité biologique de la substance. Lorsque la biosimilarité est démontrée de façon satisfaisante, un ensemble de données non cliniques et cliniques comparativement au médicament de référence est analysé pour soutenir les indications cliniques demandées par le fabricant. Les données soumises peuvent être réduites, car l'extrapolation des indications du médicament de référence est possible, selon certains critères. L'extrapolation doit être fondée sur le mécanisme d'action, le mécanisme physiopathologique de la maladie ou des affections en cause, le profil d'innocuité des affections ou des populations respectives et les expériences cliniques liées au médicament biologique de référence. Par ailleurs, Santé Canada exige un suivi de pharmacovigilance plus exhaustif pour les PBU afin de s'assurer de leur innocuité à long terme. Conséquemment, l'INESSS évalue les demandes d'inscription de PBU en tenant compte de ces éléments.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Omnitrope^{MC} est une somatotrophine qui est un homologue synthétique de l'hormone de croissance humaine produite grâce à la technologie de l'ADN recombinant. Le produit de référence qui a servi à son homologation est Genotropin^{MC}. Récemment, Omnitrope^{MC} a obtenu une approbation par Santé Canada pour de nouvelles indications, notamment « pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner chez les filles dont les épiphyses ne sont pas soudées », et cet avis de confirmité a été reçu en fonction du cadre réglementaire sur les PBU appliqué par Santé Canada. Omnitrope^{MC} est actuellement inscrit à la section des médicaments d'exception pour le traitement du retard de croissance dû à une sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance endogène. D'autres somatotrophines indiquées pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner sont inscrites à la section des médicaments d'exception, soit Genotropin^{MC}, Humatrope^{MC}, Nutropin^{MC} et Saizen^{MC}. Il s'agit de la

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

première évaluation d'Omnitrope^{MC} par l'INESSS pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner.

Par ailleurs, lors de l'évaluation d'Omnitrope^{MC} en juin 2010, l'INESSS n'a pas pu reconnaître sa valeur thérapeutique pour le déficit en hormone de croissance en l'absence de données concernant cette indication. Il est à noter que cette recommandation a été formulée au cours des travaux de développement des nouvelles exigences spécifiques aux PBU par divers organismes d'homologation dont Santé Canada. Dans ce contexte, l'INESSS a jugé opportun de réévaluer Omnitrope^{MC} pour le déficit en hormone de croissance chez l'adulte en plus de celle pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique d'Omnitrope^{MC} pour le traitement du déficit en hormone de croissance chez l'adulte et pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner, l'INESSS s'est penché sur les éléments suivants :

- évaluation de la preuve qui soutient la biosimilarité d'Omnitrope^{MC} avec son produit de référence au niveau de la structure moléculaire;
- évaluation des fondements scientifiques qui appuient l'extrapolation des données cliniques pour ces indications;
- appréciation de l'efficacité et de l'innocuité relatives d'Omnitrope^{MC} avec d'autres hormones de croissance.

Dans un premier temps, les données de caractérisation comparatives non publiées évaluées par Santé Canada ont été revues afin de mieux apprécier les différences pouvant exister entre la structure moléculaire d'Omnitrope^{MC} et celle de Génotropin^{MC}. Il est à noter qu'en comparaison avec d'autres médicaments biologiques, la molécule de l'hormone de croissance est relativement simple et bien caractérisée. Une analyse des résultats de plusieurs méthodes visant à étudier la caractérisation physicochimique et l'activité biologique des deux produits confirme la similarité de la structure d'Omnitrope^{MC} avec Génotropin^{MC}. De plus, les études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie réalisées montrent qu'Omnitrope^{MC} est un produit biosimilaire à Génotropin^{MC} et qu'il respecte les critères de bioéquivalence définis par Santé Canada. Les marqueurs biologiques évalués pour décrire l'effet de la somatotropine sont aussi comparables entre les différentes formulations d'Omnitrope^{MC} et de Génotropin^{MC}. Ainsi, la démonstration de la biosimilarité d'Omnitrope^{MC} avec le produit de référence Génotropin^{MC} est jugée satisfaisante.

Dans un deuxième temps, les fondements scientifiques qui appuient l'extrapolation de données cliniques ont été revus. En effet, bien que les études cliniques d'Omnitrope^{MC} soient limitées aux enfants ayant un déficit en hormone de croissance, Santé Canada a accepté l'extrapolation de ces données cliniques à d'autres indications, notamment pour le déficit en hormone de croissance chez les adultes et pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner. L'élargissement des indications s'est fondé sur la démonstration d'une similarité entre Omnitrope^{MC} et Génotropin^{MC} sur le plan de la qualité du produit, du mode d'action, du profil d'innocuité, du schéma posologique ainsi que sur l'expérience clinique avec le produit de référence. La similarité de la pathophysiologie du déficit en hormone de croissance chez l'enfant avec celle de l'adulte ou celle des personnes atteintes du syndrome de Turner a également été prise en compte. L'INESSS a procédé à l'évaluation de ces arguments scientifiques et il juge qu'ils sont suffisamment robustes pour soutenir les indications pour le déficit en hormone de croissance chez les adultes et pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner.

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

Finalement, l'INESSS a procédé à l'appréciation de l'efficacité et de l'innocuité relatives d'Omnitrope^{MC} avec d'autres hormones de croissance. Notons d'abord que lors de l'évaluation de juin 2010, les bénéfices cliniques d'Omnitrope^{MC} ont été reconnus comme étant les mêmes que ceux de Genotropin^{MC}. De plus, la révision de données d'efficacité de Genotropin^{MC} portant sur différentes indications a permis de conclure que ce dernier entraîne un effet sur la croissance d'ampleur semblable à celui des autres somatotrophines. Tout mène donc à croire qu'Omnitrope^{MC} possède une efficacité et une innocuité comparables à celles des autres somatotrophines non seulement lorsqu'il est utilisé chez les personnes présentant un retard de croissance, mais également chez celles ayant une petite taille associée au syndrome de Turner. L'opinion des experts consultés appuie également ce constat. Ceux-ci sont effectivement d'avis que l'expérience clinique acquise avec cette classe de médicaments fait en sorte qu'il n'y a pas lieu de croire qu'Omnitrope^{MC} serait moins efficace que les autres somatotrophines. Ces dernières se distinguent essentiellement par leurs dispositifs d'administration, dont le choix repose sur les préférences des patients. De plus, l'innocuité est jugée comparable pour toutes les somatotrophines. L'INESSS considère donc que les bénéfices cliniques d'Omnitrope^{MC} sont semblables à ceux des autres somatotrophines inscrites, peu importe le dispositif d'administration utilisé.

Besoin de santé

Les hormones de croissance sont disponibles en plusieurs teneurs et présentations notamment sous forme de stylo auto-injecteur et de seringue préremplie. Les patients et leur famille, de concert avec l'équipe médicale, peuvent choisir l'hormone de croissance en fonction du type de dispositif offert et de ses principales caractéristiques notamment la facilité d'utilisation. La gamme élargie d'options s'avère intéressante pour les patients et favorise l'accès à un produit répondant mieux à leurs besoins. Un dispositif bien adapté au patient peut permettre d'accroître l'autonomie dans l'administration de la thérapie et l'observance au traitement. Omnitrope^{MC} apporte tout au plus une option supplémentaire.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription reconnaissent unanimement la valeur thérapeutique d'Omnitrope^{MC} pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner et pour le déficit en hormone de croissance chez l'adulte.

Motifs de la position unanime

- Omnitrope^{MC} a obtenu un avis de conformité selon le cadre réglementaire appliqué par Santé Canada en ce qui concerne les PBU.
- La démonstration de la biosimilarité du PBU Omnitrope^{MC} avec le produit de référence Genotropin^{MC} est satisfaisante.
- L'extrapolation des données cliniques chez les enfants ayant un déficit en hormone de croissance aux deux indications à l'étude est acceptable.
- L'efficacité et l'innocuité d'Omnitrope^{MC} sont semblables à celles des autres somatotrophines inscrites aux listes, peu importe le dispositif d'administration utilisé.

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

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

Le prix d'une cartouche d'Omnitrope^{MC} varie de 139,50 \$ à 279 \$ selon la concentration. Son coût par milligramme est de 27,90 \$, ce qui est inférieur ou égal à celui des autres somatotrophines (de 27,90 \$ à 43,50\$).

Du point de vue pharmacoéconomique, sur la base d'une efficacité et d'une innocuité semblables entre les différentes somatotrophines, l'INESSS est en mesure de réaliser une analyse de minimisation des coûts. L'usage d'Omnitrope^{MC} engendre un coût neutre ou une économie par milligramme allant jusqu'à 15,60 \$ selon son comparateur. Pour ces raisons, Omnitrope^{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)

Compte tenu du fait qu'Omnitrope^{MC} a la même dénomination commune, forme et teneurs qu'Humatrope, Nutropin^{MC} AQ Pen, Nutropin^{MC} AQ NuSpin 5, Nutropin^{MC} AQ NuSpin 10 ainsi que Saizen^{MC}, son inscription aux listes implique que la méthode du prix le plus bas (PPB) servira à établir le prix payable des somatotrophines à une teneur de 5 mg et de 10 mg pour trois indications : le retard de croissance, le déficit en hormone de croissance chez l'adulte et la petite taille associée au syndrome de Turner. Ainsi, si une personne souhaite recevoir une somatotrophine, à une teneur de 5 mg ou de 10 mg, dont le prix de vente garanti est supérieur au prix payable, elle devra déboursier un excédent variant d'environ 900 \$ à 4 000 \$ annuellement, selon la posologie utilisée et sa maladie. Cela représente pour le patient un fardeau financier important. Ce regroupement administratif des teneurs de 5 mg et de 10 mg de somatotrophines pourrait toucher environ 60 patients. Il est à noter que les résultats présentés proviennent des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} août 2014 au 31 juillet 2015.

Puisqu'il existe plusieurs types de dispositifs pour l'administration des somatotrophines, un enseignement doit être fourni au patient ou à sa famille à la suite d'une ordonnance de somatotrophine, afin que ceux-ci soient en mesure de maîtriser les différentes fonctionnalités du dispositif, comme la sélection de la dose et les techniques d'injections. Actuellement, cet enseignement est réalisé par l'équipe médicale qui effectue le suivi du patient. Advenant un changement de dispositif, l'enseignement du mode d'emploi devra être fait à nouveau. L'application de la méthode du PPB pour la somatotrophine à une teneur de 5 mg et 10 mg pourrait avoir pour effet de mobiliser des ressources supplémentaires.

Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire du fabricant repose sur des données épidémiologiques afin de quantifier le nombre de personnes touchées par le syndrome de Turner. Il en résulte que ■ personnes en moyenne pourraient recevoir des préparations d'hormones de croissance chaque année pour ce syndrome et que ■ % seraient couvertes par le régime public d'assurance médicaments. Les parts de marché d'Omnitrope^{MC} seraient de ■ %, ■ % et ■ % pour les trois premières années d'inscription. Cela représenterait ■, ■ et ■ patients pour les 3 premières années.

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

Impact budgétaire net de l'ajout d'indications de paiement à Omnitrope^{MC} à la *Liste de médicaments* pour le traitement du déficit en hormone de croissance chez l'adulte et pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées			■ \$
		Pour 3 ans, économies les plus faibles			■ \$
INESSS ^b	RAMQ	-137 220 \$	-151 183 \$	-152 686 \$	-441 089 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées			-629 674 \$
		Pour 3 ans, économies les plus faibles			0 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Elles sont effectuées chez une population atteinte du syndrome de Turner.
- b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

L'INESSS accepte la majorité des hypothèses du fabricant. Toutefois, il considère aussi les éléments suivants :

- La méthode du prix le plus bas est appliquée à tous les produits ayant des teneurs de 5 mg et de 10 mg à la suite du regroupement administratif de ces teneurs.
- La population adulte atteinte de déficit en hormone de croissance est également incluse.

En se basant sur les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} août 2014 au 31 juillet 2015, l'ajout d'indications de paiement à Omnitrope^{MC} pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner et du déficit en hormone de croissance chez l'adulte générerait des économies au budget de la RAMQ estimées à 440 000 \$ pour les 3 prochaines années.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent unanimement l'ajout d'Omnitrope^{MC} à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner et du déficit en hormone de croissance chez l'adulte.

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

Motifs de la position unanime

- Omnitrope^{MC} a obtenu un avis de conformité selon le cadre réglementaire appliqué par Santé Canada en ce qui concerne les PBU.
- La démonstration de la biosimilarité du PBU Omnitrope^{MC} avec le produit de référence Genotropin^{MC} est satisfaisante.
- L'extrapolation des données cliniques chez les enfants avec un déficit en hormone de croissance aux deux autres indications à l'étude est acceptable.
- L'efficacité et l'innocuité d'Omnitrope^{MC} sont semblables à celles des autres somatotrophines, et ce, à un coût égal ou moindre.
- Le regroupement administratif d'Omnitrope^{MC} à teneurs de 5 mg et de 10 mg à l'encadré des somatotrophines de la liste permettra l'application du PPB, ce qui générerait des économies de l'ordre de 440 000 \$ au budget de la RAMQ pour les 3 prochaines années.

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

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **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).

2.3 RECOMMANDATION DE MODIFICATION DES INDICATIONS RECONNUES

ANTIDIABÉTIQUES – Diabète de type 2

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Actos et versions génériques
Dénomination commune : Pioglitazone (chlorhydrate de)
Fabricant : Takeda et autres

Marque de commerce : Amaryl et versions génériques
Dénomination commune : Glimepiride
Fabricant : SanofiAven et autres

Marque de commerce : Avandia
Dénomination commune : Rosiglitazone (maléate de)
Fabricant : GSK

Marque de commerce : Diamicron et Diamicron MR et leurs versions génériques
Dénomination commune : Gliclazide
Fabricant : Servier et autres

Marque de commerce : Forxiga
Dénomination commune : Dapagliflozine
Fabricant : AZC

Marque de commerce : GlucoNorm et versions génériques
Dénomination commune : Répaglinide
Fabricant : N.Nordisk et autres

Marque de commerce : Invokana
Dénomination commune : Canagliflozine
Fabricant : Janss Inc.

Marque de commerce : Januvia
Dénomination commune : Sitagliptine
Fabricant : Merck

Marque de commerce : Janumet et Janumet XR
Dénomination commune : Sitagliptine/metformine (chlorhydrate de)
Fabricant : Merck

Marque de commerce : Jentadueto
Dénomination commune : Linagliptine/metformine (chlorhydrate de)
Fabricant : Bo. Ing.

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

Marque de commerce : Kazano

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

Fabricant : Takeda

Marque de commerce : Komboglyze

Dénomination commune : Saxagliptine/metformine (chlorhydrate de)

Fabricant : B.M.S.

Marque de commerce : Nesina

Dénomination commune : Alogliptine (benzoate d')

Fabricant : Takeda

Marque de commerce : Onglyza

Dénomination commune : Saxagliptine

Fabricant : B.M.S.

Marque de commerce : Trajenta

Dénomination commune : Linagliptine

Fabricant : Bo. Ing.

Marque de commerce : Victoza

Dénomination commune : Liraglutide

Fabricant : N.Nordisk

Avis de modification d'une indication reconnue aux listes de 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 d'Actos^{MC} et versions génériques. L'indication reconnue devient la suivante :

- ◆ pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 :
 - en association avec la metformine lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace;
 - en association avec une sulfonylurée lorsque la metformine est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace;
 - lorsque la metformine et une sulfonylurée ne peuvent être utilisées en raison de contre-indication ou d'intolérance à ces agents;
 - en association avec la metformine et une sulfonylurée lorsque le passage à l'insulinothérapie est indiqué, mais que la personne n'est pas en mesure de la recevoir;
 - présentant une insuffisance rénale.

Toutefois, la pioglitazone demeure couverte par le régime général d'assurance médicaments pour les personnes assurées ayant utilisé ce médicament au cours des 3 mois précédant le 1^{er} octobre 2009 et si son coût a déjà été assumé en vertu de ce régime dans le cadre des indications prévues à la présente annexe.

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

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

À titre informatif, l'association de la pioglitazone et de l'insuline et l'association de la rosiglitazone et de l'insuline augmentent le risque d'insuffisance cardiaque congestive.

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

- ◆ lorsqu'une autre sulfonylurée est non tolérée ou inefficace.

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

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

- ◆ pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 :
 - en association avec la metformine lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace;
 - en association avec une sulfonylurée lorsque la metformine est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace;
 - lorsque la metformine et une sulfonylurée ne peuvent être utilisées en raison de contre-indication ou d'intolérance à ces agents;
 - en association avec la metformine et une sulfonylurée lorsque le passage à l'insulinothérapie est indiqué, mais que la personne n'est pas en mesure de la recevoir;
 - présentant une insuffisance rénale.

Toutefois, la pioglitazone demeure couverte par le régime général d'assurance médicaments pour les personnes assurées ayant utilisé ce médicament au cours des 3 mois précédant le 1^{er} octobre 2009 et si son coût a déjà été assumé en vertu de ce régime dans le cadre des indications prévues à la présente annexe.

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

À titre informatif, l'association de la pioglitazone et de l'insuline et l'association de la rosiglitazone et de l'insuline augmentent le risque d'insuffisance cardiaque congestive.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de modifier une des indications reconnues de Diamicon^{MC} et versions génériques et Diamicon^{MC} MR et versions génériques. L'indication reconnue devient la suivante :

- ◆ lorsqu'une autre sulfonylurée est non tolérée ou inefficace.

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

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

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de modifier une des indications reconnues de GlucoNorm^{MC} et versions génériques. L'indication reconnue devient la suivante :

- ◆ lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace.

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

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

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

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

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de modifier l'indication reconnue de Janumet^{MC}, de Janumet XR^{MC}, de Jentadueto^{MC}, de Kazano^{MC} et de Komboglyze^{MC}. L'indication reconnue devient la suivante :

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

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

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

- ◆ pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 :
 - en monothérapie lorsque la metformine et une sulfonylurée sont contre-indiquées ou non tolérées;
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).

- en association avec la metformine, lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace;
ou
- en association avec une sulfonylurée, lorsque la metformine est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace.

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

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

♦ pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 :

- en association avec la metformine, lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace;
ou
- en association avec une sulfonylurée, lorsque la metformine est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace.

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

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

- ♦ 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.

L'autorisation de la demande initiale est d'une durée maximale 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.

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

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

♦ pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 :

- en association avec la metformine, lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace.

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

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

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

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

Par inefficacité, on entend une non-atteinte de la valeur d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) adaptée au patient.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Ces antidiabétiques sont indiqués, en monothérapie ou en association, pour améliorer la maîtrise de la glycémie chez les patients atteints d'un diabète de type 2. Ils sont inscrits sur les listes de médicaments à certaines conditions. Il s'agit d'une réévaluation de l'indication reconnue des antidiabétiques à l'initiative de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

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

La présente évaluation découle d'une interrogation de plusieurs prescripteurs quant à la définition à donner au terme « inefficacité » que l'on trouve dans les indications de paiement des antidiabétiques. Par conséquent, l'INESSS a tenu à préciser cette notion. L'inefficacité des antidiabétiques est définie par l'absence d'amélioration du contrôle glycémique ou encore par une amélioration insuffisante de celui-ci en tenant compte du contexte particulier à chaque personne. La substitution ou l'ajout d'un antidiabétique s'avère alors nécessaire.

Du point de vue pharmacoéconomique, le changement proposé aux indications reconnues de ces produits n'entraîne pas de modification aux conclusions des évaluations antérieures.

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

En ce qui concerne l'analyse d'impact budgétaire, selon l'INESSS, la modification recommandée aux indications reconnues 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

Recommandation

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent de modifier l'indication reconnue d'Actos^{MC} et versions génériques, d'Amaryl^{MC} et versions génériques, d'Avandia^{MC}, de Diamicron^{MC} et versions génériques, de Diamicron^{MC} MR et

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

versions génériques, de Gluconorm^{MC} et versions génériques, de Januvia^{MC}, de Trajenta^{MC}, de Janumet^{MC}, de Janumet XR^{MC}, de Jentadueto^{MC}, de Kazano^{MC}, de Komboglyze^{MC}, de Nesina^{MC}, d'Onglyza^{MC}, de Victoza^{MC}, de Forxiga^{MC} et d'Invokana^{MC}.

Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- Plusieurs prescripteurs se questionnent quant à la signification du terme inefficacité que l'on retrouve dans les indications de paiement des antidiabétiques.
- L'inefficacité est une absence ou une insuffisance de contrôle glycémique. Cette définition tient compte de la condition médicale de chaque patient.

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

2.4 RECOMMANDATION DE RETRAIT D'UNE INDICATION RECONNUE

GENOTROPIN^{MC} GoQuick^{MC}, GENOTROPIN^{MC} MiniQuick^{MC} ET HUMATROPE^{MC} – Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique

FÉVRIER 2016

Marques de commerce : Genotropin GoQuick et Genotropin MiniQuick

Dénomination commune : Somatotrophine

Fabricant : Pfizer

Marque de commerce : Humatrope

Dénomination commune : Somatotrophine

Fabricant : Lilly

Avis de retrait d'une indication reconnue aux listes de 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 retirer une indication reconnue pour le paiement de Genotropin^{MC} GoQuick^{MC}, Genotropin^{MC} MiniQuick^{MC} et Humatrope^{MC} des listes de médicaments, soit :

- ♦ pour le traitement des enfants et adolescents présentant un retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique jusqu'à la transplantation rénale [...].

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Genotropin^{MC} GoQuick^{MC}, Genotropin^{MC} MiniQuick^{MC} et Humatrope^{MC} sont de la somatotrophine, qui est un homologue synthétique de l'hormone de croissance humaine produite grâce à la technologie de l'ADN recombinant. Ces agents sont indiqués pour diverses pathologies et inscrits sur les listes de médicaments à certaines conditions, notamment pour le traitement du retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique. Dans les présents travaux, l'INESSS a effectué, à son initiative, une réévaluation des indications de paiement pour les somatotrophines dont celles pour Genotropin^{MC} GoQuick^{MC}, Genotropin^{MC} MiniQuick^{MC} et Humatrope^{MC}.

BREF HISTORIQUE

Juillet 1997 [Ajout aux listes de médicaments – Médicaments d'exception](#) (Humatrope^{MC})

Février 2014 [Ajout aux listes de médicaments – Médicaments d'exception](#) (Genotropin^{MC} GoQuick^{MC} et Genotropin^{MC} MiniQuick^{MC})

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

L'INESSS a constaté que Genotropin^{MC} GoQuick^{MC}, Genotropin^{MC} MiniQuick^{MC} et Humatrope^{MC} ne possèdent pas d'indication reconnue par Santé Canada pour le traitement 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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).

présentant un retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique, contrairement à d'autres somatotrophines. Par conséquent, l'INESSS ne peut pas recommander leur usage dans ce contexte.

Du point de vue pharmacoéconomique, le retrait proposé de cette indication reconnue pour le paiement de ces produits n'entraîne pas de modification aux conclusions des évaluations antérieures.

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

En ce qui concerne l'analyse d'impact budgétaire, selon l'INESSS, le retrait proposé de cette indication reconnue pour chacun de ces produits 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 le retrait d'une indication reconnue pour le paiement de Genotropin^{MC}, GoQuick^{MC}, Genotropin^{MC} MiniQuick^{MC} et Humatrope^{MC}. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- Ces agents ne possèdent pas d'indication reconnue par Santé Canada pour le traitement des patients présentant un retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique, contrairement à d'autres somatotrophines. Ainsi, leur usage ne peut pas être recommandé dans ce contexte.
- Le retrait de cette indication pour chacun de ces produits n'entraîne pas de modification aux conclusions des évaluations pharmacoéconomiques antérieures et n'affecte pas les estimations prévues d'impact budgétaire réalisées lors des travaux précédents.

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

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

INVOKANA^{MC} – Diabète de type 2

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Invokana

Dénomination commune : Canagliflozine

Fabricant : Janss. Inc

Forme : Comprimé

Teneurs : 100 mg et 300 mg

Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes de 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 sur les listes de médicaments une indication reconnue à Invokana^{MC} pour le traitement du diabète de type 2 en association avec une sulfonylurée, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La canagliflozine est un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). Elle réduit la réabsorption du glucose filtré, ce qui augmente son excrétion urinaire et ainsi abaisse la glycémie. Elle est indiquée chez les adultes diabétiques de type 2, en monothérapie, en association avec la metformine ou une sulfonylurée, en association avec la metformine et une sulfonylurée ou la pioglitazone, ainsi qu'en association avec de l'insuline (avec ou sans metformine). Actuellement, la canagliflozine est inscrite aux listes en monothérapie ainsi qu'en association avec la metformine, à certaines conditions. Le fabricant demande que la canagliflozine soit inscrite pour les diabétiques de type 2, en association avec une sulfonylurée, lorsque la metformine est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace.

Plusieurs antidiabétiques oraux telles la metformine (Glucophage^{MC} et versions génériques) et les sulfonylurées sont inscrits sur les listes pour le traitement du diabète de type 2. À la section des médicaments d'exception, deux inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), soit l'alogliptine (Nesina^{MC}) et la saxagliptine (Onglyza^{MC}), possèdent une indication de paiement en association avec une sulfonylurée.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique, l'étude de Fulcher (2015) ainsi qu'une méta-analyse en réseau non publiée ont été considérées.

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

L'essai de Fulcher est une sous-étude de l'étude CANVAS. L'étude CANVAS évalue le risque cardiovasculaire chez des sujets diabétiques à risque élevé d'événements cardiovasculaires et dont le contrôle glycémique n'est pas atteint avec leurs antidiabétiques. Il s'agit d'une étude multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à double insu. D'une durée de 18 semaines, la sous-étude a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la canagliflozine aux doses de 100 mg et 300 mg, en association avec une sulfonyleurée, à celles de l'association placebo/sulfonyleurée chez 127 patients dont le contrôle glycémique était inadéquat avec une sulfonyleurée seule. Depuis au moins 8 semaines, tous les sujets recevaient une sulfonyleurée dont la dose quotidienne correspondait à au moins la moitié de la dose maximale recommandée. Un traitement de secours qui consistait en l'augmentation de la dose de sulfonyleurée, l'ajout d'un autre antidiabétique oral ou l'introduction d'une insuline était permis. À 18 semaines, les principaux résultats en intention de traiter modifiée sont les suivants.

Principaux résultats de l'étude de Fulcher (2015) à 18 semaines

Paramètre d'évaluation	Canagliflozine 100 mg/ sulfonyleurée (n = 42)	Canagliflozine 300 mg/ sulfonyleurée (n = 40)	Placebo/ Sulfonyleurée (n = 45)
Hémoglobine glyquée (%) Différence ^a p/r valeur de base p/r placebo/sulfonyleurée (IC95 % ^b)	-0,70 -0,74 (-1,15 à -0,33)	-0,79 -0,83 (-1,24 à -0,42)	0,04 s.o.
Proportion de sujets avec une hémoglobine glyquée < 7%	25 %	33,3 %	5 %
Poids (kg) Différence ^a p/r valeur de base p/r placebo/sulfonyleurée (valeur p)	-1,2 -0,2 (p = n.s.)	-2,4 -1,4 (p < 0,025)	-1 s.o.
Tension artérielle systolique (mmHg) Différence ^a p/r placebo/sulfonyleurée (IC95 % ^b)	-0,1 (-6,45 à 6,25)	-1,77 (-8,21 à 4,67)	s.o.

a Exprimée par la moyenne des moindres carrés

b Intervalle de confiance à 95 %

n.s. Non significatif

s.o. Sans objet

Les patients de l'étude présentaient une hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) moyenne au départ de 8,4 % et un poids moyen de 83 kg. Les résultats démontrent qu'à 18 semaines, l'utilisation de la canagliflozine, aux doses de 100 mg et de 300 mg, en association avec une sulfonyleurée permet d'améliorer le contrôle glycémique de façon cliniquement significative comparativement à l'association placebo/sulfonyleurée. L'utilisation de la canagliflozine à la dose de 300 mg en association avec une sulfonyleurée entraîne une légère baisse de poids par rapport à l'association placebo/sulfonyleurée. Toutefois, cette diminution n'est pas jugée cliniquement significative puisqu'une perte de poids d'au moins 5 % est jugée essentielle.

À 18 semaines de traitement, deux cas de mycose génitale ont été recensés parmi les femmes qui prenaient la canagliflozine, tandis qu'aucun cas n'a été recensé chez celles qui recevaient l'association placebo/sulfonyleurée. On note un épisode d'infection urinaire dans chacun des trois groupes. Finalement, 6 personnes ont présenté un épisode d'hypoglycémie dans le groupe recevant la canagliflozine à la dose de 300 mg en association avec une sulfonyleurée. Aucun

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

épisode d'hypoglycémie n'a été documenté dans le groupe recevant la canagliflozine à la dose de 100 mg et 2 cas ont été mentionnés avec l'association placebo/sulfonylurée.

Cette sous-étude a fait l'objet d'une préspecification dès le départ. La principale limite de l'étude consiste en son devis d'une durée trop courte, soit 18 semaines. Le diabète de type 2 est une maladie chronique pour laquelle l'HbA_{1c} est un marqueur intermédiaire habituellement utilisé dans les études et accepté pour estimer le développement de complications micro et macrovasculaires liées à cette maladie. Dans le contexte du diabète de type 2, il est important que les effets du médicament sur l'HbA_{1c} persistent pendant un certain temps. La durée des études évaluées antérieurement était en général d'au moins 24 semaines et celles-ci étaient souvent accompagnées de données de prolongation jusqu'à 52 semaines. Il apparaît donc hasardeux d'évaluer le maintien de l'efficacité de la canagliflozine associée à une sulfonylurée à partir d'une étude de si courte durée.

Parmi les autres limites de l'étude, les éléments suivants ont été identifiés. Le nombre de participants dans chaque groupe est jugé insuffisant pour déterminer la fréquence des effets indésirables et si ceux observés étaient dus au hasard ou non. Des différences mineures entre les groupes quant à la répartition du poids, à la durée du diabète et à l'HbA_{1c} de départ sont notées. Finalement, l'absence d'information concernant l'utilisation antérieure de metformine soulève quelques interrogations au sujet de la validité externe de cette étude. En raison de ces limites, l'INESSS ne retient pas les conclusions de l'étude de Fulcher et par conséquent, il ne peut reconnaître la valeur thérapeutique de l'association canagliflozine/sulfonylurée.

Besoin de santé

Plusieurs antidiabétiques peuvent être utilisés en association avec une sulfonylurée tels certains inhibiteurs de la DPP-4. La canagliflozine ne comble pas un besoin de santé pour la majorité des diabétiques de type 2. Par ailleurs, l'effet de la canagliflozine sur la morbidité et la mortalité ainsi que son innocuité cardiovasculaire à long terme ne sont pas encore établis.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de ne pas ajouter d'indication reconnue à la canagliflozine, car elle ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 en association avec une sulfonylurée, lorsque la metformine est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace.

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

Motifs de la position unanime

- Dans l'étude de Fulcher, la canagliflozine en association avec une sulfonylurée améliore le contrôle glycémique de façon cliniquement significative par rapport à l'association placebo/sulfonylurée sur une période de 18 semaines.
- Plusieurs limites sont identifiées dans cette étude, la principale étant sa durée trop courte. Le nombre de participants dans chaque groupe est jugé insuffisant pour déterminer la prévalence des effets indésirables et si ceux observés étaient dus au hasard ou non. Des différences entre les groupes quant à la répartition du poids, à la durée du diabète et à l'HbA_{1c} de départ sont notées. Finalement, l'absence d'information concernant l'utilisation antérieure de metformine soulève quelques interrogations concernant la validité externe de cette étude.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Fulcher G, Matthews DR, Perkovic V, et coll.** Efficacy and Safety of Canagliflozin Used in Conjunction with Sulfonyleurea in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Controlled Trial. *Diabetes Ther* 2015;6(3):289-302.

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

FÉVRIER 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 de 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 le tolvaptan sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la maladie polykystique rénale autosomique dominante (MPRAD).

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. Il s'agit de la première évaluation de Jinarc^{MC} pour le traitement de la MPRAD par l'INESSS.

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.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'appréciation de la valeur thérapeutique repose sur l'étude TEMPO 3:4 (Torres 2012) ainsi que sur l'abrégé de l'étude TEMPO 4:4 (Torres 2014).

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

L'étude TEMPO 3:4 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du tolvaptan chez des adultes atteints de MPRAD à celles d'un placebo. Les patients devaient être âgés de 18 ans à 50 ans, avoir une clairance de la créatinine estimée supérieure ou égale à 60 ml/min et un volume rénal total supérieur ou égal à 750 ml pour être éligibles. Ils ont été répartis de façon aléatoire, selon un rapport 2:1, pour recevoir, matin et soir, le tolvaptan ou un placebo. Après une période de titration hebdomadaire de dose allant jusqu'à un maximum de 90 mg le matin et 30 mg le soir, selon la tolérance, les patients ont continué la prise du tolvaptan à dose fixe ou celle du placebo pendant 3 ans. Les patients des 2 groupes devaient augmenter leur consommation d'eau de façon importante. Le paramètre d'évaluation principal est la croissance annuelle du volume rénal total. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude TEMPO 3:4 (Torres 2012)

Paramètres d'évaluation ^a	Tolvaptan (n = 961)	Placebo (n = 484)	Différence ^b ou RRI (IC 95%)
Croissance annuelle du volume rénal total	2,8 %	5,5 %	-2,7 % (-3,3 à -2,1)
Déclin de la fonction rénale ^c ((mg/ml) ⁻¹ /année)	-2,61	-3,81	1,20 (0,62 à 1,78)
Indice composite ^{d,e}	44	50	RRI : 0,87 (0,78 à 0,97)
– Déclin de la fonction rénale ^e	2	5	RRI : 0,39 (0,26 à 0,57)
– Douleurs rénales ^e	5	7	RRI : 0,64 (0,47 à 0,89)
– Aggravation de l'hypertension ^e	31	32	RRI : 0,94 (0,81 à 1,09)
– Détérioration de l'albuminurie ^e	8	8	RRI : 1,04 (0,84 à 1,28)

a Résultats par rapport à la valeur initiale

b Différence entre le groupe tolvaptan et le groupe placebo

c Exprimée par la réciproque de la créatinine sérique

d L'indice composite est constitué des quatre éléments suivants : une réduction de 25 % de la réciproque de la créatinine sérique; une douleur rénale nécessitant un arrêt de travail, une intervention pharmacologique ou une intervention invasive; une aggravation de l'hypertension; une détérioration de l'albuminurie.

e Nombre d'événements par 100 personnes-année

RRI Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*)

Les résultats montrent que le tolvaptan ralentit la croissance annuelle du volume rénal total et le déclin de la fonction rénale. En ce qui a trait à l'indice composite, moins d'événements se sont produits dans le groupe tolvaptan comparativement au groupe placebo. Cette différence est principalement liée aux événements concernant la douleur rénale et le déclin de la fonction rénale.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Le nombre de sujets est acceptable, la répartition aléatoire est adéquate et la population est comparable entre les groupes. L'étude a été complétée par 77 % des patients dans le groupe tolvaptan et 86,2 % dans le groupe placebo. Le choix de la croissance annuelle du volume rénal total comme paramètre d'évaluation principal est acceptable. En effet, le volume rénal total représente un indicateur du pronostic pouvant prédire le risque de détérioration de la fonction rénale des patients. Toutefois, la corrélation entre le volume rénal total et le taux de filtration glomérulaire n'est pas nécessairement linéaire dans le temps.

Plusieurs constats découlent de l'analyse de cette étude :

- L'étude incluait seulement les patients ayant une clairance de la créatinine estimée à 60 ml/min ou plus et un volume rénal total supérieur ou égal à 750 ml. Ces caractéristiques ne sont pas nécessairement représentatives de l'ensemble de la

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

population atteinte de la MPRAD, ce qui crée un doute quant à la possibilité d'extrapoler les résultats chez des patients ayant une clairance à la créatinine plus faible et un volume rénal moins élevé.

- Le pourcentage d'abandons observé et la façon dont les données qui en découlent sont traitées peuvent avoir un effet sur les résultats de l'étude.
- Les données concernant l'effet du tolvaptan sur la douleur proviennent principalement de l'indice composite. Un paramètre d'évaluation permettant de mesurer spécifiquement l'effet du médicament sur la douleur aurait été pertinent.
- Aucune mesure de la qualité de vie n'a été effectuée, ce qui aurait été souhaitable puisque la MPRAD présente de nombreuses complications et que le tolvaptan a un profil d'innocuité préoccupant.
- Les données cliniques ne permettent pas de déterminer le temps gagné avant l'atteinte d'une IRT.
- Des données à plus long terme auraient été souhaitables afin de déterminer si les effets du tolvaptan sur l'augmentation du volume rénal total et sur le déclin de la fonction rénale se maintiennent dans le temps puisqu'il s'agit d'une maladie chronique.
- La croissance annuelle du volume rénal total comme paramètre d'évaluation est considérée comme acceptable, mais son appréciation nécessite l'utilisation d'un appareil d'imagerie par résonance magnétique tandis que le suivi de la maladie en clinique se fait plutôt par la mesure de la clairance de la créatinine, l'examen physique ou l'échographie.

Pour ce qui est de l'innocuité, les effets indésirables les plus souvent rapportés avec le tolvaptan comparativement au placebo sont ceux liés à l'aquarèse, soit la soif (55,3 % contre 20,5 %), la polyurie (38,3 % contre 17,2 %), la nycturie (29,1 % contre 13,0 %), la pollakiurie (23,2 % contre 5,4 %) et la polydipsie (10,4 % contre 3,5 %). De plus, des élévations de l'alanine-aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase, parfois associées à une élévation de la bilirubine totale, ont été rapportées. Ces effets indésirables ont mené à l'implantation d'un programme de gestion des risques, approuvé par Santé Canada, qui encadre le suivi de la fonction hépatique des patients sous tolvaptan. Des données à plus long terme concernant les effets indésirables seraient souhaitables. Par ailleurs, l'abandon du traitement à la suite d'un effet indésirable s'est produit chez 15,4 % des patients recevant le tolvaptan contre 5 % de ceux du groupe placebo. Les effets indésirables liés à l'aquarèse pourraient affecter la qualité de vie des patients, changer leur mode de vie et les restreindre dans leurs activités quotidiennes. C'est pourquoi les experts consultés sont d'avis que la prise du tolvaptan nécessite un encadrement et un suivi particulier des patients.

L'abrégé de publication TEMPO 4:4 (Torres 2014) est une phase de prolongation en devis ouvert de l'étude TEMPO 3:4. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du tolvaptan à long terme chez 871 patients atteints de MPRAD ayant participé à l'étude TEMPO 3:4. Tous les patients inclus ont reçu du tolvaptan pendant 2 ans. En raison du peu d'information contenu dans cette publication, l'INESSS ne peut tirer de conclusions sur la qualité de l'étude ni adhérer aux résultats obtenus.

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,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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'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 prolonger le temps avant l'atteinte de l'IRT. Toutefois, on ne connaît pas le temps gagné avant ce stade de la maladie ni l'effet de ce traitement sur la qualité de vie. Par ailleurs, certaines préoccupations sont présentes 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 maladie polykystique rénale autosomique dominante.

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

Motifs de la position majoritaire

- Bien qu'elle comporte certaines limites, la qualité méthodologique de l'étude clinique est acceptable.
- Les critères d'inclusion de l'étude entraînent une incertitude quant à la possibilité de généraliser les résultats obtenus à l'ensemble des patients atteints de MPRAD.
- Aucune mesure de la qualité de vie n'a été effectuée.
- Les données cliniques ne permettent pas de déterminer le temps gagné avant l'atteinte de l'insuffisance rénale terminale.
- Dans le contexte de cette maladie chronique, des données à plus long terme auraient été souhaitables afin de déterminer si les effets du tolvaptan se maintiennent dans le temps.
- Les effets indésirables liés à l'aquarèse sont fréquents et peuvent affecter le quotidien des patients. De plus, les effets indésirables hépatiques rapportés sont préoccupants. Des données à plus long terme concernant les effets indésirables seraient souhaitables.
- Le besoin de santé est considéré comme important, mais les données ne permettent pas de croire que le tolvaptan comblerait ce besoin.

Motifs de la position minoritaire

- Les données cliniques proviennent d'une étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu de qualité méthodologique acceptable.
- Le tolvaptan ralentit la croissance annuelle du volume rénal total et le déclin de la fonction rénale comparativement au placebo.
- Aucun médicament n'est actuellement disponible pour ralentir la progression de la MPRAD. Le besoin de santé est jugé important et les données sont suffisantes pour croire que le tolvaptan apporterait des bénéfices.

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

- **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.
- **Woon C, Bielinski-Bradbury A, O'Reilly K, et coll.** A systematic review of the predictors of disease progression in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMC Nephrol* [En ligne. Page publiée le 15 août 2015] DOI : 10.1186/s12882-015-0114-5.

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

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

OTEZLA^{MC} – Arthrite psoriasique

FÉVRIER 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 de 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 inscrire Otezla^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'arthrite psoriasique.

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 (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 de médicaments pour le traitement de cette maladie. Il y a d'abord les agents standards, soit le méthotrexate (MTX), la sulfasalazine et le léflunomide. 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}). Il s'agit de la première évaluation d'Otezla^{MC} par l'INESSS pour le traitement de l'arthrite psoriasique.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi la documentation analysée, deux publications de Kavanaugh (2014 et 2015) portant sur l'étude PALACE 1 ont été retenues.

L'étude PALACE 1 est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire qui compare l'efficacité et l'innocuité de l'apremilast à celles d'un placebo, chez 504 adultes atteints d'arthrite psoriasique évolutive. De fait, ils devaient notamment présenter au moins trois articulations enflées et trois articulations sensibles malgré la prise d'ARMM standard ou biologique, à des posologies et durant des périodes bien définies. Notons que la proportion de patients chez qui un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF α) n'a pas procuré un soulagement suffisant ne pouvait dépasser 10 % de la population totale. Étaient exclues les personnes dont

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

la maladie n'avait pas répondu à plus de trois ARMM de toute nature pour le traitement de l'arthrite psoriasique ou à plus d'un anti-TNF α . Cette étude s'est déroulée en plusieurs étapes dont la première, d'une durée de 24 semaines, était contrôlée par placebo, durant laquelle les participants ont reçu 20 mg ou 30 mg d'apremilast ou un placebo, administrés par voie orale deux fois par jour. À la semaine 16, ceux dont les décomptes des articulations enflées ou douloureuses n'avaient pas diminué d'au moins 20 % étaient considérés comme des non-répondants. S'ils recevaient le placebo, ils ont été répartis aléatoirement, à double insu, pour recevoir 20 mg ou 30 mg d'apremilast deux fois par jour. Quant aux non-répondants à l'apremilast, ils ont continué à le prendre à la même posologie. À partir de la semaine 24, les patients recevant toujours le placebo ont subi à leur tour une assignation aléatoire, à double insu, à l'apremilast 20 mg ou 30 mg, si bien que tous les groupes ont été traités avec ce médicament jusqu'à la semaine 52. À partir de ce moment a commencé la phase ouverte de l'étude d'une durée maximale de quatre ans pour le suivi de l'innocuité. Il est à noter que la prise concomitante de MTX, de sulfasalazine ou de léflunomide était permise pour les participants les recevant initialement à certaines conditions. Enfin, l'analyse statistique des résultats a été effectuée selon une méthode séquentielle.

La publication de Kavanaugh (2014) rapporte les résultats de la phase contrôlée par placebo. Les principaux sont résumés dans le tableau qui suit et seuls ceux relatifs à la posologie recommandée d'apremilast sont retenus, soit 30 mg deux fois par jour.

Principaux résultats de l'étude PALACE 1 concernant l'usage de l'apremilast pour le traitement de l'arthrite psoriasique (Kavanaugh 2014)

Paramètres d'efficacité ^a	Apremilast 30 mg n = 161	Placebo n = 165	Valeur p
ACR20 (semaine 16) ^{b,c}	39,8 %	19,4 %	p = 0,0001
ACR50 (semaine 24) ^c	19,9 %	4,2 %	s.o. ^d
ACR70 (semaine 24) ^c	10,6 %	0,6 %	s.o. ^d
HAQ-DI (semaine 16) ^e			
Amélioration $\geq 0,3$ point	39,8 %	27,3 %	p = 0,0149
Variation moyenne du score par rapport à sa valeur de base	-0,25	-0,09	p = 0,0015

a Tous les résultats sont exprimés en proportion de patients qui ont atteint la réponse visée, à l'exception de la variation de l'HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*). De plus, l'analyse statistique est basée sur la population *per protocole* qui inclut les patients ayant reçu au moins une dose et qui ont eu, après avoir commencé le traitement, au moins une évaluation de la réponse ACR20 modifiée définie ci-dessous.

b Paramètre d'efficacité principal. La méthode d'imputation des non-répondants a été utilisée.

c Les réponses modifiées ACR20, ACR50 et ACR70 sont des critères composites de l'American College of Rheumatology. Elles signifient respectivement une amélioration de 20 %, de 50 % et de 70 % des décomptes des articulations enflées et douloureuses accompagnée d'une telle amélioration dans 3 des 5 autres domaines évalués. La modification de ces paramètres consiste en l'ajout, aux articulations usuellement évaluées, des articulations carpométacarpiennes et interphalangiennes distales des orteils pouvant être atteintes par l'arthrite psoriasique.

d Lors de l'analyse statistique séquentielle, un résultat non statistiquement significatif a été obtenu avant l'analyse de ce paramètre.

e L'HAQ-DI est une mesure de l'état fonctionnel. Ce score varie de 0 à 3, 0 correspondant à l'absence d'incapacité. Une variation de 0,3 est la variation minimale jugée cliniquement significative la plus utilisée en arthrite psoriasique.

s.o. sans objet

L'étude PALACE 1 est jugée de bonne qualité méthodologique. Bien qu'une comparaison avec un comparateur actif eut été souhaitable, car les sujets recrutés présentaient une maladie

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

active malgré l'usage d'un ARMM, le devis est tout de même acceptable. De fait, il ressemble à celui des récents essais relatifs aux agents biologiques pour le traitement de l'arthrite psoriasique. Toutefois, les critères d'inclusion de l'étude PALACE 1 sont plus restrictifs en imposant un nombre maximal d'ARMM standards ou biologiques essayés et une proportion maximale de patients n'ayant pas répondu à un anti-TNF α . Ces conditions peuvent potentiellement influencer favorablement la réponse à l'apremilast. Outre les paramètres d'évaluation figurant dans le tableau ci-dessus, plusieurs autres outils standards, bien acceptés pour évaluer l'arthrite psoriasique, sont prévus dans le protocole. En plus de porter sur la population *per protocole*, l'analyse statistique a aussi été effectuée sur la population en intention de traiter pour valider la robustesse des résultats qui s'est avérée concluante. Il s'agit là d'un avantage de cette étude.

Effet sur la symptomatologie

Les résultats indiquent que l'effet à court terme de l'apremilast sur la symptomatologie, mesuré par la réponse ACR20, est supérieur statistiquement et cliniquement à celui du placebo. Cependant, la proportion des patients ayant atteint une réponse ACR50 à la semaine 24 est plutôt décevante (19,9 % contre 4,2 % avec le placebo), d'autant plus que, de l'avis d'experts, cet objectif est de plus en plus recherché en pratique clinique. Il est à noter que l'INESSS ne peut conclure à la supériorité statistique de l'apremilast par rapport au placebo quant à l'atteinte des réponses ACR50 et ACR70 aux semaines 24. De fait, lors de l'analyse statistique séquentielle des paramètres d'efficacité, ces réponses ont été évaluées après le dernier paramètre pour lequel un résultat statistiquement significatif a été obtenu. Par ailleurs, l'ampleur de l'effet entre les groupes au regard de celles-ci paraît à première vue plus faible que ce qui a été documenté dans les études concernant la plupart des agents biologiques. Quoiqu'il en soit, l'INESSS reconnaît que l'apremilast améliore la symptomatologie de l'arthrite psoriasique.

Effet sur l'état fonctionnel

Relativement à la comparaison des effets de l'apremilast et du placebo à la semaine 16 sur l'état fonctionnel à l'aide de la variation de l'HAQ-DI, il appert que l'apremilast est supérieur avec une différence absolue entre les groupes de -0,16 point statistiquement significative. Toutefois, elle est jugée de faible ampleur du point de vue clinique. De fait, selon différentes sources documentaires, la variation minimale cliniquement significative de ce score varie de 0,13 à 0,35 en arthrite psoriasique. Du point de vue de la proportion de sujets de chaque groupe ayant vu leur score s'améliorer d'au moins 0,3 point, l'INESSS estime que l'ampleur de la différence entre les groupes est faible (environ 12 %), même si elle est statistiquement en faveur de l'apremilast. La même analyse, en utilisant le seuil de 0,13 point, a conduit à une différence similaire. Si l'on tient compte plutôt de l'écart minimal de 0,2 point retenu dans les indications de paiement des agents biologiques pour le traitement de l'arthrite psoriasique, l'apremilast ne se distingue pas cliniquement du placebo dans l'étude PALACE 1 pour améliorer l'état fonctionnel. De surcroît, la conclusion serait la même en considérant les réponses obtenues avec l'apremilast, ajustées en fonction du placebo, rapportées dans la monographie d'Otezla^{MC} concernant deux études non publiées, PALACE 2 et PALACE 3, dont les devis et les populations ressemblent à ceux de l'étude PALACE 1 (-0,14 point et -0,127 point respectivement, $p < 0,01$). À la lumière de ce qui précède, les bénéfices cliniques incrémentaux de l'apremilast, par rapport au placebo, pour améliorer l'état fonctionnel des patients, ne sont pas démontrés à la satisfaction de l'INESSS.

Effet sur les dommages structuraux

Contrairement aux études pivots portant sur les agents biologiques, l'évaluation des dommages structuraux n'était pas prévue dans le protocole de l'étude PALACE 1, ni dans ceux des études

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

PALACE 2 et PALACE 3. L'INESSS estime qu'il est essentiel d'avoir des données à ce sujet pour l'apremilast, car les dommages structuraux sont prédictifs d'un handicap irréversible à long terme. Ce besoin est accru du fait que l'apremilast possède un nouveau mécanisme d'action. Il est connu que réduire les symptômes ne garantit pas un effet protecteur sur la progression.

Maintien de l'effet

La publication de Kavanaugh (2015) concerne la phase de traitement actif de l'étude PALACE 1 qui s'échelonne de la semaine 24 à la semaine 52. Afin d'évaluer la persistance de l'efficacité de l'apremilast, l'INESSS a circonscrit son analyse à la cohorte de patients traités depuis le début de cet essai avec l'apremilast à la posologie approuvée. Les principaux résultats relatifs à ce groupe sont les suivants :

- Sur les 168 sujets sélectionnés, 148 ont terminé les 24 premières semaines. À la semaine 24, 145 sont entrés dans la phase de traitement actif et 130 l'ont terminée, ce qui correspond à un pourcentage d'abandons d'environ 23 %.
- Les proportions de personnes ayant obtenu les réponses ACR20, ACR50 et ACR70 à la semaine 52 sont respectivement de 54,6 % (71/130), 24,6 % (32/130) et 13,8 % (18/130).

La méthode d'évaluation des résultats à long terme est jugée peu rigoureuse. De fait, aucune méthode d'imputation des données manquantes n'a été retenue. En outre, les proportions de répondants n'ont pas été calculées en tenant compte du nombre total initial de patients assignés à recevoir l'apremilast à la dose de 30 mg, mais plutôt du nombre de patients évalués à chaque visite et qui participaient toujours à l'étude à la semaine 52. Cette façon de faire a contribué à surestimer les résultats. Avec une approche plus conservatrice, l'INESSS estime que le nombre de répondants se maintient avec le temps, indépendamment du nombre de patients encore présents dans l'étude, avec une légère diminution entre les semaines 40 et 52 laissant planer une possible perte progressive de l'effet. Somme toute, l'INESSS reconnaît que des sujets qui ont répondu à court terme à l'apremilast semblent en bénéficier encore à 52 semaines.

Innocuité

Au cours des 24 premières semaines de l'étude PALACE 1, la proportion de patients ayant éprouvé au moins un effet indésirable était plus élevée avec l'apremilast (30 mg) qu'avec le placebo (61,3 % contre 48,2 %). Il en est de même pour la survenue d'effets sérieux (6,5 % contre 3,6 % avec le placebo). Parmi les effets indésirables colligés, ceux dont la fréquence se distingue le plus en défaveur de l'apremilast, par rapport au placebo, sont notamment la diarrhée (19 % contre 2,4 %) et les nausées (18,5 % contre 6,5 %); la plupart du temps, elles ont été de courte durée. En outre, la fréquence des infections des voies respiratoires supérieures est similaire dans les deux groupes (environ 4 %). Globalement, le profil d'innocuité de l'apremilast documenté sur une période de 52 semaines dans l'étude PALACE 1 est congruent avec celui observé dans les essais sur l'apremilast pour le traitement du psoriasis évalués récemment par l'INESSS. À lumière de ce qui précède, l'INESSS est d'avis que l'apremilast est bien toléré en tenant compte particulièrement du fait que les effets indésirables les plus fréquents surviennent au tout début du traitement et disparaissent généralement rapidement.

Besoin de santé

Les anti-TNF α sont très efficaces comme traitement de deuxième intention de l'arthrite psoriasique après les ARMM standards. Leur effet bénéfique sur les symptômes, l'état fonctionnel et la prévention des dommages structuraux est clairement établi. Des facteurs

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

cliniques peuvent empêcher leur utilisation, telles la présence d'une contre-indication, d'une intolérance ou d'un échec primaire à ceux-ci, et leur perte d'efficacité, notamment à la suite de traitements avec plusieurs de ces agents. Dans ces circonstances, l'ustekinumab est une option possible en raison de son mécanisme d'action différent. L'arrivée des agents biologiques a constitué une avancée majeure dans le traitement de l'arthrite psoriasique. Toutefois, ceux-ci ont des propriétés immunosuppressives qui rendent leur utilisation risquée notamment chez les patients ayant des antécédents de cancer ou de tuberculose. Bien que l'apremilast soit doté d'un nouveau mécanisme d'action et ne soit pas un agent biologique, caractéristiques avantageuses, la place de ce nouveau médicament dans l'arsenal thérapeutique de l'arthrite psoriasique est questionnée, eu égard aux résultats d'efficacité décevants de l'étude PALACE 1. En cas d'échec thérapeutique aux ARMM standards, il y aurait, de l'avis de cliniciens, réticence à prescrire l'apremilast en remplacement d'un agent biologique, car aucune donnée n'est disponible sur la prévention des dommages structuraux avec celui-ci, contrairement aux agents biologiques. Ainsi, au stade actuel des connaissances scientifiques sur l'apremilast, l'INESSS doute de sa pertinence comme traitement de deuxième intention de l'arthrite psoriasique après l'usage d'ARMM standards, que ce soit à la même étape de traitement que les agents biologiques ou pour en retarder l'usage. C'est pourquoi il estime que l'apremilast ne comble pas un besoin de santé en ce moment.

Délibération sur la valeur thérapeutique

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

Motifs de la position unanime

- L'apremilast est bien toléré et plus efficace que le placebo pour réduire la symptomatologie de l'arthrite psoriasique. Toutefois, il ne s'en distingue pas pour améliorer l'état fonctionnel de façon cliniquement significative.
- La mesure de l'effet de l'apremilast sur la prévention des dommages structuraux ne faisait pas partie du protocole de l'étude PALACE 1 et il n'a donc pas été évalué. Cet élément est important aux yeux des cliniciens pour le choix d'un traitement, en raison des conséquences néfastes irréversibles de ces dommages sur l'état fonctionnel des patients.
- Les résultats décevants sur l'atteinte de la réponse ACR50, sur l'effet sur l'état fonctionnel et l'absence d'évaluation des dommages structuraux font en sorte que l'INESSS doute de la pertinence de l'apremilast comme traitement de deuxième intention après les ARMM standards.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **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.
- **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.

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).

TARGIN^{MC} – Douleur et constipation

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Targin

Dénomination commune : Oxycodone (chlorhydrate d')/naloxone (chlorhydrate de)

Fabricant : Purdue

Forme : Comprimé longue action

Teneurs : 5 mg - 2,5 mg, 10 mg - 5 mg, 20 mg - 10 mg et 40 mg - 20 mg

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

RECOMMANDATION

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Targin^{MC} est un agent administré par voie orale combinant la naloxone et un opioïde, en l'occurrence l'oxycodone à libération prolongée (LP). Celle-ci est indiquée « pour le soulagement des douleurs modérées à intenses chez les adultes qui nécessitent une analgésie opioïde continue pendant plusieurs jours », tandis que la naloxone est indiquée « pour le soulagement de la constipation causée par les opioïdes ». Lorsque la naloxone est administrée par voie orale, elle agit principalement sur les récepteurs périphériques de la paroi intestinale, ce qui limiterait les effets indésirables de la constipation causée par un opioïde. Les comprimés d'oxycodone LP sont déjà inscrits dans la section des médicaments d'exception des listes de médicaments, à certaines conditions. Quant à la naloxone, elle est inscrite sur la *Liste de médicaments – Établissements* sous forme injectable, mais sous cette forme, elle n'est pas recommandée pour le traitement de la constipation. Il s'agit de la deuxième évaluation de Targin^{MC} par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2011 Avis de refus – Valeur thérapeutique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de la première évaluation, reposant principalement sur les études d'Ahmedzai (2012), de Löwenstein (2009), de Simpson (2008) et de Vondrackova (2008), l'INESSS a conclu que l'association oxycodone/naloxone permettait une analgésie semblable à celle de l'oxycodone LP prescrite seule. Cependant, le bienfait d'ajouter la naloxone à cet opioïde, pour contrer la constipation qu'il peut causer, a été jugé très faible. L'INESSS a déploré la faiblesse méthodologique des études précitées, particulièrement en ce qui a trait à leur validité externe. De fait, celle-ci est notamment amoindrie par le choix du comparateur pour l'évaluation de l'effet sur la constipation, en l'occurrence l'administration au besoin du bisacodyl oral seul, car cette pratique n'est pas en accord avec les recommandations actuelles pour une gestion optimale de la constipation liée aux opioïdes. Pour estimer l'influence véritable de la naloxone, l'INESSS croit qu'un traitement laxatif préventif habituellement administré avec la prise d'opioïdes aurait

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

été le comparateur adéquat. Par ailleurs, il aurait souhaité des données à plus long terme chez les personnes présentant une douleur chronique ou liée au cancer. En résumé, la preuve soumise était insuffisante pour que l'INESSS puisse reconnaître la valeur thérapeutique de l'association oxycodone/naloxone.

Parmi la documentation examinée pour les présents travaux, l'INESSS a retenu les études de Blagden (2014), d'Hesselbarth (2014) et d'Ueberall (2015).

L'essai allemand multicentrique d'Ueberall est une étude ouverte, prospective, à répartition aléatoire, avec une évaluation à l'insu des données recueillies. Elle était d'une durée de 12 semaines et 453 adultes y ont participé. Ils devaient souffrir d'une douleur lombaire chronique, non cancéreuse et d'intensité modérée à grave, en plus d'avoir besoin d'un opioïde LP puissant appartenant au niveau III de la classification de l'Organisation mondiale de la Santé. De plus, les sujets devaient avoir éprouvé un échec thérapeutique à au moins un analgésique plus faible. L'étude avait principalement pour but de comparer l'innocuité et la tolérabilité de l'association oxycodone/naloxone à celles de l'oxycodone et de la morphine dans un contexte de pratique clinique. Le soulagement de la douleur, l'état fonctionnel et la qualité de vie ont également été évalués. Plus précisément, l'essai visait à démontrer la supériorité de l'oxycodone/naloxone au regard de la constipation liée aux opioïdes et sa non-infériorité quant à l'effet analgésique, et ce, par rapport aux deux comparateurs actifs. L'ajout d'un coanalgésique, d'une thérapie analgésique de secours ou de laxatifs, de même que l'ajustement des doses de l'ensemble des médicaments, étaient à la discrétion du médecin selon l'état du patient. Les principaux résultats retenus figurent dans le tableau qui suit.

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

Principaux résultats relatifs à l'association oxycodone/naloxone pour le soulagement de la douleur et de la constipation liée aux opioïdes (Ueberall 2015)

Paramètre d'évaluation (semaine 12)	Oxycodone/naloxone n = 144	Morphine n = 158	Oxycodone/naloxone c. morphine valeur p	Oxycodone n = 151	Oxycodone/naloxone c. oxycodone valeur p
Principal composite ^a	22,2 %	6,3 %	p < 0,001	9,3 %	p < 0,001
Augmentation ≤ 50 % du BFI ^b	77,1 %	55,1 %	p < 0,001	58,3 %	p < 0,001
Variation à la hausse du BFI ≥ 12 ^b	44,4 %	70,3 %	p < 0,001	68,2 %	p < 0,001
Usage de laxatifs ^c	16/101 15,8 %	64/116 55,2 %	p < 0,001	47/102 46,1 %	p < 0,001
Réduction ≥ 1 selle par semaine ^d	9 %	43,7 %	p < 0,001	40,4 %	p < 0,001

a Proportion de répondants définis par les patients qui présentent la combinaison des critères suivants : a) pas d'arrêt prématurément de l'opioïde en raison d'effets indésirables, b) détérioration du *Bowel Function Index* (BFI) inférieure ou égale à 50 % par rapport à sa valeur de base et c) amélioration d'au moins 50 %, par rapport à la valeur de base, des trois paramètres suivants : *low back pain intensity index* (LBPIX), conséquences de la douleur sur les activités quotidiennes évaluées à l'aide du *modified Pain Disability Index* (mPDI) et qualité de vie évaluée à l'aide du *quality-of-life impairment by pain* (QLIP) inventory. L'évaluation repose sur une analyse en intention de traiter.

b Le BFI est un score qui permet l'appréciation par le patient de trois aspects liés à la constipation au cours des sept derniers jours. Il est mesuré à l'aide d'une échelle analogique numérique de 0 à 100 points. Une variation à la hausse d'au moins 12 points est considérée comme une aggravation de la fonction intestinale cliniquement significative.

c Proportion des patients non traités avec un laxatif au début de l'étude qui en ont reçu au cours de l'étude.

d Il s'agit de selles complètes spontanées procurant une sensation d'évacuation complète et qui n'ont pas été provoquées par des mesures pharmacologiques ou autres.

c. contre

Il s'agit d'une étude dont la qualité est jugée acceptable si l'on tient compte du fait qu'elle a été menée dans un contexte de pratique clinique. La répartition des patients selon les caractéristiques de base des groupes est bien équilibrée. On note qu'une proportion importante de participants, variant de 67 % à 73 % selon les groupes, présentait une fonction intestinale normale (BFI ≤ 28,8). Le paramètre composite principal est considéré comme intéressant, mais il n'est pas été validé; il combine les aspects de l'innocuité, de la fonction intestinale, du soulagement de la douleur et de la qualité de vie qui sont interreliés dans le suivi clinique des patients dont la douleur est traitée avec des opioïdes. Au regard de ce point d'aboutissement, l'association oxycodone/naloxone s'est avérée supérieure à l'oxycodone et à la morphine. Le même constat est valable pour l'usage des laxatifs et la détérioration de la fonction intestinale moins fréquents.

Dans son analyse, l'INESSS a soulevé les faiblesses suivantes :

- Le médicament à administrer était proposé à l'aide du système électronique responsable de la répartition aléatoire. Cependant, les médecins étaient libres de suivre sa recommandation ou de choisir l'une des deux options auquel cas le patient était exclu de l'analyse statistique des résultats. Ainsi, sur les 901 sujets admissibles, seulement 453 ont reçu le traitement suggéré par le système. Cette méthodologie entraîne un potentiel non négligeable de biais de sélection qui ne peut être corrigé par une analyse à l'aveugle des données recueillies.
- Le devis n'était pas à double insu.
- Le critère de non-infériorité n'était pas défini.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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'usage des laxatifs était laissé à la discrétion de l'investigateur, sans ligne de conduite pour s'assurer d'une standardisation entre les groupes.
- La validité externe de l'étude est compromise, car le contexte clinique de cet essai ne correspond pas à la pratique québécoise en matière de gestion de la constipation liée aux opioïdes. Les laxatifs auraient dû être donnés aux sujets recevant de la morphine et de l'oxycodone, en fonction d'un protocole adéquat, afin d'avoir des groupes comparateurs appropriés, et ce, pour distinguer l'effet sur la constipation de la naloxone de celui des laxatifs.

L'essai d'Hesselbarth est une étude allemande multicentrique, prospective et observationnelle portant sur 588 patients suivis en cabinet privé. Ils présentaient de la douleur modérée à grave, d'étiologies diverses. Elle vise à comparer, dans un contexte de pratique clinique, l'association oxycodone/naloxone à d'autres opioïdes puissants notamment au regard du contrôle de la douleur et de la fonction intestinale. Les sujets pouvaient participer à l'étude si leur médecin décidait de leur prescrire pour la première fois un analgésique, ou d'en changer en raison d'un mauvais contrôle de leur douleur ou d'une intolérance à celui pris antérieurement. Trois cohortes de patients ont été définies selon le médicament pris à la première visite (visite 1) : 1) les comprimés d'oxycodone/naloxone 5 mg-2,5 mg, 10 mg-5 mg ou 20 mg-10 mg, désignés dans le présent texte sous l'appellation « oxycodone/naloxone », 2) les comprimés d'oxycodone/naloxone 40 mg-20 mg en présence d'une douleur plus intense et 3) d'autres opioïdes pour le groupe contrôle, en l'occurrence la buprénorphine, le fentanyl, l'hydromorphone, la morphine ou l'oxycodone. Ces derniers étaient administrés selon les posologies recommandées dans leur monographie respective. Les patients étaient évalués à la visite 3 ayant lieu quatre à six semaines après la première. Une visite facultative (visite 2) était possible pour ceux requérant un suivi plus étroit de leur analgésie. L'usage de coanalgésiques ou de médicaments de secours, tels un opioïde à courte action ou des laxatifs, était à la discrétion du médecin. Les principaux résultats sont les suivants :

- La proportion de patients ayant reçu antérieurement un opioïde ou un analgésique, tout type confondu, était significativement beaucoup plus élevée dans le groupe recevant l'oxycodone/naloxone 40 mg-20 mg.
- Convertie en une dose équivalente de morphine, la dose moyenne quotidienne d'opioïde prise à la visite 3 par le groupe recevant l'oxycodone/naloxone, celui recevant l'oxycodone/naloxone 40 mg-20mg et le groupe contrôle était respectivement de 29,9 mg, 63,9 mg et 69,2 mg.
- L'usage de laxatifs dans les 30 jours précédant la visite 1 a été documenté chez moins de 10 % de chaque groupe.
- La réduction de l'intensité de la douleur observée entre les visites 1 et 3 était statistiquement plus importante chez les groupes recevant de l'oxycodone/naloxone que chez le groupe contrôle. Toutefois, cette supériorité n'était pas cliniquement significative.
- La variation moyenne du BFI observée entre les visites 1 et 3 était plus importante chez les groupes recevant l'oxycodone/naloxone par rapport à celle observée chez le groupe contrôle : 3,1 points pour celui-ci comparativement à -16 points avec l'oxycodone/naloxone ($p < 0,0001$) et à -9,8 points avec l'oxycodone/naloxone 40 mg-20 mg ($p = 0,0251$).

Il s'agit d'une étude à devis ouvert comportant des faiblesses méthodologiques substantielles, en particulier l'absence de double insu et un biais potentiellement important de sélection. Ses résultats portent à croire que le degré d'analgésie que procure l'association oxycodone/naloxone et celui d'autres opioïdes puissants se ressemblent. Au regard des bienfaits de cette association sur le soulagement de la constipation, aucune différence

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

cliniquement significative n'a été obtenue, entre les visites 1 et 3, chez le groupe contrôle et chez celui recevant les comprimés de 40 mg-20 mg, contrairement à celui traité avec les autres doses d'oxycodone/naloxone. Par ailleurs, lorsque l'on compare les variations moyennes du BFI observées à la visite 3 de chaque groupe, l'ampleur de la différence entre celui recevant l'oxycodone/naloxone 40 mg-20 mg et le groupe contrôle (-12,9 points) est à la limite de la valeur jugée cliniquement significative. En contrepartie, cette limite est clairement dépassée chez le groupe prenant les autres doses d'oxycodone/naloxone (-19,1 points).

L'INESSS est d'avis que l'interprétation des résultats est rendue difficile en raison des éléments suivants qui limitent leur solidité et leur portée :

- Les caractéristiques de base des groupes diffèrent de façon non négligeable, notamment en ce qui a trait à l'étiologie des douleurs, au nombre et à la nature des analgésiques déjà reçus. Il en est de même pour le BFI initial qui est plus faible dans le groupe contrôle (23,8 points) comparativement à ceux des deux autres groupes qui avoisinent 32 points. Ces disparités résultent fort possiblement des critères d'inclusion peu définis et de l'absence de répartition aléatoire. Aucune méthode d'appariement des données n'a été utilisée pour amoindrir l'hétérogénéité entre les cohortes.
- L'usage de thérapies de secours, incluant des laxatifs, était laissé à la discrétion de l'investigateur sans protocole standardisé.
- Tout comme dans l'étude d'Ueberall, le contexte clinique de cet essai ne correspond pas à la pratique québécoise en ce qui concerne l'usage des laxatifs pour le soulagement de la constipation liée aux opioïdes. D'abord, peu de patients en prenaient dans le mois précédant l'étude, en dépit du fort pourcentage de personnes traitées avec un opioïde (de 41,5 % à 87,5 % selon le groupe). Ensuite, les laxatifs auraient dû être systématiquement donnés aux sujets du groupe contrôle, en fonction d'un protocole adéquat, afin d'avoir un comparateur approprié pour bien distinguer l'effet sur la constipation de la naloxone de celui des laxatifs, ce qui n'a pas été le cas. Pour ces motifs, la validité externe de l'étude est compromise.

Au regard des données à long terme, l'étude de Blagden rapporte les résultats regroupés des phases de prolongation jusqu'à 12 mois des essais de Löwenstein (n = 265) et de Simpson (n = 322). Rappelons que ces derniers visaient principalement à évaluer l'amélioration de la constipation chez des sujets traités avec l'association oxycodone/naloxone en comparaison à des sujets prenant l'oxycodone LP. Chacun de ces essais s'est déroulé sur une période de 12 semaines auprès de personnes présentant une douleur chronique non cancéreuse, modérée à grave, nécessitant une thérapie opioïde continue et souffrant de constipation induite par celle-ci. Les participants ont tous été traités avec l'oxycodone/naloxone durant les phases de prolongation, au cours desquelles l'ajout de thérapies analgésiques de secours et de laxatifs était possible. Des 587 sujets inclus dans les deux études, 474 ont participé aux phases de prolongation, dont 399 les ont terminées. Les principaux résultats sont les suivants :

- Le BFI moyen est passé de 44,3 points au début de la phase de prolongation, à 26,5 points une semaine après, pour enfin atteindre 23,5 points au 12^e mois, chez le sous-groupe ayant reçu l'oxycodone durant la phase à double insu suivie de l'oxycodone/naloxone durant la prolongation.
- Parallèlement, le BFI moyen est passé de 29,8 points à 27,5 points puis à 20,2 points, chez le sous-groupe qui a toujours reçu l'oxycodone/naloxone.
- L'efficacité analgésique s'est maintenue dans les deux sous-groupes durant les 12 mois.

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

L'INESSS estime que plusieurs éléments contribuent à rendre difficile l'appréciation de l'efficacité de l'oxycodone/naloxone sur la constipation causée par les opioïdes au 12^e mois, en l'occurrence :

- le caractère ouvert et non comparateur du devis;
- la possibilité d'augmenter la dose d'oxycodone entre la fin des phases à double insu et le début des phases de prolongation;
- l'absence de renseignements sur les traitements laxatifs concomitants.

Besoin de santé

Plusieurs opioïdes puissants à LP, efficaces pour le contrôle des douleurs d'intensité modérée ou grave, sont inscrits sur les listes de médicaments. Il est bien établi que la constipation est un des effets indésirables les plus incommodes pour les patients qui en reçoivent. Un large éventail de laxatifs figure également sur les listes pour son soulagement et sa prévention. Malgré cela, la constipation demeure chez plusieurs patients. Une simplification du régime médicamenteux des personnes devant prendre un opioïde puissant par l'usage de l'association oxycodone/naloxone serait une avenue intéressante, pour autant qu'elle procure une analgésie et un contrôle de la constipation au moins semblables aux traitements usuels. L'INESSS n'a pas de doute au regard de son pouvoir antalgique, mais la conception de toutes les études examinées ne permet pas de bien démontrer une équivalence entre les bienfaits de la naloxone et ceux des laxatifs, pour la gestion de la constipation liée aux opioïdes. Dans un autre ordre d'idées, il y a une tendance croissante à vouloir développer des formulations d'opioïdes avec un potentiel réduit de mauvais usage. Le risque d'abus et d'usage inapproprié avec cette classe de médicaments constitue une préoccupation. Certaines études, dont la qualité méthodologique est faible, portent à croire que la naloxone, associée à l'oxycodone, contribuerait à atténuer ces risques. Toutefois, cet élément ne saurait pallier la faiblesse de la preuve relative à l'effet de la naloxone sur la constipation, car cette dernière fait partie des indications reconnues par Santé Canada pour Targin^{MC}.

Délibération sur la valeur thérapeutique

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

Motifs de la position unanime

- En raison des faiblesses méthodologiques des études évaluées qui influent notamment sur leur validité externe, leur résultats ne permettent pas d'apprécier avec justesse le bien-fondé d'associer la naloxone à l'oxycodone pour maintenir ou améliorer la fonction intestinale, lorsque la prise chronique d'un opioïde puissant est requise.
- On ne dispose toujours pas de comparaison entre l'oxycodone/naloxone et un opioïde puissant associé à un traitement laxatif optimal, en vue de bien évaluer la valeur thérapeutique de la naloxone dans cette association.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, et coll.** A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. *Palliat Med* 2012;26(1):50-60.
- **Blagden M, Hafer J, Duerr H, et coll.** Long-term evaluation of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in patients with moderate-to-severe chronic pain: pooled analysis of extension phases of two Phase III trials. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26(12):1792-801.

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

- **Hesselbarth S, Löwenstein O, Cegla T.** Effects of prolonged-release oxycodone/naloxone on pain control, bowel function and quality of life: A prospective observational study (OXN 9505). *Scandinavian J Pain* 2014;5:75-81.
- **Löwenstein O, Leyendecker P, Hopp M, et coll.** Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(4):531-43.
- **Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, et coll.** Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin* 2008;24(12):3503-12.
- **Ueberall MA, Mueller-Schwefe GH.** Safety and efficacy of oxycodone/naloxone vs. oxycodone vs. morphine for the treatment of chronic low back pain: results of a 12 week prospective, randomized, open-label blinded endpoint streamlined study with prolonged-release preparations. *Curr Med Res Opin* 2015;31(7):1413-29.
- **Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, et coll.** Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain* 2008;9(12):1144-54.

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

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

VITAMIN D₃ - SOFTGEL CAPSULES 25 000 IU^{MC} – Supplément de vitamine D

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Vitamin D₃ - Softgel capsules 25 000 IU

Dénomination commune : Cholécalficérol

Fabricant : Orimed

Forme : Capsule

Teneur : 25 000 UI

Avis de refus d'inscription aux listes de 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 Vitamin D₃ - Softgel capsules^{MC} à la teneur de 25 000 UI sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le cholécalficérol administré sous la forme de capsules de 25 000 unités internationales (UI) est indiqué chez les patients ayant une déficience en vitamine D, spécifiquement chez ceux atteints de rachitisme et d'hypoparathyroïdie. Une déficience en vitamine D 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 de médicaments. Il s'agit de la première évaluation de Vitamin D₃ - Softgel capsules 25 000 IU^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique de différentes teneurs de cholécalficérol. Dans les travaux actuels, il s'est penché sur la pertinence d'une teneur de 25 000 UI en cholécalficérol. Les études soumises par le fabricant, de niveau de preuve faible, n'ont pas été retenues puisqu'elles présentent trop de limites méthodologiques. L'INESSS a donc évalué la documentation scientifique existante sur la prévention et le traitement d'une déficience en vitamine D. Il a aussi consulté des experts en ce domaine.

Chez les adultes en bonne santé présentant un faible risque de déficit en vitamine D, les lignes directrices canadiennes sur la prise en charge de l'ostéoporose recommandent une supplémentation quotidienne de 400 UI à 1000 UI (10 mcg à 25 mcg) de vitamine D (Hanley 2010, Papaioannou 2010). Une dose quotidienne allant jusqu'à 2 000 UI (50 mcg) de vitamine D est recommandée chez les adultes de plus de 50 ans présentant un risque modéré de déficit en vitamine D. La prise hebdomadaire d'une dose de 10 000 UI (250 mcg) de vitamine D peut être une option, en fonction de la préférence des patients. Par contre, la prise de doses

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

supérieures à 10 000 UI une fois par semaine n'est pas établie chez ces patients. De même, l'effet d'une prise mensuelle unique de vitamine D, à une dose cumulative équivalente à la dose quotidienne ou hebdomadaire, n'est pas défini. De récentes recommandations canadiennes portant sur la prévention des fractures en soins de longue durée (Papaioannou 2015) font état d'une variabilité de l'effet de la vitamine D lorsque celle-ci est donnée en fortes doses mensuelles ou annuelles. Bien qu'une étude ait démontré qu'une même dose totale de vitamine D répartie en prise quotidienne, hebdomadaire ou mensuelle produit une réponse similaire sur la concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D (Ish-Shalom 2008), une autre étude a rapporté des résultats contraires (Chel 2008).

Les patients avec une déficience grave, par exemple ceux atteints de rachitisme ou d'ostéomalacie, peuvent nécessiter des doses de vitamine D aussi élevées que 50 000 UI (1 250 mcg) une fois par jour pour deux à quatre semaines, suivies de doses d'entretien inférieures (Hanley). Selon l'Endocrine Society (Holick 2011), une déficience en vitamine D chez l'adulte doit être traitée par une prise hebdomadaire de 50 000 UI de vitamine D pendant 8 semaines ou par une prise quotidienne de 6 000 UI de vitamine D2 ou D3, jusqu'à l'obtention d'une concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D supérieure à 75 nmol/l (30 ng/ml). Par la suite, une dose d'entretien de 1 500 UI à 2 000 UI est recommandée. Des doses plus élevées que celles-ci peuvent être nécessaires, mais nécessitent la surveillance de la concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D. Il est constaté que différentes recommandations existent concernant la dose et la posologie à privilégier en vitamine D chez les patients avec une déficience grave. La place d'une teneur de 25 000 UI de vitamine D chez ces patients n'est donc pas clairement établie.

Finalement, en pratique clinique, les experts consultés prescrivent la vitamine D en accord avec les recommandations citées ci-haut (Hanley, Holick, Papaioannou). Ils sont d'avis que les teneurs de vitamine D présentement inscrites aux listes répondent aux besoins des patients. Des teneurs plus élevées que 10 000 UI pourraient s'avérer utiles pour espacer les prises de vitamine D et possiblement favoriser l'adhésion au traitement. Cette pratique n'est cependant pas appuyée par des données probantes tant au regard de l'efficacité que de l'adhésion au traitement. De plus, en raison de la longue demi-vie de la vitamine D et de son accumulation dans les tissus, les experts se questionnent sur les risques possibles d'une dose trop élevée de vitamine D, notamment l'hypercalciurie et l'hypercalcémie, advenant une utilisation inappropriée.

En conclusion, à la lumière de ces éléments, l'INESSS est d'avis que la place et la pertinence d'une teneur de 25 000 UI en cholécalférol est mal définie. Ainsi la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Chel V, Wijnhoven HA, Smit JH, et coll.** Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporos Int.* 2008 May;19(5):663-71.
- **Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, et coll.** Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(9):3430-5.
- **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.

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

- **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.
- **Papaioannou A, Santesso N, Morin SN, et coll.** Recommandations en vue de la prévention des fractures dans les établissements de soins de longue durée. *JAMC* 2015;187(15):E450-E461.

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

ROSIVER^{MC} – Rosacée papulopustuleuse

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Rosiver

Dénomination commune : Ivermectine

Fabricant : Galderma

Forme : Cr. Top.

Teneur : 1 %

Avis de refus d'inscription aux listes de 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 Rosiver^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de la rosacée papulopustuleuse chez l'adulte.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Rosiver^{MC} est une crème topique contenant de l'ivermectine à 1 % indiquée pour le « traitement topique des lésions inflammatoires (papules et pustules) de la rosacée chez les adultes (≥ 18 ans) ». Il s'agit d'un agent ayant des propriétés antiparasitaires et anti-inflammatoires. Cependant, son mode d'action dans le traitement de la rosacée n'est pas connu. D'autres agents topiques figurent sur les listes de médicaments pour soigner cette maladie, le métronidazole sous différentes formes pharmaceutiques (crème, gel, lotion) et teneurs (0,75 % et 1 %) et, à titre de médicament d'exception, l'acide azélaïque en gel (Finacea^{MC}). Il s'agit de la première évaluation de Rosiver^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, celles de Stein Gold (mars 2014 et novembre 2014) et de Taieb (2015) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau non publiée afin de soutenir l'évaluation de la pharmacoeconomie.

La publication de Stein Gold (mars 2014) concerne la première partie de deux études multicentriques à répartition aléatoire et au devis identique (études 1 et 2). Leur phase de prolongation jusqu'à la semaine 52 constitue leur deuxième partie et elle est abordée ci-après dans une autre publication du même auteur. La première partie des études, d'une durée de 12 semaines, est menée à double insu et elle est contrôlée avec véhicule. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une application quotidienne d'une crème topique d'ivermectine dosée à 1 % pour le traitement de la rosacée papulopustuleuse modérée à grave. L'atteinte de la rosacée devait correspondre à un score à l'échelle d'évaluation globale de l'investigateur (EGI) de 3 ou 4, s'échelonnant de 0 à 4, 0 signifiant l'absence de lésions. De plus, le décompte des lésions faciales devait être d'au moins 15 sans toutefois excéder 70. Les coparamètres principaux d'évaluation sont la proportion de patients ayant obtenu un score 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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).

l'échelle EGI correspondant à la disparition complète ou quasi complète des lésions (scores de 0 ou 1) et le changement absolu du nombre de lésions par rapport à celui de départ, et ce, comparativement au véhicule à la semaine 12. Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau qui suit.

Principaux résultats d'efficacité de la crème d'ivermectine 1 % comparativement au véhicule pour le traitement de la rosacée papulopustuleuse modérée à grave (Stein Gold mars 2014)

Paramètre d'évaluation (Semaine12)	Étude 1 (n = 683)		Étude 2 (n = 688)	
	Ivermectine (n = 451) Valeur p	Véhicule (n = 232)	Ivermectine (n = 459) Valeur p	Véhicule (n = 229)
Proportion de répondants selon l'échelle EGI ^{a,b}	38,4 % p < 0,001	11,6 %	40,1 % p < 0,001	18,8 %
Différence moyenne de la variation du nombre de lésions p/r au nombre initial ^a (IC95 %)	-8,13 (-10,12 à -6,13)		-8,22 (-10,18 à -6,25)	
Réduction médiane en pourcentage du nombre de lésions p/r au nombre initial	76 % p < 0,01	50 %	75 % p < 0,001	50 %

a Coparamètre principal d'efficacité. L'analyse statistique des données manquantes est fondée sur le report prospectif de la dernière observation (*last observation carried forward*, LOCF) et porte sur la population en intention de traiter.

b L'échelle d'évaluation globale de l'investigateur (EGI), dont les scores varient de 0 à 4, permet d'évaluer la gravité de la maladie. La réponse est définie par l'atteinte des scores 0 ou 1 signifiant, soit la disparition complète des lésions, soit leur quasi-disparition.

p/r : par rapport

En ce qui a trait à l'innocuité à court terme, l'incidence des effets indésirables est similaire entre les études (37 % à 41 % selon les groupes). Dans l'étude 1, les événements indésirables les plus fréquemment signalés sont la sensation de brûlure (1,8 % avec l'ivermectine et 2,6 % avec le véhicule). Quant à l'étude 2, il s'agit du prurit et de la sécheresse de la peau (0,7 % avec l'ivermectine et 0,9 % avec le véhicule).

La première partie de ces études est jugée de bonne qualité méthodologique, avec un choix de paramètres d'évaluation principaux et secondaires jugés cliniquement pertinents. En outre, la répartition aléatoire est adéquate, le double insu est respecté et la période de 12 semaines établie pour évaluer la réponse au traitement est suffisante dans le cas de la rosacée. Un des avantages de l'étude est d'avoir réalisé, en plus de l'analyse statistique sur la population en intention de traiter, une analyse *per protocole* pour valider la robustesse des résultats qui s'est avérée concluante. Il est à noter que le nombre moyen initial de lésions de chaque groupe est élevé (environ 30). De l'avis de cliniciens, la validité externe des études en est affectée, puisqu'en pratique, ces patients sont généralement traités par des agents systémiques. Par ailleurs, l'ampleur de l'effet du véhicule est jugée cliniquement importante.

Les résultats observés à la semaine 12 indiquent que la crème d'ivermectine est supérieure à son véhicule pour faire disparaître complètement ou quasi complètement les lésions. Il en est de même en ce qui a trait à la comparaison de la variation absolue du nombre de lésions par rapport à la valeur initiale. De surcroît, l'écart entre les 2 groupes à cet égard est d'environ 8 lésions dans chacune des études, ce qui est jugé cliniquement significatif.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 publication de Stein Gold (novembre 2014) concerne la deuxième partie des deux études précitées. Il s'agit d'une phase de prolongation de 40 semaines à l'insu de l'investigateur ayant pour but d'évaluer l'innocuité à long terme de la crème d'ivermectine. Les sujets précédemment traités avec l'ivermectine l'ont continuée, alors que ceux traités avec le véhicule l'ont vu remplacé par un gel d'acide azélaïque, dosé à 15 %, appliqué deux fois par jour.

Sur les 1 371 participants aux études 1 et 2, 1 261 (92%) ont terminé les 12 premières semaines. À la semaine 12, 1 258 sujets sont entrés dans la phase de prolongation et 1 046 d'entre eux l'ont terminée. Ceci donne lieu à un pourcentage d'abandons d'environ 24 % par rapport à la population initiale ($n = 1\,371$). Les principaux résultats recueillis au cours de la prolongation sont les suivants :

- L'incidence des effets indésirables causés par les médicaments à l'étude est plus faible avec l'ivermectine (1,9 % et 2,1 %) qu'avec le gel d'acide azélaïque (6,7 % et 5,8 %).
- Aucun participant n'a cessé l'ivermectine en raison d'effets indésirables liés à celle-ci.
- Le pourcentage de patients présentant une disparition complète ou quasi-complète des lésions à la semaine 52 avec l'ivermectine correspond respectivement à 71,1 % et à 76 % des participants aux phases de prolongation des études 1 et 2.

Les résultats montrent que l'ivermectine est bien tolérée à plus long terme. Par ailleurs, en raison des caractéristiques du devis, la comparaison de l'efficacité des deux traitements est rendue difficile, si bien que l'INESSS n'est pas en mesure de tirer des conclusions à ce sujet. En effet, les patients traités avec l'ivermectine ont bénéficié de 12 semaines de traitement actif de plus que ceux qui ont reçu l'acide azélaïque. Il s'agit d'une lacune importante des études. Dans un autre ordre d'idées, l'INESSS est d'avis que la méthode d'évaluation des résultats à long terme manque de rigueur, puisqu'aucune méthode d'imputation des données manquantes n'a été retenue. Le mode de calcul des proportions de répondants n'est pas jugé conservateur, de telle sorte qu'il contribue à les surestimer. C'est pourquoi l'INESSS est d'avis qu'il faut interpréter avec prudence les proportions des répondants à long terme citées dans la publication de Stein Gold (novembre 2014), étant donné qu'environ 22 % des patients sous traitement constant avec l'ivermectine ont abandonné l'étude avant la semaine 52. Néanmoins, l'INESSS estime que la réponse se maintient durant cette période en prenant en considération le pourcentage d'abandons.

L'étude de Taieb, d'une durée de 16 semaines, est un essai multicentrique, à répartition aléatoire, mené à l'insu de l'investigateur auprès de 962 adultes. Elle vise à comparer l'efficacité et l'innocuité de la crème d'ivermectine 1 %, appliquée une fois par jour, à celles d'une crème de métronidazole 0,75 %, appliquée deux fois par jour, pour le traitement de la rosacée papulopustuleuse modérée à grave. De fait, l'atteinte de la rosacée devait correspondre à un score à l'échelle EGI de 3 ou 4, associé à la présence d'au moins 15 lésions faciales inflammatoires sans toutefois excéder 70. Le paramètre principal d'évaluation est la variation en pourcentage du nombre de lésions entre le début de l'étude et la semaine 16. L'analyse statistique des données manquantes est fondée sur le report prospectif de la dernière observation (*last observation carried forward*, LOCF) et porte sur la population en intention de traiter. Les principaux résultats à la semaine 16 sont les suivants :

- La réduction moyenne du nombre de lésions par rapport à celui de départ est de 83 % avec l'ivermectine contre 73,7 % avec le métronidazole ($p < 0,001$).
- La proportion de répondants selon l'EGI (scores 0 ou 1) est de 84,9 % avec l'ivermectine contre 75,4 % avec le métronidazole ($p < 0,001$).

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

Sur le plan méthodologique, la qualité de cette étude est jugée acceptable, si l'on fait exception du biais d'intervention découlant de la différence entre les médicaments quant à leur fréquence d'administration. Le choix de la crème de métronidazole à la teneur de 0,75 % comme comparateur est approprié, bien qu'en pratique, le gel de métronidazole à la teneur de 1 %, appliqué une fois par jour, soit plus fréquemment prescrit. Les paramètres évalués sont pertinents. Cependant, l'INESSS est d'avis que la supériorité de l'ivermectine par rapport au métronidazole est faible et non significative sur le plan clinique. En effet, il a estimé que la différence absolue entre les deux groupes quant à la réduction du nombre de lésions à la semaine 16 est d'environ trois lésions. Par le fait même, l'INESSS n'est pas en mesure de reconnaître une supériorité à l'ivermectine par rapport au métronidazole du point de vue clinique. En revanche, il considère que leur efficacité est similaire.

En ce qui a trait à l'innocuité, l'incidence des effets indésirables est comparable entre les deux groupes (environ 33 %). Ils ont mené à une interruption de traitement chez 1,3 % des sujets traités avec l'ivermectine et chez 2,7 % de ceux traités avec le métronidazole.

Le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau non publiée dans le but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la crème d'ivermectine 1 % à celles de différentes formulations topiques d'acide azélaïque et de métronidazole, chez des sujets atteints de rosacée papulopustuleuse modérée à grave. Cette méta-analyse avait pour but de mettre à jour une revue systématique de Cochrane (van Zuuren 2011) qui visait aussi des traitements systémiques. Les paramètres examinés incluent la réduction du nombre de lésions inflammatoires et la proportion de patients ayant obtenu un score à l'échelle EGI correspondant à leur disparition complète ou quasi-complète (scores 0 ou 1). À titre informatif, van Zurren a publié en 2015 une mise jour de sa revue de 2011 en y ajoutant notamment les trois études précitées portant sur l'ivermectine. Ses conclusions à son sujet sont cohérentes avec celles de l'INESSS en ce qui a trait à la comparaison de son effet avec celui du placebo et du métronidazole.

La stratégie de recherche de la méta-analyse en réseau est détaillée et reproductible et les principales caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse, telles que la méthodologie, les critères d'inclusion et d'exclusion et la démographie des patients, sont présentées. De plus, l'évaluation globale de la validité interne de chacune des études y est décrite. Les paramètres d'efficacité choisis sont pertinents. Cependant, des 55 études incluses dans la méta-analyse, celles retenues pour l'évaluation en réseau de la crème d'ivermectine sont limitées en nombre. De plus, les réseaux ont été préparés en combinant des résultats d'études portant sur différentes formulations, par exemple, le gel et la mousse d'acide azélaïque, alors qu'il est connu que la forme pharmaceutique peut influencer l'effet d'une même molécule en dermatologie. En outre, les échelles EGI varient selon les études, ainsi que les critères d'inclusion. Ce ne sont que quelques exemples d'éléments qui contribuent à rendre incertaines les conclusions de la méta-analyse. Enfin, les larges intervalles de crédibilité des résultats témoignent de leur manque de précision. Par conséquent, l'INESSS ne la retient pas pour statuer sur l'efficacité relative des traitements topiques en rosacée.

Besoin de santé

Il existe présentement différentes options de traitements topiques déjà inscrites aux listes de médicaments pour le traitement de la rosacée, notamment le métronidazole et l'acide azélaïque. En cas d'inefficacité ou d'intolérance, des agents systémiques comme des antibiotiques sont utilisés en association ou non avec un médicament topique. La crème d'ivermectine se différencierait des autres agents par son mécanisme d'action. À titre

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

d'antiparasitaire, elle agirait contre le microorganisme *Demodex* potentiellement impliqué dans la rosacée. Cependant, cette prétention reste à confirmer. Pour ces raisons, l'INESSS estime que la crème d'ivermectine 1 % ne comble pas de besoin de santé majeur eu égard à l'arsenal thérapeutique disponible.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de reconnaître la valeur thérapeutique, de la crème d'ivermectine 1 % pour le traitement de la rosacée papulopustuleuse modérée à grave.

Motifs de la position unanime

- La crème d'ivermectine est supérieure cliniquement à son véhicule pour faire disparaître complètement ou quasi-complètement les lésions inflammatoires de la rosacée.
- Le pourcentage de réduction du nombre de lésions avec la crème d'ivermectine 1 %, appliquée une fois par jour, est plus élevé à la semaine 16 que celui avec la crème de métronidazole 0,75 %, appliquée deux fois par jour. Toutefois, la comparaison entre les deux traitements de la réduction absolue du nombre de lésions à ce moment, estimée par l'INESSS, ne reflète pas une supériorité cliniquement significative. Ainsi, aucune efficacité incrémentale ne peut être attribuée à l'ivermectine; son efficacité est considérée comme étant semblable à celle de son comparateur.
- L'ivermectine est bien tolérée.
- La disparition ou la quasi-disparition des lésions peut se maintenir jusqu'à 52 semaines.

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

Le coût pour 60 jours de traitement avec l'ivermectine varie de ■■■ \$ à ■■■ \$. Il est deux fois plus élevé que celui des crèmes de métronidazole aux teneurs de 0,75 % ou 1 %, de la lotion de métronidazole 0,75 % et du gel d'acide azélaïque (31 \$ à 54 \$). Il est également quatre fois plus élevé que celui du gel de métronidazole 1% (18 \$ à 27 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité différentiel de l'ivermectine comparativement au métronidazole (0,75 % et 1 %) et au gel d'acide azélaïque pour le traitement des lésions inflammatoires de la rosacée, à partir notamment des résultats de la méta-analyse en réseau précitée. Toutefois, en l'absence d'une démonstration fiable d'un effet thérapeutique incrémental du traitement avec l'ivermectine face à ses comparateurs, l'étude coût-utilité n'est pas retenue.

Sur la base de l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires, l'INESSS a réalisé une première analyse de minimisation des coûts qui compare l'ivermectine et les deux formulations topiques de métronidazole (0,75 % et 1 %), lesquelles ont été jugées équivalentes selon l'avis des experts consultés. En considérant qu'une application requiert environ 0,75 g ou ml pour la surface totale du visage, il ressort que le coût d'un traitement de 60 jours avec l'ivermectine (■■■ \$) est supérieur à celui du métronidazole (27 \$ à 46 \$).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 l'absence de comparaison directe avec le gel d'acide azélaïque 15 %, l'appréciation de l'efficacité de l'ivermectine par rapport à celui-ci est rendue plus difficile. Cependant, l'INESSS a statué par le passé que l'efficacité du gel d'acide azélaïque était non inférieure à celle du gel de métronidazole 1 %, à leur posologie approuvée. Tout en étant conscient des limites d'une comparaison indirecte naïve, il estime peu probable que l'efficacité de l'ivermectine se distingue de celle de l'acide azélaïque au point de pouvoir justifier un écart de coût entre eux. De fait, il en coûte ■ \$ pour 60 jours de traitement avec l'ivermectine contre 54 \$ avec l'acide azélaïque, ce dernier étant inscrit comme médicament d'exception, en raison de son coût élevé par rapport aux formulations de métronidazole.

En conclusion, à la lumière de ce qui précède, l'INESSS considère que l'ivermectine ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Outre les considérations avancées dans la section traitant du besoin de santé, aucun autre élément n'a été relevé.

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 de ne pas inscrire Rosiver^{MC} sur les listes de médicaments.

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

Motifs de la position unanime

- La crème d'ivermectine est supérieure cliniquement à son véhicule pour faire disparaître complètement ou quasi-complètement les lésions inflammatoires de la rosacée papulopustuleuse modérée à grave.
- Le pourcentage de réduction du nombre de lésions avec la crème d'ivermectine 1 %, appliquée une fois par jour, est plus élevé à la semaine 16 que celui avec la crème de métronidazole 0,75 %, appliquée deux fois par jour. Toutefois, la comparaison entre les deux traitements de la réduction absolue du nombre de lésions à ce moment, estimée par l'INESSS, ne reflète pas une supériorité cliniquement significative. Ainsi, aucune efficacité incrémentale ne peut être attribuée à l'ivermectine; son efficacité est considérée comme étant semblable à celle de son comparateur.
- L'ivermectine est bien tolérée.
- La disparition ou la quasi-disparition des lésions peut se maintenir jusqu'à 52 semaines.
- Il existe présentement différentes options de traitements topiques ou systémiques déjà inscrites aux listes de médicaments. L'ivermectine ne comble donc pas de besoin de santé majeur.
- Le coût d'un traitement avec l'ivermectine est supérieur à celui des diverses formulations de métronidazole (0,75 % et 1 %) ainsi que du gel d'acide azélaïque, et ce, sans démonstration de bénéfices incrémentaux. L'ivermectine ne constitue donc pas une option de traitement jugée efficace.

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

- **Stein Gold L, Kircik L, Fowler J, et coll.** Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol* 2014 Mar;13(3):316-23.
- **Stein Gold L, Kircik L, Fowler J, et coll.** Long-term safety of ivermectin 1% cream vs azelaic acid 15% gel in treating inflammatory lesions of rosacea: results of two 40-week controlled, investigator-blinded trials. *J Drugs Dermatol* 2014 Nov;13(11):1380-6.
- **Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, et coll.** Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol* 2015;172(4):1103-10.
- **van Zuuren EJ, Fedorowicz Z.** Interventions for rosacea: abridged updated Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol* 2015;173(3):651-62.
- **van Zuuren EJ, Kramer SF, Carter BR, et coll.** Effective and evidence-based management strategies for rosacea: summary of a Cochrane systematic review. *Br J Dermatol* 2011;165(4):760-81.

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).

TOUJEO^{MC} SOLOSTAR^{MC} – Diabète

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 de 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 de médicaments.

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. Elle est indiquée « 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 lorsqu'un essai préalable avec une insuline à action intermédiaire n'a pas permis de contrôler de façon adéquate le profil glycémique sans causer un épisode d'hypoglycémie grave ou de fréquents épisodes d'hypoglycémie. Il s'agit de la première évaluation du stylo jetable Toujeo^{MC} SoloStar^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées pour évaluer la valeur thérapeutique de l'insuline glargine à la teneur de 300 U/ml, l'INESSS a retenu l'étude d'Home (2015) et la méta-analyse de Ritzel (2015).

Diabète de type 1

L'étude d'Home est un essai de non-infériorité d'une durée de 6 mois, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Son but est de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'insuline glargine à la teneur de 300 U/ml à celles de l'insuline glargine 100 U/ml chez les diabétiques de type 1. Cet essai regroupe 549 adultes répartis en 4 groupes parallèles, qui reçoivent de l'insuline glargine 300 U/ml matin ou soir ou de l'insuline glargine 100 U/ml matin ou soir. Tous reçoivent également une insuline à action rapide. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) est inférieure ou égale à 0,4 % pour la différence d'efficacité entre les traitements. Les principaux résultats à 6 mois, sont :

- La moyenne de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) est diminuée de 0,04 % (IC95 % : -0,10 % à 0,19 %) chez les sujets recevant l'insuline glargine 300 U/ml par rapport à ceux recevant la teneur de 100 U/ml.

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

- Les doses moyennes d'insuline sont de 0,47 U/kg/jour chez les sujets recevant l'insuline glargine 300 U/ml et de 0,40 U/kg/jour chez ceux recevant la teneur de 100 U/ml.

La méthodologie de cette étude est jugée adéquate. L'HbA1_c de départ était 8,1 %. La dose initiale d'insuline glargine 300 U/ml était de 0,38 U/kg/jour alors qu'elle était de 0,37 U/kg/jour pour la teneur de 100 U/ml. Le paramètre d'évaluation principal est satisfait puisque la borne supérieure de l'IC95 % pour la différence d'efficacité entre les traitements est inférieure à 0,4 % après 6 mois de traitement. Cependant, pour atteindre la même valeur d'HbA1_c, les sujets qui recevaient l'insuline glargine 300 U/ml ont nécessité un nombre plus important d'unités d'insuline que ceux qui recevaient la teneur de 100 U/ml. Le gain de poids est légèrement moindre chez les utilisateurs d'insuline glargine 300 U/ml par rapport à ceux qui utilisent la teneur de 100 U/ml, pour une différence de 0,6 kg. Toutefois, il s'agit d'une diminution jugée non cliniquement significative. Du point de vue de l'innocuité, le risque de présenter un épisode d'hypoglycémie, peu importe l'heure, est semblable pour les deux teneurs.

Diabète de type 2

Les données de la méta-analyse de Ritzel proviennent des études Édition 1, Édition 2 et Édition 3. Il s'agit d'études contrôlées à répartition aléatoire, à devis ouvert dont la durée est de 6 mois. Cette analyse compare l'efficacité et l'innocuité de l'insuline glargine à la teneur de 300 U/ml à celles de la teneur de 100 U/ml chez des diabétiques de type 2. Elle regroupe 2 496 sujets qui reçoivent également de l'insuline à courte action, des antidiabétiques oraux ou les deux. Les principaux résultats à 6 mois sont :

- La différence de la moyenne des moindres carrées de l'HbA1_c est de 0,00 % (IC95 % : -0,08 % à 0,07 %) entre les sujets recevant l'insuline glargine 300 U/ml et ceux recevant la teneur de 100 U/ml.
- Les doses moyennes d'insuline sont de 0,85 U/kg/jour chez les sujets recevant l'insuline glargine 300 U/ml et de 0,76 U/kg/jour chez ceux recevant la teneur de 100 U/ml.

La méthodologie de cette méta-analyse est jugée adéquate. Les résultats démontrent que l'insuline glargine 300 U/ml est d'efficacité semblable à celle de 100 U/ml. Cependant, les sujets qui recevaient l'insuline glargine 300 U/ml ont nécessité un nombre plus important d'unités d'insuline que ceux qui recevaient la teneur de 100 U/ml, pour atteindre la même valeur d'HbA1_c. Le gain de poids est légèrement moindre chez les utilisateurs de l'insuline glargine à la teneur de 300 U/ml par rapport à ceux qui utilisent la teneur de 100 U/ml, pour une différence de 0,3 kg. Il s'agit d'une diminution jugée non cliniquement significative. Du point de vue de l'innocuité, le risque de présenter un épisode d'hypoglycémie nocturne est légèrement moindre pour les sujets qui reçoivent la teneur de 300 U/ml. Toutefois, les épisodes d'hypoglycémie graves sont rares et aucune différence n'est notée entre ces deux teneurs.

En conclusion, la valeur thérapeutique de l'insuline glargine à une teneur de 100 U/ml a déjà été reconnue. Les résultats d'études cliniques démontrent que 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 pour assurer le contrôle glycémique chez l'adulte atteint de diabète de type 1 et de type 2. Toutefois, une dose supérieure d'insuline est requise lorsque la teneur de 300 U/ml est utilisée. Au final, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de Toujeo^{MC} SoloStar^{MC} pour le traitement du diabète de type 1 et de type 2.

Besoin de santé

La dose d'insuline administrée avec le stylo injecteur prérempli Toujeo^{MC} SoloStar^{MC} correspond à un volume trois fois moindre que celui de Lantus^{MC} SoloStar^{MC}. Chez les patients utilisant 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).

fortes doses d'insuline, l'injection d'un volume plus petit est plus confortable. 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'une unité d'insuline glargine à une teneur de 300 U/ml (■ \$) est ■■■■ à celui de l'insuline glargine à une teneur de 100 U/ml (0,059 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer l'insuline glargine à la teneur de 300 U/ml à l'insuline glargine et à l'insuline détémir, toutes deux à la teneur de 100 U/ml, chez une population atteinte de diabète de type 1 ou de type 2. Elle repose notamment sur l'hypothèse qu'une dose supérieure d'insuline glargine est requise lorsque la teneur de 300 U/ml est utilisée comparativement à celle de 100 U/ml pour obtenir un même contrôle glycémique. Considérant l'ensemble de ces éléments, le coût de traitement avec l'insuline glargine 300 U/ml serait ■■■■ que le coût moyen pondéré de ses comparateurs, autant pour le traitement du diabète de type 1 que pour celui du diabète de type 2.

L'INESSS est d'avis qu'une analyse de minimisation des coûts constitue un devis adéquat, puisque l'efficacité et l'innocuité de l'insuline glargine aux teneurs de 100 U/ml et de 300 U/ml sont semblables. L'insuline détémir n'a pas été retenue dans cette analyse puisqu'il considère que l'insuline glargine 100 U/ml correspond au comparateur le plus pertinent. De plus, l'INESSS adhère au constat que, pour obtenir un même contrôle glycémique, des doses supérieures sont requises avec la teneur de 300 U/ml. Toutefois, il retient des différences de doses entre cette dernière et celle de 100 U/ml supérieures à celles présentées par le fabricant. Afin de quantifier la différence de coût entre les deux teneurs, l'INESSS s'est appuyé sur les éléments suivants :

- Pour le diabète de type 1, le nombre d'unités utilisées quotidiennement est de 17,5 % plus élevé avec l'insuline glargine 300 U/ml (Home).
- Pour le diabète de type 2, le nombre d'unités utilisées quotidiennement est de 11,8 % plus élevé avec l'insuline glargine 300 U/ml (Ritzel).

Sur cette base, le coût moyen pondéré de traitement serait de 12,4 % plus élevé avec la teneur de 300 U/ml qu'avec celle de 100 U/ml pour l'obtention d'un contrôle comparable de la glycémie, pour le diabète de type 1 et de type 2. Ce calcul tient compte de la forte prévalence (90 %) du diabète de type 2 dans la population canadienne (CDA 2015). Ainsi, l'insuline glargine à la teneur de 300 U/ml ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

L'INESSS est conscient des répercussions de tels dispositifs jetables sur l'environnement. Pour cette raison, il souhaite que ces stylos soient utilisés à bon escient. En effet, l'utilisation de cartouches et d'un stylo durable est un meilleur choix pour l'environnement, mais les stylos d'insuline jetables constituent une option pertinente pour les personnes ayant un problème de vision ou de dextérité.

Analyse d'impact budgétaire

L'impact budgétaire présenté par le fabricant est basé sur des données épidémiologiques, ainsi que sur des hypothèses appuyées par des études cliniques, des données de facturation et

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

différentes hypothèses. Le fabricant estime à ■ le nombre de personnes diabétiques, dont 90 % sont atteintes du diabète de type 2. Une croissance annuelle de ■ % de leur nombre est anticipée au cours des trois prochaines années. Les ordonnances de l'insuline glargine 300 U/ml proviendraient à ■. Ses parts de marché seraient de ■ %, ■ % et ■ % au cours des 3 premières années suivant son inscription. Le nombre d'unités utilisées quotidiennement pour l'insuline glargine 300 U/ml comparativement à l'insuline glargine 100 U/ml est augmenté de ■ % pour le diabète de type 1 et de ■ % pour le diabète de type 2.

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

Scénario ^a		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles			■ \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées			■ \$
INESSS	RAMQ	93 775 \$	227 318 \$	391 036 \$	712 129 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			132 062 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			1 303 743 \$

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

L'INESSS est d'avis que l'impact budgétaire net réalisé par le fabricant est sous-estimé. Certaines hypothèses ont été modifiées :

- Provenances des ordonnances : Elles proviendraient dans une plus grande proportion de l'insuline détémir qui est plus coûteuse. Cette modification a un effet à la baisse sur les coûts.
- Parts de marché : Les parts détenues par l'insuline glargine 300 U/ml seraient plus élevées. Cette modification a un effet à la hausse sur les coûts.
- Coûts par unité selon le type de diabète : Les résultats de l'étude d'Home et des méta-analyses de Rizel et de Guillermin (2011) ont servi à calculer les doses d'insuline utilisées quotidiennement. Cette modification a un effet à la hausse important sur les coûts.

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 712 000 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les 3 premières années suivant l'inscription de l'insuline glargine 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 de médicaments. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- La valeur thérapeutique de l'insuline glargine a déjà été reconnue.
- L'insuline glargine 300 U/ml et l'insuline glargine 100 U/ml ont démontré à 6 mois un profil d'efficacité similaire, tant pour le traitement du diabète de type 1, que du type 2. Toutefois, l'emploi de l'insuline glargine 300 U/ml a nécessité l'utilisation d'un plus grand nombre d'unités d'insuline comparativement à celle de 100 U/ml.
- Le coût moyen de traitement avec l'insuline glargine à la teneur de 300 U/ml est ■ que celui de l'insuline glargine à la teneur de 100 U/ml, et ce, pour une efficacité et une innocuité comparables.
- L'impact budgétaire net de l'insuline glargine 300 U/ml est estimé à 712 000 \$ pour les 3 premières années 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).

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, et al.** New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2015;17(4):386–94.
- **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>.
- **Guillermin AL, Samyshkin Y, Wright D et coll.** Modeling the lifetime costs of insulin glargine and insulin detemir in type 1 and type 2 diabetes patients in Canada: a meta-analysis and a costminimization analysis. *J Med Econ* 2011 ;14(2) : 207-216.
- **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.

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

VITAMIN D₃ - SOFTGEL CAPSULES 2 000 IU^{MC} – Supplément de vitamine D

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Vitamin D₃ - Softgel capsules 2 000 IU

Dénomination commune : Cholécalficérol

Fabricant : Orimed

Forme : Capsule

Teneur : 2 000 UI

Avis de refus d'inscription aux listes de 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 Vitamin D₃ - Softgel capsules^{MC} à la teneur de 2 000 UI sur les listes de 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, spécifiquement chez ceux atteints de rachitisme et d'hypoparathyroïdie. Une déficience en vitamine D 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 de médicaments. Il s'agit de la première évaluation de Vitamin D₃ - Softgel capsules^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'apprécier la pertinence de la teneur de 2 000 UI en cholécalficérol, l'INESSS a retenu les recommandations des organismes suivants : Osteoporose Canada (Hanley 2010, Papaioannou 2010) et Endocrine Society (Holick 2011).

Chez les adultes de plus de 50 ans présentant un risque modéré de déficit en vitamine D, les lignes directrices canadiennes sur l'ostéoporose (Hanley, Papaioannou) recommandent la prise de 800 UI à 1000 UI (20 mcg à 25 mcg) de vitamine D₃ par jour. Des doses plus élevées que celles-ci peuvent être requises afin d'obtenir un niveau sérique de 25-hydroxyvitamine D souhaitable (> 75 nmol/l). Des doses quotidiennes allant jusqu'à 2 000 UI (50 mcg) sont sécuritaires et ne nécessitent pas de surveillance.

Selon Holick, une autre option pourrait être de traiter une déficience en vitamine D avec une dose quotidienne de 6 000 UI de vitamine D₂ ou D₃, jusqu'à l'obtention d'une concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D supérieure à 30 ng/ml (75 nmol/l). Par la suite, une dose d'entretien de 1 500 UI à 2 000 UI est recommandée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 d'avis que la teneur de 2 000 UI en cholécalciférol est pertinente et satisfait aux exigences des plus récentes recommandations. La valeur thérapeutique de Vitamin D₃ - Softgel capsules^{MC} est reconnue.

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

Le coût mensuel du traitement avec Vitamin D₃ - Softgel capsules^{MC}, à raison d'une capsule par jour, est de 3,15 \$. Il est supérieur à celui de la vitamine D à la teneur de 1 000 UI, à raison d'un comprimé ou d'une capsule par jour (2,10 \$) et à celui de la vitamine D à la teneur de 800 UI, à raison d'une capsule par jour (1,80 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, en l'absence de données probantes démontrant un effet thérapeutique incrémental pour l'apport quotidien de 2 000 UI de vitamine D comparativement à celui 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 par dose (3,15 \$) est supérieur au coût 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, Vitamin D₃ - Softgel capsules^{MC} ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

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

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 Vitamin D₃ - Softgel capsules^{MC} à la teneur de 2 000 UI sur les listes de médicaments. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- Une supplémentation quotidienne en vitamine D de 800 UI à 2 000 UI est jugée pertinente.
- Le coût de traitement mensuel avec Vitamin D₃ - Softgel capsules^{MC} est supérieur au coût pondéré de ses comparateurs pour une efficacité jugée similaire.

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

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.

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

4 AVIS AVEC CONDITIONS

KALYDECO^{MC} – Fibrose kystique

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Kalydeco

Dénomination commune : Ivacaftor

Fabricant : Vertex

Forme : Comprimé

Teneur : 150 mg

Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments – Valeur thérapeutique (mutations G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R ou G970R)

Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments – À moins que certaines conditions soient respectées (mutation G551D)

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter Kalydeco^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement des personnes souffrant de fibrose kystique et étant porteuses de la mutation G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R ou G970R, car il 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 ajouter Kalydeco^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement des personnes souffrant de fibrose kystique et étant porteuses de la mutation G551D, à moins que les conditions suivantes soient respectées, et ce, dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé. Le cas échéant, une indication reconnue est proposée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable.

Indication reconnue pour le paiement

- ♦ pour le traitement de la fibrose kystique chez les personnes :
 - porteuses de la mutation G551D du gène codant pour la protéine CFTR;
et
 - dont la fonction pulmonaire est altérée au point de nuire gravement aux activités de la vie quotidienne et dont la meilleure valeur du volume expiratoire maximale par seconde (VEMS) se détériore par rapport à celle des deux années précédentes.

La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

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

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve des effets cliniques bénéfiques définie par :

- une amélioration ou une stabilisation du VEMS;
et
- des répercussions positives sur la réalisation des activités de la vie quotidienne ou une diminution des exacerbations (surinfections).

Les autorisations sont données pour une dose biquotidienne d'ivacaftor de 150 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).

À l'intention du public

La fibrose kystique est une maladie héréditaire grave et chronique qui touche une population relativement jeune et dont la gravité peut varier. Elle entraîne des perturbations pulmonaires, digestives, des sinus et peut causer de l'infertilité.

Kalydeco^{MC} est le premier médicament à agir directement sur la protéine défectueuse à l'origine des symptômes. Actuellement, il n'existe aucun traitement pour guérir la fibrose kystique. Les traitements disponibles permettent de prendre en charge les symptômes et les complications infectieuses. L'objectif le plus souvent recherché est de limiter la détérioration de la fonction pulmonaire, car cette détérioration est responsable de la diminution de l'espérance de vie.

L'INESSS a étudié les résultats d'études portant sur des personnes présentant différentes mutations.

Mutations G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R et G970R

Les données qui ont servi à évaluer l'efficacité de Kalydeco^{MC} chez les patients présentant ces mutations présentent plusieurs limites et une grande incertitude. Ainsi, l'INESSS n'a pas pu reconnaître la valeur thérapeutique de ce médicament chez cette population.

Mutation G551D

Les études cliniques réalisées chez des patients porteurs de la mutation G551D démontrent l'effet bénéfique de Kalydeco^{MC} sur la fonction pulmonaire, les exacerbations et le poids. Cependant, aucune donnée ne permet actuellement d'évaluer l'effet d'un traitement avec Kalydeco^{MC} sur la progression de la maladie, la mortalité, le recours aux greffes de poumon ou la possibilité de cesser certains traitements. De plus, rien ne laisse penser que Kalydeco^{MC} pourrait avoir un effet sur les symptômes digestifs et autres perturbations associées à la fibrose kystique.

Le traitement avec Kalydeco^{MC} est très coûteux et le rapport entre son coût et les bénéfices qu'il procure est extrêmement élevé. Par ailleurs, l'INESSS estime que dans les 3 prochaines années, il coûterait environ 3 millions de dollars pour traiter 6 personnes avec Kalydeco^{MC}.

Bien que cette maladie ne puisse pas être guérie actuellement, l'INESSS est conscient de l'importance pour les patients d'avoir accès à un traitement qui limite la détérioration de la fonction pulmonaire. Malheureusement, dans un contexte de ressources limitées, il doit émettre des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable afin de permettre d'aider le plus de personnes dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, puisque le coût de Kalydeco^{MC} est très élevé et que l'on ne sait pas s'il va permettre aux patients de survivre plus longtemps, l'INESSS croit qu'il est nécessaire que le fabricant réduise le coût de son produit afin que ce médicament soit accessible de façon juste et équitable.

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

L'ivacaftor est un potentialisateur de la protéine transmembranaire *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) responsable du transport du chlore et de l'hydratation des sécrétions dans plusieurs organes. Il est indiqué « pour le traitement de la fibrose kystique chez les patients âgés de 6 ans ou plus qui présentent une des mutations suivantes du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR) : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R ou G970R ». Il s'agit du premier médicament ciblant spécifiquement la protéine défectueuse responsable de la fibrose kystique. D'autres traitements médicamenteux qui agissent sur les symptômes de la maladie sont inscrits sur les listes de médicaments, parfois selon certaines conditions. Parmi ceux-ci, on compte des antibiotiques, des bronchodilatateurs, des anti-inflammatoires ainsi que des agents favorisant l'élimination des sécrétions bronchiques. Il s'agit de la troisième évaluation de Kalydeco^{MC} pour la mutation G551D et de la deuxième évaluation pour les autres mutations par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Juin 2013 [Avis de refus \(mutation G551D\)](#)

Juin 2015 [Avis de refus \(mutation G551D\)](#)

[Avis de refus - Valeur thérapeutique \(mutations G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R ou G970R\)](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La fibrose kystique est une maladie héréditaire chronique et évolutive résultant d'une anomalie de la protéine transmembranaire CFTR. La gravité de l'atteinte clinique varie selon la mutation en cause ainsi que selon certains facteurs mal connus. Les mutations sont classées en 5 groupes en fonction de la nature de l'altération de la structure ou du fonctionnement de la protéine CFTR qu'elles entraînent. Les formes classiques, les plus graves, sont le plus souvent caractérisées par une atteinte pulmonaire et une insuffisance pancréatique qui se manifestent tôt durant l'enfance. Bien que l'atteinte d'autres organes puisse entraîner des complications, le pronostic est principalement lié à l'atteinte respiratoire. Les patients porteurs de mutations de classe III, dont la présente évaluation fait l'objet, présentent une maladie qui progresse plus lentement et une évolution plus variable, car certains patients peuvent présenter des symptômes modérés. La découverte de la maladie est généralement tardive et le pronostic beaucoup plus favorable. Les patients porteurs de la mutation G551D peuvent toutefois présenter une symptomatologie plus marquée et plus précoce que ceux présentant l'une des 9 autres mutations.

La prévalence des diverses mutations causant la fibrose kystique, tout comme la maladie elle-même, présente des disparités régionales. Les mutations de classe III touchent près de 2 % à 3 % des Canadiens atteints de fibrose kystique. Un total de 10 personnes au Québec seraient porteuses de la mutation G551D et 4 personnes de l'une des 9 autres mutations.

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

Mutations G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R et G970R

Lors de la première évaluation, la valeur thérapeutique de l'ivacaftor n'a pu être reconnue pour le traitement des patients atteints de fibrose kystique et porteurs d'une des mutations autres que la G551D. Cela était basé sur les données provenant de l'étude KONNECTION portant sur 39 patients (De Boeck 2014). Les résultats démontrent que l'ivacaftor à raison d'une dose de 150 mg administrée toutes les 12 heures procure une amélioration de la fonction de la protéine CFTR objectivée par la diminution de la concentration de chlore dans la sueur, une augmentation statistiquement significative du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) ainsi qu'une prise de poids. Toutefois, une hétérogénéité importante est observée quant aux bénéfices procurés par l'ivacaftor sur la fonction respiratoire, tant entre les sous-groupes de patients selon les mutations qu'entre les sujets de chaque sous-groupe. Le VEMS de départ des patients inclus à l'étude était plus élevé que celui des patients qui seraient traités au Québec et la diminution du VEMS des patients recevant le placebo était plus importante que ce qui serait attendu au cours d'une période de 8 semaines. Ainsi, en raison des limites jugées très importantes et de la grande incertitude dont étaient empreintes les données, l'INESSS n'a pas pu statuer de façon formelle sur l'efficacité de l'ivacaftor chez cette population.

Dans les présents travaux, le fabricant fournit un argumentaire en réponse aux limites soulevées lors de la première évaluation. Il y évoque notamment la similitude de l'anomalie fonctionnelle produite par ces mutations de la protéine CFTR avec celle produite par la mutation G551D dont l'INESSS a reconnu la valeur thérapeutique par le passé. Une démonstration du caractère approprié de la méthodologie de l'étude KONNECTION considérant la rareté de la maladie est faite et la comparabilité des résultats obtenus avec ceux des études ENVISION (Davies 2013) et STRIVE (Ramsey 2011) est notamment mise de l'avant. Après réexamen des données fournies et à la lumière des arguments du fabricant, l'INESSS n'est toujours pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique de l'ivacaftor pour le traitement des patients porteurs de l'une de ces 9 mutations.

Mutation G551D

Lors des évaluations antérieures, la valeur thérapeutique de l'ivacaftor a été reconnue pour le traitement des patients atteints de fibrose kystique et porteurs de la mutation G551D. Cela était basé sur les données provenant notamment des études STRIVE et ENVISION. Celles-ci ont permis de conclure que l'utilisation de l'ivacaftor, à raison d'une dose de 150 mg administrée toutes les 12 heures, est associée à une augmentation cliniquement significative du VEMS, un indicateur de la fonction respiratoire, à une amélioration de la fonction de la protéine CFTR, à une diminution du nombre d'exacerbations pulmonaires ainsi qu'à une prise de poids. Leurs résultats démontrent également que le traitement par l'ivacaftor s'accompagne d'une modeste amélioration de la qualité de vie. Les résultats d'une analyse à 96 semaines et à 144 semaines de l'essai PERSIST (McKone 2012 et 2014), étude de prolongation à devis ouvert de STRIVE et ENVISION, montrent que les bénéfices cliniques observés dans les deux essais pivots persistent. De plus, aucun effet indésirable inattendu n'est rapporté jusque-là.

Dans les présents travaux, les publications de Barry (2014) et de Taylor-Cousar (2015) rapportent les résultats d'études ouvertes ayant pour objectif de documenter l'innocuité et l'efficacité de l'ivacaftor chez des patients, dans le cadre d'un programme d'accès spécial respectivement au Royaume-Uni et aux États-Unis. Ces patients souffraient d'une altération importante de la fonction respiratoire, caractérisée par une mesure de VEMS inférieure à 40 % de la valeur prédite. Cette population de patients a été exclue des essais pivots documentant l'efficacité et l'innocuité de l'ivacaftor. Les résultats confirment le profil d'innocuité acceptable de

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

l'ivacaftor. Bien qu'il existe une incertitude à cet égard, l'ivacaftor pourrait procurer une amélioration modeste des symptômes pulmonaires chez des patients dont la fonction pulmonaire est gravement altérée. Ces données appuient l'avis de l'INESSS à l'égard de la valeur thérapeutique de l'ivacaftor, qui est ainsi toujours favorable pour le traitement des patients porteurs d'une mutation G551D de la protéine CFTR.

Besoin de santé

La diminution de l'espérance de vie des personnes souffrant de fibrose kystique est attribuable aux symptômes pulmonaires. En restaurant l'activité de la protéine CFTR, l'ivacaftor est le premier médicament à agir directement à l'origine des symptômes de la maladie alors que les thérapies usuelles n'agissent que sur la symptomatologie. Le besoin de santé des patients atteints de fibrose kystique, quelles que soient les mutations, réside dans l'amélioration de la fonction respiratoire et de la qualité de vie, la réduction des complications et la prolongation de la survie. L'amélioration des symptômes liés aux perturbations extra-pulmonaires constitue également un besoin.

Concernant les patients porteurs des mutations G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R ou G970R, les données évaluées ne permettent pas de conclure que l'ivacaftor comblerait leur besoin de santé.

En ce qui concerne la population de patients porteurs de la mutation G551D, aucune donnée ne permet actuellement d'évaluer l'effet de l'ivacaftor sur la progression de la maladie, la mortalité, le recours aux greffes pulmonaires ou la possibilité d'interrompre certains traitements. De plus, bien que la protéine CFTR soit présente dans plusieurs organes, rien ne laisse penser que l'ivacaftor pourrait avoir un effet sur la symptomatologie extra-pulmonaire associée à la fibrose kystique. Les études cliniques réalisées chez ces patients démontrent toutefois l'effet bénéfique de l'ivacaftor sur des facteurs prédictifs de la mortalité tels que le VEMS, le poids et le nombre d'exacerbations pulmonaires, ce qui porte à croire que son usage pourrait améliorer l'espérance de vie de certains patients. En outre, en dépit d'une incidence élevée d'infections des voies respiratoires supérieures, il apparaît que le médicament est bien toléré et qu'il n'altère pas la qualité de vie des patients. Ainsi, l'ivacaftor pourrait partiellement combler le besoin de santé des patients porteurs de la mutation G551D.

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

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'ivacaftor ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la fibrose kystique chez les patients porteurs de la mutation G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R ou G970R.

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis que l'ivacaftor satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la fibrose kystique chez les patients porteurs de la mutation G551D.

Motifs de la position unanime

Mutations G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R ou G970R

- L'efficacité de l'ivacaftor est appuyée par une seule étude clinique. Celle-ci comporte des limites jugées très importantes (petit échantillon, hétérogénéité importante, population peu représentative de celle qui serait traitée au Québec, etc.).
- L'argumentaire du fabricant ne permet pas de modifier l'avis des membres à l'égard de la valeur thérapeutique de l'ivacaftor pour le traitement des patients porteurs de l'une de ces mutations.
- Les données évaluées ne permettent pas de conclure que l'ivacaftor comblerait le besoin de santé chez les patients porteurs de ces mutations.

Mutation G551D

- Les résultats proviennent d'études dont la qualité méthodologique est adéquate.
- L'ivacaftor procure une augmentation cliniquement significative du VEMS. Son utilisation est aussi associée à une prise de poids, à une amélioration de la fonction de la protéine CFTR et à une diminution du nombre d'exacerbations pulmonaires.
- Ces bénéfices persistent jusqu'à 144 semaines de traitement et s'accompagnent d'un profil d'innocuité très favorable.
- Son utilisation s'accompagne d'une modeste amélioration de la qualité de vie.
- Bien qu'empreints d'incertitude, les résultats de deux publications récentes montrent que l'ivacaftor pourrait procurer une amélioration modeste des symptômes pulmonaires chez des patients dont la fonction pulmonaire est gravement altérée.

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

Mutation G551D

Le coût mensuel du traitement avec l'ivacaftor, administré à raison de 150 mg deux fois par jour, est de 25 200 \$. Ce coût s'ajoute à celui des traitements usuels de la fibrose kystique.

Du point de vue pharmacoéconomique, aucune donnée ne permet de modifier les conclusions émises antérieurement (Juin 2015). Ces dernières découlent d'une analyse coût-utilité non publiée soumise par le fabricant qui a pour objectif de comparer l'ivacaftor en association avec les traitements usuels comparativement aux traitements usuels employés seuls, chez des patients atteints de fibrose kystique et porteurs de la mutation G551D. Le modèle présente les caractéristiques suivantes :

- un gain de survie estimé à partir des courbes de survie historiques de la maladie ainsi que sur la base des résultats d'une étude (Liou 2001) qui a démontré une relation possible entre la réduction de trois facteurs de risque (l'amélioration du VEMS, l'augmentation du

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

poids ainsi que la diminution du nombre d'exacerbations) et la diminution du risque de décès;

- un horizon temporel à vie (jusqu'à 80 ans);
- des données d'efficacité de l'ivacaftor provenant des études STRIVE et ENVISION ainsi que d'autres hypothèses relatives à la survie des patients atteints de fibrose kystique non traités par l'ivacaftor reposant sur les courbes de survie historiques canadiennes;
- des valeurs d'utilité colligées au moyen d'un questionnaire *EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire 5L* (EQ-5D-5L);
- une perspective d'un ministère de la santé, dans laquelle sont considérés les coûts directs en soins de santé et en médicaments. De plus, une perspective sociétale, dans laquelle les coûts reliés aux pertes de productivité sont ajoutés, a été incluse.

Les résultats de l'analyse coût-utilité pour la population regroupant l'ensemble des mutations s'avèrent semblables à ceux associés à la population de l'étude KONNECTION. Ainsi, il a été supposé que les ratios de la population regroupant l'ensemble des mutations seraient semblables à ceux des sujets porteurs de la mutation G551D.

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

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'ivacaftor en association avec les traitements usuels comparativement aux traitements usuels employés seuls pour le traitement de la fibrose kystique chez les patients porteurs de la mutation G551D

Comparativement au placebo	Fabricant	INESSS
Perspective d'un ministère de la santé		
Coût différentiel total moyen (par patient)	2 402 735 \$	4 614 942 \$
QALY différentiel moyen gagné (par patient)	6,7	2,4
Années de vie différentielles moyennes gagnées (par patient)	5,4	2,7
Ratio coût-utilité différentiel	356 349 \$/QALY gagné	1 962 840 \$/QALY gagné
Ratio coût-efficacité différentiel	444 746 \$/année de vie gagnée	1 703 616 \$/année de vie gagnée
Analyses de sensibilité déterministes	De 342 457 \$/QALY gagné à 377 711 \$/QALY gagné	De 566 502 \$/QALY gagné ^a à 981 629 \$/QALY gagné ^b
Autres ratios différentiels	s.o.	1 471 587 \$/QALY gagné ^c 980 333 \$/QALY gagné ^d
Perspective sociétale		
Coût différentiel total moyen (par patient)	2 359 740 \$	2 526 374 \$
QALY différentiel moyen gagné (par patient)	6,7	2,4
Années de vie différentielles moyennes gagnées (par patient)	5,4	2,7
Ratio coût-utilité différentiel	349 972 \$/QALY gagné	1 954 620 \$/QALY gagné
Ratio coût-efficacité différentiel	436 788 \$/année de vie gagnée	1 696 491 \$/année de vie gagnée
Analyses de sensibilité déterministes	n.d.	De 561 010 \$/QALY gagné ^a à 975 346 \$/QALY gagné ^b
Autres ratios différentiels	s.o.	1 463 366 \$/QALY gagné ^c 972 113 \$/QALY gagné ^d

a Selon un scénario dans lequel le gain de survie associé à l'ivacaftor est de 5 ans, soit lorsqu'un VEMS moyen de 60 % est considéré chez les patients au début du suivi.

b Selon un scénario dans lequel le gain de survie associé à l'ivacaftor est de 3,1 ans, soit lorsque les taux de déclin du VEMS chez la population non traitée est semblable à celui observé dans la pratique.

c Ratio obtenu advenant une diminution de 25 % du prix des comprimés d'ivacaftor

d Ratio obtenu advenant une diminution de 50 % du prix des comprimés d'ivacaftor

n.d. Non disponible

s.o. Sans objet

Lors de l'évaluation antérieure, l'INESSS a jugé que cette étude pharmacoéconomique est adéquate en ce qui a trait aux méthodes utilisées pour l'estimation des données de survie. Par contre, le modèle repose sur des hypothèses peu appuyées, puisqu'aucune étude clinique n'a démontré les bénéfices sur la survie que pourrait procurer l'ivacaftor.

L'INESSS s'est alors interrogé sur certains éléments clés du modèle pharmacoéconomique susceptibles d'affecter l'estimation des ratios et la validité ou l'interprétation des résultats. Ils ont

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

donc été modifiés afin de considérer une évolution et une prise en charge de la fibrose kystique qui reflètent davantage le contexte québécois :

- Selon l'opinion d'experts, le déclin du VEMS considéré chez la population non traitée est plus important que celui observé dans la pratique. Dans l'analyse de l'INESSS, il a été diminué, ce qui réduit le gain en survie, avant actualisation, de 26 ans à 12 ans.
- Les valeurs d'utilité de Gee (2002), que l'INESSS considère encore comme étant les plus représentatives de la qualité de vie des patients ciblés, sont retenues. Selon des experts, les valeurs d'utilité colligées auprès de médecins sont sous-estimées pour les patients avec un VEMS modéré ou grave.
- La prise en compte d'un coût inférieur pour les éventuelles versions génériques du médicament, à la suite de l'expiration de son brevet, n'est pas anticipée. Considérer le coût des versions génériques contribue à une sous-estimation significative du coût total en médicament.
- La valeur du VEMS moyen au début du suivi est diminuée à 60 %, ce qui correspond davantage à l'atteinte des patients qui seront traités avec l'ivacaftor dans la pratique clinique.

À la suite des modifications précédentes, l'INESSS a estimé que les ratios coût-utilité différentiels sont à près de 2 M\$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). L'effet du médicament sur la survie, par extrapolation des bénéfices sur les facteurs de risque qui seraient maintenus à long terme, ainsi que la durée réelle moyenne du gain en survie qui en découlerait le cas échéant, sont des sources d'incertitude importantes dans ce modèle. Par ailleurs, dans l'analyse effectuée selon une perspective sociétale, les coûts indirects sont constants peu importe la gravité de la fibrose kystique, ce qui est questionnable. Compte tenu des incertitudes et de son coût élevé, l'INESSS est toujours d'avis que l'ivacaftor ne constitue pas une option de traitement efficiente et qu'il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour les patients porteurs de la mutation G551D.

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)

Mutation G551D

L'effet bénéfique de l'ivacaftor sur des facteurs prédictifs de la mortalité tels que le VEMS, le poids et le nombre d'exacerbations pulmonaires pourrait se traduire par un accroissement de l'espérance de vie de certains patients. L'amélioration de la fonction pulmonaire et la diminution du nombre d'exacerbations pulmonaires associées à son utilisation pourraient s'accompagner d'une réduction des hospitalisations ou du recours à certains traitements médicamenteux. Les bénéfices mesurés dans les études pivots témoignent d'une amélioration modeste de la qualité de vie. Ainsi, bien que cette hypothèse ne soit actuellement pas appuyée par des données probantes, l'usage de l'ivacaftor pourrait avoir des répercussions positives sur le système de santé.

Toutefois, seules des études à plus long terme permettront de confirmer si le traitement avec l'ivacaftor aura des répercussions positives sur la survie, sur l'utilisation d'autres ressources en santé et sur la qualité de vie des patients porteurs de la mutation G551D.

Analyse d'impact budgétaire

Pour l'évaluation de l'impact budgétaire de l'ivacaftor, le fabricant a fourni une analyse basée sur des données épidémiologiques. La population aux prises avec la fibrose kystique, porteuse d'une mutation G551D ou autre, est estimée à 14 personnes au Québec. Il est supposé que

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

■ % de ces patients seraient assurés avec le régime public d'assurance médicaments et que seuls ceux de 6 ans ou plus seraient admissibles à recevoir l'ivacaftor, pour un total de ■ patients par année. Au cours des trois premières années suivant son inscription, le traitement serait administré chez ■ %, ■ % et ■ % des patients, ce qui correspondrait respectivement à ■, ■ et ■ personnes. L'observance au traitement est établie à ■ %.

Impact budgétaire net de l'inscription de Kalydeco^{MC} à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* pour le traitement de la fibrose kystique chez les patients porteurs de la mutation G551D

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			■ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			■ \$
INESSS ^b	RAMQ	564 144 \$	1 128 288 \$	1 269 324 \$	2 961 756 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			1 551 396 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			3 219 300 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Elles sont effectuées chez une population porteuse d'une mutation G551D ou autre.

b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Elles sont effectuées chez une population porteuse de la mutation G551D seulement.

L'INESSS est en accord avec la majorité des hypothèses émises par le fabricant. Toutefois, les principales modifications suivantes ont été apportées.

- Mutations : en raison de la non-reconnaissance de la valeur thérapeutique des mutations autres que celle G551D, l'analyse exclut les patients qui en sont porteurs.
- Durée de traitement : elle est établie à 12 mois pour les non-répondants, ces derniers étant estimés à environ 20 % des patients traités avec l'ivacaftor.

Sur cette base, des coûts additionnels d'environ 3 M\$ (moyenne de 1 M\$ par année) pourraient être encourus sur le budget de la RAMQ au cours des 3 prochaines années. Ces estimations sont basées sur un nombre total de 6 patients qui recevraient le médicament au cours des 3 premières années suivant son inscription. Notons qu'il y a actuellement très peu (n = 2) de patients porteurs de la mutation G551D qui reçoivent l'ivacaftor par le biais de la mesure du patient d'exception. Ainsi, les coûts réels encourus sur le budget de la RAMQ seraient plutôt de l'ordre de ■ M\$ sur 3 ans.

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'inscription de l'ivacaftor, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 1 M\$ pour le traitement de 5 personnes. Afin de mettre en perspective ce coût et ce qu'il représente, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

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

Coût d'opportunité lié à l'inscription de l'ivacaftor pour le traitement de la fibrose kystique chez les patients porteurs de la mutation G551D – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 987 252 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement de la fibrose kystique (mutation G551D) avec l'ivacaftor	197 450 \$ en coût additionnel annuel moyen par patient	5 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures pour des soins infirmiers à domicile	69 \$/heure	14 308 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	61 418 \$/place	16 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$/lit	15 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	228 \$/jour	4 330 jours

Perspective du clinicien

Kalydeco^{MC} est un nouveau médicament qui améliore le fonctionnement de la protéine CFTR, ce qui contribuerait à hydrater et à faciliter l'excrétion des mucosités des voies respiratoires. Il s'agit du premier médicament à cibler la protéine défectueuse à l'origine des symptômes de la fibrose kystique. L'effet sur l'excrétion du chlore dans la sueur est jugé important par les cliniciens en termes d'amélioration de la qualité de vie des patients. La plupart des patients porteurs de la mutation G551D présentent une évolution plutôt lente de la maladie. Avec les traitements symptomatiques actuellement disponibles, il est peu probable qu'un patient porteur de cette mutation ait besoin de recourir à une greffe de poumons. Toutefois, l'ivacaftor pourrait être une option additionnelle de traitement chez des patients dont la fonction pulmonaire se détériore malgré l'usage des thérapies usuelles. Les experts consultés sont d'avis que si l'état d'un patient venait à se détériorer au point où une greffe de poumon serait requise, l'ivacaftor pourrait permettre de ralentir la détérioration pulmonaire dans l'attente de la greffe.

Introduction aux perspectives patient et citoyen

Qu'entend-on exactement par « perspective patient » et « perspective citoyenne » ? Le parallèle entre les deux perspectives permet de saisir la spécificité de chacune. La première vise à donner voix aux patients et à leurs proches et à rendre ainsi possible la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne sont pas saisis par les instruments méthodologiques utilisés couramment en recherche. La perspective patient donne à ceux-ci l'opportunité de faire valoir leurs intérêts et de soulever des questions importantes à leurs yeux. De cette façon, les patients peuvent introduire leurs préoccupations et leurs interprétations dans l'évaluation d'un médicament dont ils espèrent un bénéfice. Les éléments tirés de la perspective patient ont le potentiel d'influencer l'appréciation de tous les critères prévus à la Loi.

La perspective citoyenne suppose quant à elle l'adoption d'une perspective plus distanciée mais plus globale. Bien que le citoyen puisse avoir une expérience de la maladie, chez lui ou chez ses proches, ce n'est pas en fonction des intérêts d'un groupe déterminé qu'il prend la parole. Il prête sa voix à la double préoccupation de l'équité dans l'accès et de la pérennité dans le temps. Il engage au réalisme économique et à l'empathie à l'égard de ceux qui pourraient s'estimer les laissés pour compte du système. La perspective citoyenne exige, en effet, de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'état se doit de promouvoir.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du contribuable, ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. Le citoyen est particulièrement attentif aux mesures qui rendent possible le débat démocratique : participation des concernés, diffusion de l'information quant aux sources utilisées dans l'évaluation et aux arguments motivant une recommandation, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal, le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre ensemble qui assume la diversité.

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues des patients ou des groupes de patients au cours des évaluations.

Les patients souffrant de fibrose kystique présentent, à des degrés divers, des troubles liés à la production d'un mucus épais et visqueux. Ces sécrétions pulmonaires sont difficiles à évacuer, ce qui cause des infections persistantes et une cicatrisation pulmonaire progressive à l'origine d'un déclin de la fonction respiratoire, soit la cause principale de mortalité associée à la fibrose kystique. De nombreux patients ne peuvent pas digérer les protéines et les graisses, ce qui nécessite une supplémentation quotidienne en enzymes de remplacement. De plus, les carences en vitamines, liposolubles le plus souvent, nécessitent également une supplémentation.

Les patients témoignent que le contrôle des symptômes requiert une routine de soins exigeante (physiothérapie respiratoire) ainsi que des visites régulières à la clinique de fibrose kystique. Également, les exacerbations des symptômes pulmonaires qui nécessitent souvent une hospitalisation ont des répercussions considérables sur leur qualité de vie. Ainsi, tout choix concernant l'éducation, la carrière, la planification familiale, les relations sociales, les déplacements et les voyages doit être fait en considérant les répercussions possibles de la maladie. Les conséquences émotionnelles engendrées par l'insécurité par rapport au futur et l'absence de traitement pharmacologique curatif peuvent contribuer à la détérioration de la qualité de vie, sans compter l'impact sur la vie familiale. Par conséquent, ils témoignent d'un besoin pour de nouvelles thérapies efficaces et sécuritaires.

Perspective du citoyen

L'analyse de la perspective citoyenne est difficile à réaliser, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament ou à chaque maladie. Il faut donc aborder les dossiers en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux.

C'est pour cette raison que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive ainsi que sur la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. Il faut insister sur le fait que la perspective citoyenne ne se veut pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants des citoyens, car ceux-ci ne sont pas suffisamment informés. C'est afin de pallier ce déficit d'information que les différentes approches de participation citoyenne développées au cours des dernières années ont en commun une phase informative avant de lancer la délibération citoyenne.

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

Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération, ce point de vue doit être reconstruit de façon critique en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et bien informé. Il y a ici une parenté avec le concept juridique de la personne raisonnable.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, car la santé est considérée comme une valeur importante et que les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. L'« accès raisonnable » signifie, en outre, la prise en compte des ressources disponibles, il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique. La réflexion citoyenne doit être alimentée par la présentation des gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. L'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais incontournable, de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être obtenu avec les mêmes ressources dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la solidité de la preuve qui appuient ses recommandations pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

Cela étant acquis, le citoyen est certainement sensible aux symptômes respiratoires et à la lourdeur de leur prise en charge pour les patients souffrant de fibrose kystique. Aux yeux d'un citoyen, il est raisonnable de croire que l'ivacaftor pourrait apporter des bénéfices cliniques à ces personnes lorsque leur santé respiratoire se détériore au fil des mois malgré l'utilisation optimale des traitements courants. Les données laissent supposer que ce traitement pourrait ralentir la détérioration de la fonction pulmonaire chez ces personnes. Cependant, il n'est actuellement pas possible de déterminer l'efficacité de l'ivacaftor sur la progression de la maladie, la mortalité, le recours aux greffes de poumon ou la possibilité de cesser certains traitements à la lumière des données analysées. Dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'ivacaftor ne constitue donc pas une décision responsable, juste et équitable compte tenu du coût soumis par le fabricant. Il serait nécessaire que ce dernier participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique.

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

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 que l'ivacaftor ne représente pas une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur les listes de médicaments pour le traitement des patients souffrant de fibrose kystique et porteurs de la mutation G551D, à moins que les conditions suivantes soient respectées :

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

- Les ratios coût-utilité différentiels de l'ivacaftor comparativement aux traitements usuels se situent bien au-delà des valeurs jugées acceptables, étant estimés par l'INESSS à près de 2 M\$/QALY gagné.
- L'impact budgétaire sur le budget de la RAMQ est substantiel, soit de 3 M\$ au cours des 3 premières années, considérant qu'il n'y aurait que 6 personnes à traiter.

De plus, seule une indication reconnue comprenant des mesures strictes d'utilisation 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

- Les résultats proviennent d'études dont la qualité méthodologique est adéquate.
- Les résultats démontrent que l'ivacaftor procure une augmentation cliniquement significative du VEMS, un indicateur de la fonction respiratoire. Son utilisation est aussi associée à une prise de poids, à une amélioration de la fonction de la protéine CFTR et à une diminution du nombre d'exacerbations pulmonaires.
- Ces bénéfices persistent jusqu'à 144 semaines de traitement et s'accompagnent d'un profil d'innocuité très favorable.
- Son utilisation s'accompagne d'une modeste amélioration de la qualité de vie.
- Aucune donnée ne permet actuellement d'évaluer l'effet sur la progression de la maladie, la mortalité, le recours aux greffes de poumon ou la possibilité de cesser certains traitements.
- Les études cliniques réalisées chez les patients porteurs de la mutation G551D démontrent toutefois l'effet bénéfique de l'ivacaftor sur des facteurs prédictifs de la mortalité tels que le VEMS, le poids et le nombre d'exacerbations pulmonaires, ce qui porte à croire que son usage pourrait améliorer l'espérance de vie de certains patients. Ainsi, l'ivacaftor pourrait partiellement combler le besoin de santé des patients porteurs de la mutation G551D.
- Le coût de traitement pour les patients porteurs de la mutation G551D est très élevé.
- L'ivacaftor constitue une option jugée non efficiente, les ratios coût-utilité différentiels se situant bien au-delà des valeurs habituellement jugées acceptables.
- À défaut d'une atténuation du fardeau économique, son inscription entraînerait des dépenses supplémentaires de l'ordre de 3 M\$ sur le budget de la RAMQ pour les 3 premières années.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Barry PJ, Plant BJ, Nair A et coll.** Effects of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who carry the G551D mutation and have severe lung disease. *Chest*. 2014;146(1):152-8
- **Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, et coll.** Efficacy and Safety of Ivacaftor in Patients Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis with a G551D Mutation. *Am J Respir Crit Care Med*. [En ligne. Page publiée le 4 avril 2013] DOI : 10.1164/rccm.201301-0153OC.
- **De Boeck K, Munck A, Walker S, et coll.** Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros*. 2014. 13(6):674-80.
- **McKone EF, Li H, Rodriguez S, et coll.** Long-Term Safety and Efficacy of Ivacaftor in Patients With Cystic Fibrosis Who Have the G551D-CFTR Mutation. *North American Cystic Fibrosis Conference*, Orlando, USA, 2012.
- **McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, et coll.** Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med*. 2014; 2 (11):902-10.
- **Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et coll.** A CFTR Potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011; 365:3663-72.
- **Taylor-Cousar J, Niknian M, Gilmartin G et coll.** Effect of ivacaftor in patients with advanced cystic fibrosis and a G551D-CFTR mutation: Safety and efficacy in an expanded access program in the United States. *J Cyst Fibros*. 2015; InPress

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

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

OZURDEX^{MC} – Œdème maculaire diabétique

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Ozurdex

Dénomination commune : Dexaméthasone

Fabricant : Allergan

Forme : Implant intravitréen

Teneur : 0,7 mg

Avis d'ajout d'une indication reconnue aux listes de 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 l'ajout sur les listes de médicaments d'une indication reconnue à Ozurdex^{MC} pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique, si la condition suivante est respectée, et ce, dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable.

Indication reconnue pour le paiement

- ♦ pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire diabétique chez les patients pseudophaques lorsque le traitement avec un anti-VEGF n'est pas approprié. L'œil à traiter doit également satisfaire aux 2 critères suivants :
 - acuité visuelle optimale après correction entre 6/15 et 6/60;
 - épaisseur du centre de la rétine supérieure ou égale à 300 µm.

Les autorisations sont accordées pour une durée maximale d'un an, avec un maximum d'un implant par 6 mois par œil.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir des données qui permettent de démontrer un effet bénéfique clinique, c'est-à-dire une stabilisation ou une amélioration de l'acuité visuelle mesurée sur l'échelle de Snellen et une stabilisation ou une amélioration de l'œdème maculaire évaluée par une tomographie de cohérence optique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Ozurdex^{MC} est un implant intravitréen, constitué d'une matrice de polymère biodégradable contenant 0,7 mg de dexaméthasone, à placer directement dans le segment postérieur de l'œil au moyen d'un applicateur. Il est indiqué, entre autres, « pour le traitement des patients adultes atteints d'œdème maculaire diabétique (OMD) qui sont pseudophaques ». L'aflibercept

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

(Eylea^{MC}) ainsi que le ranibizumab (Lucentis^{MC}) sont déjà inscrits sur les listes de médicaments à certaines conditions. D'autres options de traitement tels la photocoagulation au laser, la triamcinolone injectable (Kenalog- 10^{MC}, Kenalog- 40^{MC} et leurs versions génériques) et le bevacizumab (Avastin^{MC}) peuvent être utilisées, mais ces deux dernières ne sont pas approuvées par Santé Canada pour cette indication. Actuellement, l'implant de dexaméthasone est inscrit aux listes pour le traitement de l'œdème maculaire consécutif à l'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR). Il s'agit de la première évaluation d'Ozurdex^{MC} par l'INESSS pour l'OMD.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, celle de Boyer (2014), rapportant les résultats des études MEAD, est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Cette publication présente les données de deux essais multicentriques à répartition aléatoire, contrôlés et à double insu, dont les résultats ont été regroupés aux fins d'analyse. Les études, d'une durée de trois ans, visent à comparer l'efficacité et l'innocuité d'un implant intravitréen de dexaméthasone aux doses de 0,7 mg et 0,35 mg à celles d'une injection simulée avec un applicateur sans aiguille chez 1 048 patients présentant un OMD. Chez les sujets ayant une atteinte bilatérale, l'œil sélectionné était celui dont l'œdème maculaire est apparu le plus récemment. Leur meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) devait se situer entre 68 et 34 lettres sur l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) (correspondant à 6/15 et 6/60 sur l'échelle de Snellen) pour l'œil étudié. L'épaisseur moyenne du centre de la rétine devait être égale ou supérieure à 300 µm. Les patients étaient admissibles à une injection supplémentaire de dexaméthasone s'il s'était écoulé au moins six mois depuis le dernier traitement et s'il y avait la preuve d'un œdème résiduel. Aucun traitement de secours n'était autorisé. Comme la dexaméthasone provoque l'apparition de cataractes qui peuvent empêcher l'appréciation de l'acuité visuelle imputée au médicament seul, les auteurs ont analysé les résultats pour le sous-groupe pseudophaque. Les principaux résultats obtenus pour cette sous-population et pour la dose recommandée par Santé Canada (0,7 mg), selon une analyse en intention de traiter (ITT) et fondée sur le report prospectif de la dernière observation (*last observation carried forward*, LOCF), sont les suivants.

Principaux résultats des essais MEAD pour le sous-groupe pseudophaque (Boyer 2014)

Par rapport à la valeur de base	Implant de dexaméthasone 0,7 mg ^a (n = 86)	Injection simulée (n = 101)	Valeur p
OBJECTIF PRINCIPAL			
Proportion de patients présentant un gain de la MAVC ^b d'au moins 15 lettres	23,3 %	10,9 %	0,024
OBJECTIFS SECONDAIRES			
Variation moyenne de la MAVC ^b (lettres)	6,1	1,1	0,004
Épaisseur centrale de la rétine (µm)	-131,8	-50,8	< 0,001

a Seuls les résultats relatifs à l'implant de dexaméthasone à 0,7 mg sont décrits car il s'agit de la seule teneur reconnue par Santé Canada.

b Meilleure acuité visuelle corrigée selon l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)

Les résultats à 3 ans montrent que l'implant de dexaméthasone à la teneur de 0,7 mg permet d'obtenir une amélioration significative de la MAVC par rapport à l'injection simulée chez les patients pseudophaques. Une amélioration de 5 à 10 lettres sur l'échelle ETDRS est jugée cliniquement significative. C'est pourquoi les experts reconnaissent que l'implant 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).

dexaméthasone améliore la vision des personnes pseudophaques atteintes d'OMD, mais de façon modeste.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables ne sont décrits que pour l'ensemble de la population étudiée et non pour le sous-groupe pseudophaque. Ils sont plus fréquents avec l'implant de dexaméthasone 0,7mg, soit 96,0 %, contre 80,3 % avec l'injection simulée. Les effets secondaires les plus fréquents dans le groupe traité sont l'apparition de cataractes, soit 67,9% dans le groupe recevant la dose de 0,7mg contre 20,4% dans le groupe de l'injection simulée et l'augmentation de la pression intraoculaire, qui survient chez plus du tiers des patients. La pression intraoculaire augmente durant la première année de traitement et demeure stable par la suite, ce qui laisse croire à une absence d'effet cumulatif. De plus, la proportion de patients qui ont dû recevoir un traitement topique pour réduire la pression intraoculaire est demeurée similaire au cours des années. On note deux cas d'endophtalmie dans le groupe traité contre aucun dans celui de l'injection simulée.

Les essais MEAD sont jugés de qualité méthodologique acceptable. Le sous-groupe pseudophaque inclut un nombre restreint de sujets. La comparaison avec un traitement actif, tel un agent qui inhibe le facteur de croissance vasculaire endothélial de type A (VEGF-A), aurait été souhaitable. Cependant, au moment de l'étude, l'efficacité de ces agents pour cette indication n'était pas reconnue. On note un taux important d'abandons dans les trois groupes, et comme l'analyse retenue est basée sur les sujets en intention de traiter, le report de la dernière valeur (LOCF) peut affecter les résultats et biaiser l'interprétation. Une analyse *per protocole* aurait permis une appréciation plus conservatrice des résultats. Les résultats montrent qu'une proportion de patients (8,6 %) avait préalablement été traitée avec un agent anti-VEGF. L'INESSS déplore le manque d'information sur l'effet de l'implant de dexaméthasone chez ces derniers et pour cette raison il ne peut apprécier l'efficacité pour ce sous-groupe. De plus, les auteurs ne donnent pas de définition d'échec thérapeutique à un traitement antérieur et proposent l'insertion d'implants de dexaméthasone en première intention de traitement.

Malgré le fait qu'il n'existe pas de comparaison directe entre les agents anti-VEGF indiqués dans le traitement de l'OMD et l'implant de dexaméthasone, les experts considèrent que l'ampleur de la réponse avec l'implant de dexaméthasone est moindre que celle observée avec les anti-VEGF. D'autre part, ils constatent que la pratique actuelle situe les anti-VEGF en première intention de traitement en raison de l'ampleur de leur effet thérapeutique. C'est pourquoi ils considèrent que les données soumises et la pratique clinique ne permettent pas de positionner l'implant de dexaméthasone en première intention de traitement, au même titre que les anti-VEGF.

Besoin de santé

L'OMD est la principale cause de déficience visuelle et de cécité chez les personnes diabétiques et leur risque à vie de développer cette maladie est estimé à 10 % (NEI 2012). Cette pathologie est cependant traitable puisque le risque de perdre la vision peut être réduit par la photocoagulation au laser ou par l'administration d'injections intravitréennes d'anti-VEGF, comme l'affibercept ou le ranibizumab. Toutefois, l'efficacité du laser pour restaurer la vision est limitée et son usage peut résulter en la destruction du tissu rétinien (Jain 2013). L'administration intravitréenne d'anti-VEGF nécessite des injections fréquentes, ce qui peut représenter une contrainte pour certains patients qui ont difficilement accès à un centre de traitement ou pour qui la distance représente un obstacle. L'implant de dexaméthasone représente une option

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

thérapeutique qui permet une administration moins fréquente, ce qui peut être avantageux pour certains d'entre eux.

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 valeur thérapeutique de l'implant de dexaméthasone est démontrée chez les personnes pseudophaques atteintes d'OMD chez qui l'utilisation d'un anti-VEGF n'est pas appropriée.

Motifs de la position unanime

- L'implant de dexaméthasone améliore de façon modeste, mais cliniquement significative, la vision des personnes pseudophaques atteintes d'OMD.
- L'ampleur de l'effet est moindre qu'avec les anti-VEGF, qui demeurent le traitement de première intention.
- Une proportion de patients (8,6 %) avait préalablement été traitée avec un agent anti-VEGF. L'INESSS déplore le manque d'information sur l'effet de l'implant de dexaméthasone chez ces patients et pour cette raison il ne peut apprécier l'efficacité pour ce sous-groupe.
- L'ampleur de l'effet est moindre qu'avec les anti-VEGF, qui demeurent un traitement de première intention.
- L'implant de dexaméthasone provoque l'apparition de cataractes, c'est pourquoi son utilisation doit être limitée aux patients pseudophaques.
- L'augmentation de la pression intraoculaire occasionnée par l'implant de dexaméthasone peut être traitée efficacement avec des médicaments topiques.
- L'administration moins fréquente peut représenter un avantage pour certains patients, notamment ceux pour qui les déplacements fréquents ou l'éloignement des centres de traitement peuvent être une contrainte importante.

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

Le prix d'un implant de dexaméthasone est de 1 295 \$. Son coût annuel de traitement, à la posologie de 0,7 mg tous les 6 mois, est de 3 484 \$. Ce coût inclut celui en services professionnels du médecin, qui est de 438,10 \$ pour l'administration ou le remplacement intraoculaire d'un implant de médicaments.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée soumise par le fabricant est évaluée, basée sur l'hypothèse d'une efficacité similaire de l'implant de dexaméthasone et des anti-VEGF chez les personnes pseudophaques atteintes d'OMD. Compte tenu de l'absence de données cliniques appuyant cette hypothèse, cette étude n'a pas été retenue par l'INESSS. De plus, selon les experts consultés, l'implant de dexaméthasone serait utilisé chez les patients pour qui les anti-VEGF ne sont pas appropriés. Ainsi, les anti-VEGF ne constituent pas les comparateurs adéquats.

L'INESSS a demandé au fabricant de lui fournir une étude coût-utilité comparant trois ans de traitement avec l'implant de dexaméthasone à l'absence de traitement chez les personnes pseudophaques atteintes d'OMD lorsque le traitement avec un anti-VEGF n'est pas approprié. Cette étude présente les caractéristiques suivantes :

- un modèle de Markov qui simule l'évolution de l'acuité visuelle des sujets à travers six états de santé basés sur la MAVC. De plus, la modélisation considère les abandons 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).

traitement et prend aussi en compte la possibilité pour les sujets d'avoir une atteinte unilatérale ou bilatérale;

- un horizon temporel de 15 ans;
- des données d'efficacité provenant des essais MEAD pour le groupe recevant l'implant de dexaméthasone et d'une méta-analyse en réseau non publiée afin d'estimer l'évolution de la maladie pour le groupe sans traitement;
- des valeurs d'utilité estimées à l'aide du *Visual Functioning Questionnaire Utility Index* mesuré dans les études MEAD;
- une perspective sociétale incluant le coût des médicaments, de leur administration, des suivis médicaux, des tests, de la prise en charge des effets indésirables ainsi que des coûts associés à l'absentéisme et à la cécité.

Ratio coût-utilité différentiel de l'implant de dexaméthasone comparativement à l'absence de traitement chez les personnes pseudophaques atteintes d'œdème maculaire diabétique lorsque le traitement avec un anti-VEGF n'est pas approprié, selon une perspective sociétale

Comparativement à l'absence de traitement	Fabricant Horizon temporel de 15 ans	INESSS Horizon temporel de 10 ans
Coût différentiel total moyen (par patient)	■ \$	5 554 \$
QALY différentiel moyen gagné (par patient)	■	0,0315
Ratio coût-utilité différentiel	■ ^a	176 382 \$/QALY gagné
Analyses de sensibilité déterministes	De ■ ^a à ■ \$/QALY gagné	De 124 189 \$/QALY gagné ^b à 253 149 \$/QALY gagné ^c
probabilistes	La probabilité est de ■ % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de ■ % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.	La probabilité est de 0 % que le ratio soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.
Autres ratios différentiels	n.d.	126 523 \$/QALY gagné si le prix de l'implant est réduit de 25 %. 76 665 \$/QALY gagné si le prix de l'implant est réduit de 50 %.

a Stratégie qui est ■ que son comparateur.

b Un horizon temporel de 15 ans est considéré.

c Les coûts de la cécité proviennent de l'étude de Cruess (2007).

n.d. Non disponible

Selon l'INESSS, le devis de l'étude et la représentation de la maladie sont adéquats. Par contre, la valeur de quelques paramètres cliniques et économiques a été modifiée afin que les résultats reflètent ce qui est démontré par les données probantes et reposent sur des hypothèses plus réalistes :

- L'efficacité associée à l'absence de traitement est documentée à l'aide des données des essais MEAD au lieu de celles provenant de la méta-analyse en réseau non publiée. Bien que l'efficacité des injections simulées puisse être surestimée dans les études MEAD, il demeure qu'il s'agit de la source de données la plus fiable pour évaluer l'efficacité relative entre l'implant de dexaméthasone et l'absence de traitement.
- Le pourcentage de patients avec une détérioration de la vision de 10 lettres ou plus est moindre dans le groupe recevant l'implant de dexaméthasone comparativement à celui sans traitement. Toutefois, cet avantage n'a pas été retenu, car cette différence n'est pas

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

statistiquement significative. Ce changement augmente considérablement la valeur du ratio coût-utilité différentiel.

- Le coût des services professionnels du médecin associé à l'injection correspond à celui de l'administration ou du remplacement intraoculaire d'un implant au lieu de celui associé à une injection intravitréenne.
- Les coûts de perte de vision estimés par le Canadian National Institute for the Blind (2009) ont été réduits afin de retenir seulement les coûts encourus par les patients et leurs aidants naturels.
- L'horizon temporel du modèle a été diminué à 10 ans, car cette durée est suffisamment longue pour capter les bénéfices cliniques associés à l'usage des implants de dexaméthasone, d'autant plus que cet horizon temporel avait été adopté lors de l'évaluation du ranibizumab pour la même indication de paiement.

À la suite de ces changements, le ratio coût-utilité différentiel entre l'implant de dexaméthasone et l'absence de traitement est de 176 382 \$/QALY gagné, ce qui est jugé trop élevé. Notons que le ratio varie également beaucoup selon la source des coûts de cécité et l'horizon temporel retenus. En conclusion, l'implant de dexaméthasone ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement des personnes pseudophaques atteintes d'OMD lorsque le traitement avec un anti-VEGF n'est pas approprié.

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

La déficience visuelle causée par l'OMD entraîne des répercussions importantes sur les plans social et émotionnel. Ces personnes perdent leur indépendance, ont moins d'interactions sociales, sont moins aptes au travail et ont de la difficulté à effectuer les activités de la vie quotidienne. Des symptômes dépressifs peuvent également s'ajouter. Dans ce contexte, un gain de vision de quelques lettres peut avoir des conséquences importantes sur la qualité de vie. Même si les résultats des études MEAD ont démontré que l'implant de dexaméthasone permet d'améliorer de façon modeste l'acuité visuelle des personnes pseudophaques, l'administration moins fréquente qu'avec un anti-VEGF peut représenter un avantage pour certains patients, notamment ceux pour qui les déplacements fréquents ou l'éloignement des centres de traitement peuvent être une contrainte importante. Ces personnes peuvent, entre autres, retrouver la capacité de lire, de travailler ou de conduire leur voiture. L'INESSS est d'avis que ces bénéfices sont majeurs pour les personnes atteintes.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire basée sur les statistiques de facturation des anti-VEGF. Il a été supposé que ■ % des fioles d'anti-VEGF sont utilisées pour le traitement de l'OMD chez une population pseudophaque. Pour cette indication de paiement, les parts de marché de l'implant de dexaméthasone seraient de ■ %, ■ % et ■ % au cours des 3 premières années. Elles proviendraient de ■. Il est supposé que le nombre annuel d'injections serait de ■ pour les ■ et de ■ pour l'implant de dexaméthasone.

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

Impact budgétaire net de l'ajout d'une indication de paiement à Ozurdex^{MC} à la Liste de médicaments pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique chez les personnes pseudophaques lorsque le traitement avec un anti-VEGF n'est pas approprié

Scénario		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	60 431 \$	94 004 \$	107 433 \$	261 868 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			209 494 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			314 241 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Elles sont effectuées chez une population pseudophaque atteinte d'OMD.

b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Elles sont effectuées chez une population pseudophaque atteinte d'OMD lorsque le traitement avec un anti-VEGF n'est pas approprié.

Les conclusions de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant ne peuvent être retenues, car les estimations ont été effectuées chez une population pseudophaque atteinte d'OMD alors que l'indication de paiement vise plus spécifiquement les personnes pour qui les anti-VEGF ne sont pas appropriés. Afin de considérer cette population particulière dans ses prévisions budgétaires, l'INESSS a basé son analyse sur les éléments clés suivants :

- La proportion d'usage de l'implant de dexaméthasone chez les patients atteints d'OMD a été estimée à l'aide des données de facturation de la RAMQ pour le traitement de l'OVCR pour la période du 1^{er} août 2014 au 31 juillet 2015 et sur la base d'opinions d'experts.
- Cette proportion a été appliquée sur le nombre de personnes couvertes par le régime public d'assurance médicaments traitées pour l'OMD afin de quantifier le nombre de personnes qui seront traitées avec l'implant de dexaméthasone pour cette indication de paiement.

Sur cette base, des coûts additionnels d'environ 262 000 \$ pourraient être encourus sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication de paiement à l'implant de dexaméthasone. Ces estimations reposent sur l'hypothèse que 30, 35, et 40 personnes seraient traitées annuellement avec ce produit pour cette période. Étant donné l'incertitude à quantifier le nombre de patients pseudophaques atteints d'OMD pour qui le traitement avec un anti-VEGF n'est pas approprié, des analyses de sensibilité ont été effectuées. Il en découle que les coûts pourraient varier de 209 000 \$ à 314 000 \$.

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 qu'il est raisonnable d'ajouter une indication reconnue à l'implant de dexaméthasone sur les listes de médicaments pour les personnes pseudophaques atteintes d'OMD chez qui l'utilisation d'un anti-VEGF n'est pas appropriée, si la condition suivante est respectée.

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

- Le ratio coût-utilité différentiel entre l'implant de dexaméthasone et l'absence de traitement, estimé à 176 382 \$/QALY gagné, est jugé élevé.
- Ce ratio est empreint d'incertitude. Selon les analyses de sensibilité déterministes, il

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

pourrait varier de 124 189 \$/QALY gagné à 253 149 \$/QALY gagné.

- Il est improbable que le ratio estimé soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.

De plus, seule une indication reconnue comprenant des mesures strictes d'utilisation s'avère un choix raisonnable et 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

- Les données soumises démontrent que l'implant de dexaméthasone améliore de façon modeste, mais cliniquement significative, la vision des personnes pseudophaques atteintes d'OMD.
- Une proportion de patients (8,6 %) avait préalablement été traitée avec un agent anti-VEGF. L'INESSS déplore le manque d'information sur l'effet de l'implant de dexaméthasone chez ces patients et pour cette raison il ne peut apprécier l'efficacité pour ce sous-groupe.
- L'ampleur de l'effet est moindre qu'avec les anti-VEGF, qui demeurent un traitement de première intention.
- L'implant de dexaméthasone provoque l'apparition de cataractes, ce qui limite son utilisation aux patients pseudophaques.
- L'augmentation de la pression intraoculaire occasionnée par l'implant de dexaméthasone peut être traitée efficacement avec des médicaments topiques.
- L'administration moins fréquente peut représenter un avantage pour certains patients, notamment ceux pour qui les déplacements fréquents ou l'éloignement des centres de traitement peuvent être une contrainte importante.
- Le coût annuel de traitement avec l'implant de dexaméthasone, à la posologie de 0,7 mg tous les 6 mois, est de 3 484 \$.
- Le ratio coût-utilité différentiel entre l'implant de dexaméthasone et l'absence de traitement est élevé pour les personnes pseudophaques atteintes d'OMD lorsque le traitement avec un anti-VEGF n'est pas approprié.
- Des coûts additionnels d'environ 262 000 \$ pourraient être encourus sur le budget de la RAMQ à la suite de l'ajout d'une indication de paiement à l'implant de dexaméthasone au cours des 3 premières années.
- La déficience visuelle causée par l'OMD entraîne des répercussions importantes sur les plans social et émotionnel et un gain de vision de quelques lettres peut améliorer de façon significative la qualité de vie.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, et coll.** Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:1904-14.
- **Canadian National Institute for the Blind (CNIB) and Canadian Ophthalmological Society.** The cost of vision loss in Canada. 2009 [En ligne. Page consultée le 18 novembre 2015] http://www.cnib.ca/eng/cnib%20document%20library/research/summaryreport_covl.pdf.
- **Cruess A, Zlateva G, Xu X.** Burden of illness of neovascular age-related macular degeneration in Canada. *Can J Ophthalmol* 2007; 42:836-43.
- **National Eye Institute (NEI).** Facts about Diabetic Eye Disease. June 2012 [En ligne. Page consultée le 21 octobre 2015] www.nei.nih.gov/health/diabetic/retinopathy#1b.

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

- **Jain A, Varshney N, Smith C.** The Evolving Treatment Options for Diabetic Macular Edema. Int J Inflam [En ligne. Page publiée le 9 septembre 2013] DOI :10.1155/2013/689276.

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).

PHEBURANE^{MC} – Troubles du cycle de l'urée

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Pheburane

Dénomination commune : Phénylbutyrate de sodium

Fabricant : Médunik

Forme : Granule

Teneur : 483 mg/g

Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments – À moins que certaines conditions soient respectées

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 Pheburane^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement des troubles du cycle de l'urée, à moins que les conditions suivantes soient respectées, et ce, dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé. Le cas échéant, une indication reconnue pour le paiement est proposée.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- ♦ en association avec un régime alimentaire restrictif en protéines, pour le traitement des patients atteints d'un déficit en carbamyl-phosphate synthétase, en ornithine transcarbamylase ou en argininosuccinate synthétase dont le taux plasmatique d'ammoniaque n'est pas adéquat malgré un traitement par le benzoate de sodium à dose optimale à moins d'une intolérance importante ou de contre-indication à ce médicament.

La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois. Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique.

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

À l'intention du public

Les troubles du cycle de l'urée sont des maladies très rares, qui touchent, selon la maladie, de 1 à 9 personnes sur 100 000 ou de 1 à 9 sur 1 000 000. Ils entraînent des conséquences graves sur la santé notamment un retard mental, un retard de développement, de l'épilepsie et même un coma qui peut mener au décès.

Actuellement, divers traitements sont donnés aux patients afin de corriger les anomalies biochimiques et de combler tous les besoins nutritionnels. Les stratégies de traitement incluent une réduction de l'apport en protéine, le remplacement des éléments nutritifs manquants et l'utilisation d'épurations d'azote comme le benzoate de sodium et Pheburane^{MC}. Ce dernier est une formulation enrobée de phénylbutyrate de sodium qui permet de diminuer l'accumulation d'ammoniaque dans le sang.

Plusieurs études cliniques portant sur le phénylbutyrate de sodium enrobé ou non ont été analysées afin de déterminer les bénéfices de Pheburane^{MC}. Malgré leur faible niveau de preuve, ces études tendent à montrer que le phénylbutyrate de sodium enrobé permet de diminuer le taux plasmatiques d'ammoniaque et qu'il jouerait un rôle dans la prévention des épisodes d'hyperammoniémie, qui peuvent mener au coma. De plus, l'expérience des médecins dans ce domaine, et ce, depuis plusieurs années, tend à confirmer ce bénéfice.

Le coût de traitement de Pheburane^{MC} est très élevé. De plus, comme les études qui ont servi à évaluer son efficacité sont de faible niveau de preuve, l'analyse du rapport entre son coût et les bienfaits qu'il procure est difficile à réaliser. L'INESSS juge qu'il est trop coûteux pour les bénéfices qu'il entraîne.

Le contexte des traitements pour les maladies rares est particulier. Comme il y a peu de patients atteints par ces maladies, il est plus difficile de réaliser des études ayant un nombre suffisant de participants. L'INESSS est sensible à cette réalité et tente d'évaluer les médicaments pour les maladies rares en prenant en compte ce contexte. Cependant, puisque les ressources en santé sont limitées, il est obligé d'émettre des recommandations pour que celles-ci soient investies de façon responsable afin d'aider le plus de patients possibles. Puisque le prix de Pheburane^{MC} est très élevé, l'INESSS juge qu'il serait plus responsable que le fabricant contribue à la diminution du fardeau économique sur le système de santé.

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

ÉVALUATION

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Pheburane^{MC} est une formulation enrobée de phénylbutyrate de sodium. C'est un promédicament qui est métabolisé en phénylacétate. Ce dernier se conjugue à la glutamine pour former la phénylacétylglutamine. Celle-ci a un effet comparable à l'urée en permettant l'élimination de l'azote. Pheburane^{MC} est indiqué pour le traitement adjuvant dans la prise en charge à long terme des troubles du cycle de l'urée, impliquant un déficit en carbamyl-phosphate synthétase, en ornithine transcarbamylase ou en argininosuccinate synthétase. Pheburane^{MC} est indiqué dans les formes à révélation néonatale. Il est également indiqué dans les formes à *révélation tardive* chez les patients qui présentent des antécédents d'encéphalopathie hyperammonémique. Il s'agit de la première évaluation de Pheburane^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Les troubles du cycle de l'urée sont des maladies métaboliques rares causées par le déficit en une des 6 enzymes de ce cycle, provoquant une accumulation d'ammoniaque dans l'organisme. La prévalence du déficit en argininosuccinate synthétase (ASS) et en ornithine transcarbamylase (OTC) est similaire, variant entre 1 et 9 cas par 100 000 personnes alors que le déficit en carbamyl-phosphate synthétase (CPS) est plus rare, avec une prévalence de 1 à 9 cas par 1 000 000 personnes. Il existe une grande variabilité dans les phénotypes. Les formes à révélation néonatale sont habituellement graves et l'hyperammonémie peut provoquer un coma peu de temps après la naissance. S'il y a un retard diagnostique ou thérapeutique, l'évolution de la maladie peut mener au décès. Après ce coma hyperammonémique, les patients conservent fréquemment des séquelles neurologiques. Pour ce qui est des patients atteints de formes à révélation tardive, la maladie se manifeste durant l'enfance et même parfois à l'âge adulte. Les présentations cliniques sont plus variées notamment, par des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements), des signes neurologiques (épilepsie, troubles cognitifs) et psychiatriques (dépression, troubles de l'humeur, troubles du comportement). Il peut également y avoir présence d'épisodes d'encéphalopathie avec hyperammonémie ou un retard mental.

Le but du traitement est de corriger les anomalies biochimiques et de s'assurer que tous les besoins nutritionnels sont comblés. Les stratégies de traitement incluent une réduction de l'apport en protéines, le remplacement des éléments nutritifs manquants et l'utilisation d'épurateurs d'azote. Lors d'épisodes d'hyperammonémie, le taux plasmatique d'ammoniaque doit être diminué rapidement. Des épurateurs d'azote peuvent être administrés par voie intraveineuse et le recours à l'hémodialyse peut également être nécessaire. Entre ces épisodes, le taux plasmatique d'ammoniaque peut être contrôlé à long terme par les différentes stratégies de traitement citées précédemment. Les épurateurs d'azote actuellement utilisés par voie orale sont le benzoate de sodium et le phénylbutyrate de sodium enrobé (Pheburane^{MC}) ou non (Buphenyl^{MC}). Aucun de ces médicaments n'est actuellement inscrit aux listes de médicaments pour le traitement à long terme des troubles du cycle de l'urée. Le benzoate de sodium peut être fourni aux patients par certains hôpitaux ou être accessible par la mesure du patient d'exception. Les patients pouvaient jusqu'à tout récemment recevoir Buphenyl^{MC} par le programme d'accès spécial de Santé 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).

Analyse des données

L'INESSS est conscient de la difficulté d'obtenir des études de niveau de preuve élevé dans le contexte d'une maladie rare. Force est de constater que peu d'études cliniques portant sur l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du phénylbutyrate de sodium enrobé sont disponibles. L'INESSS a souhaité analyser d'autres données pour mieux apprécier sa valeur thérapeutique. En effet, puisque Pheburane^{MC} est du phénylbutyrate de sodium, les données cliniques sur la formulation non enrobée de ce dernier ont également été évaluées. De plus, des données de bioéquivalence entre Pheburane^{MC} et le phénylbutyrate de sodium non enrobé, commercialisé en Europe sous le nom d'Ammonaps^{MC}, ont été analysées. L'avis de conformité émis par Santé Canada s'est d'ailleurs appuyé sur plusieurs de ces données. Ainsi, parmi les publications analysées, celles de Kibleur (2014), de Guffon (2012) et de Maestri (1991, 1995 et 1996) sont retenues.

Étude clinique sur Pheburane^{MC}

L'étude de Kibleur est un essai prospectif effectué à partir d'une cohorte française de patients atteints d'un trouble du cycle de l'urée et traités avec Pheburane^{MC} dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation. Elle a pour but d'analyser l'efficacité et l'innocuité de Pheburane^{MC} chez 25 patients ayant préalablement reçu Ammonaps^{MC}, une formulation de phénylbutyrate de sodium non enrobée disponible en Europe. Les patients inclus dans la cohorte devaient ne pas tolérer Ammonaps^{MC} à cause de son mauvais goût. Cela inclut les patients qui ne parvenaient pas à prendre le médicament ainsi que ceux nécessitant une administration par sonde nasogastrique ou par gastrostomie. Les patients ont reçu des doses de Pheburane^{MC} variant de 1,5 g à 15 g par jour pour une durée variant de 1 à 11 mois. De plus, environ 60 % des patients ont utilisé du benzoate de sodium de façon concomitante. L'évaluation de l'efficacité du traitement est établie notamment selon le nombre d'épisodes d'hyperammoniémie et selon le taux d'ammoniaque plasmatique. De plus, l'acceptabilité du traitement ainsi que la facilité d'administration ont fait l'objet d'analyses. Les principaux résultats observés sont les suivants :

- Chez 11 patients de l'étude pour qui les données sont disponibles, la valeur médiane pour le taux d'ammoniaque plasmatique passe de 124 µmol/l avant le traitement avec Pheburane^{MC} à 49 µmol/l après le traitement avec Pheburane^{MC} ($p = 0,019$).
- Vingt épisodes d'hyperammoniémie ont été rapportés chez 10 patients dans les 6 mois précédant le traitement avec Pheburane^{MC} alors qu'aucun patient n'en a rapporté lors de la prise de Pheburane^{MC}.
- Un réflexe de vomissement est rapporté chez 4 patients lors de la prise d'Ammonaps^{MC} alors qu'aucun patient n'a rapporté cet effet avec Pheburane^{MC}.
- Lors de la prise d'Ammonaps^{MC}, l'administration a nécessité une mise en capsule chez 2 patients, l'utilisation d'une sonde nasogastrique chez 4 patients et une administration par gastrostomie chez 1 patient. Durant le traitement par Pheburane^{MC}, aucune mesure additionnelle n'a été nécessaire pour l'administration du traitement et tous les patients l'ont reçu par voie orale.

Cette étude observationnelle est de niveau de preuve faible en raison de son devis ouvert et non comparatif. Bien que le nombre de patients soit faible, il est considéré comme acceptable dans un contexte de maladie rare. La durée de l'étude est relativement courte et certaines données sont manquantes; ces éléments limitent l'interprétation des résultats. Par ailleurs, on ne peut comparer l'efficacité entre Ammonaps^{MC} et Pheburane^{MC} puisque, pour être inclus dans l'étude, les patients devaient ne pas tolérer Ammonaps^{MC}; l'observance au traitement pouvait donc être affectée. D'autre part, l'efficacité réelle du phénylbutyrate de sodium ne peut être distinguée clairement car plus de la moitié des patients reçoivent aussi du benzoate de sodium.

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

Cependant, les résultats laissent croire que l'utilisation de Pheburane^{MC}, chez les patients qui présentent une intolérance à Ammonaps^{MC}, permettrait de diminuer le taux plasmatique d'ammoniaque et de prévenir les épisodes d'hyperammoniémie. De plus, ils tendent à montrer que Pheburane^{MC} est plus facile d'administration et mieux accepté par les patients.

Études cliniques sur le phénylbutyrate de sodium non enrobé

Les études de Maestri (1991, 1995 et 1996) portent sur l'utilisation de certains épurateurs d'azote, dont le phénylbutyrate de sodium non enrobé. Il s'agit d'essais à long terme, multicentriques, non contrôlés et en phase ouverte. Ils ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de certains épurateurs d'azote chez des patients atteints d'un trouble du cycle de l'urée.

L'étude de Maestri (1991), d'une durée de 10 ans, porte sur 32 nourrissons à risque d'être atteints d'un déficit en OTC, CPS, ASS ou argininosuccinate lyase (ASL) et traités de façon prospective dès la naissance afin de prévenir l'hyperammoniémie en période néonatale. À la naissance, les patients ont reçu un traitement selon leur déficit enzymatique qui incluait au moins un épurateur d'azote administré de façon intraveineuse. Après confirmation de l'absence de trouble du cycle de l'urée, 17 nourrissons ont arrêté l'étude et les autres ont reçu un traitement à long terme à moins d'un décès. L'étude de Maestri (1995) inclut 24 nourrissons ayant survécu à un coma hyperammonémique causé par une forme néonatale de déficit en ASS tandis que l'étude de Maestri (1996) inclut 32 filles de 1 an à 17 ans atteintes de déficit en OTC et ayant eu au moins un épisode d'encéphalopathie.

Les patients de ces études ont été recrutés entre 1979 et 1990. Puisque les protocoles de traitement à long terme ont été modifiés au fil des années, les patients n'ont pas tous reçu le même traitement lors de leur entrée dans l'étude. De plus, plusieurs patients ont changé de traitement en cours d'étude. Avant 1984, les patients ont reçu le benzoate de sodium. De 1984 à 1987, les patients ont pu recevoir, en plus du benzoate de sodium, le phénylacétate de sodium ou le phénylbutyrate de sodium non enrobé selon l'étude. À partir de 1987, le benzoate de sodium n'était plus utilisé et des doses élevées de phénylacétate de sodium ou de phénylbutyrate de sodium non enrobé ont été permises selon l'étude. Tout au long des études, des épurateurs d'azote administrés par voie intraveineuse ou des traitements d'hémodialyse pouvaient être administrés selon certaines circonstances.

Les résultats de ces études tendent à montrer que les épurateurs d'azote permettent de diminuer la fréquence des épisodes d'hyperammoniémie. L'INESSS est conscient du faible niveau de preuve de ces études. Elles comportent plusieurs limites notamment l'absence de groupe contrôle, l'hétérogénéité des populations incluses et les modifications au protocole de traitement durant l'étude. De plus, l'effet du traitement sur la qualité de vie n'a pas été évalué, ce qui aurait été souhaitable. Toutefois, l'ensemble des données des études de Maestri laissent croire que l'utilisation du benzoate de sodium, du phénylacétate de sodium et du phénylbutyrate de sodium non enrobé auraient un rôle à jouer dans la prévention des épisodes d'hyperammoniémie chez les patients atteints d'un trouble du cycle de l'urée.

Bioéquivalence entre Pheburane^{MC} et Ammonaps^{MC}

Afin d'évaluer la possibilité d'extrapoler les données cliniques du phénylbutyrate de sodium non enrobé à Pheburane^{MC}, l'étude de Guffon est retenue. Elle a entre autres pour objectifs de déterminer la bioéquivalence et l'innocuité entre le phénylbutyrate de sodium enrobé (Pheburane^{MC}) et celui non enrobé (Ammonaps^{MC}) chez 13 adultes volontaires sains. Les résultats montrent qu'après une dose unique de 5 g de chacun des médicaments, il n'y a pas de

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

différence statistiquement significative au regard de la concentration maximale plasmatique et pour l'aire sous la courbe. Ces résultats appuient la bioéquivalence entre Ammonaps^{MC} et Pheburane^{MC}. Par conséquent, les résultats d'efficacité provenant des études de Maestri peuvent être extrapolés à Pheburane^{MC}.

Innocuité

L'innocuité de Pheburane^{MC} est peu documentée. Les preuves fournies à Santé Canada pour soutenir l'innocuité du produit reposent sur un système de déclaration spontanée. Comme il est difficile de faire la distinction entre les effets indésirables du médicament et les manifestations de la maladie, un plan de gestion des risques qui a été jugé acceptable par Santé Canada a été présenté par le fabricant. Par ailleurs, les données de l'étude de Kibleur laissent croire que Pheburane^{MC} serait mieux toléré qu'Ammonaps^{MC}.

Conclusion sur l'ensemble des données

Bien que peu d'études cliniques portant sur les épurateurs d'azote soient disponibles, les résultats des données évaluées tendent tous à montrer que le phénylbutyrate de sodium enrobé permet de diminuer le taux plasmatique d'ammoniaque et qu'il jouerait un rôle dans la prévention des épisodes d'hyperammoniémie, tout comme le benzoate de sodium, le phénylacétate de sodium et le phénylbutyrate de sodium non enrobé. Ces conclusions sont corroborées par l'opinion des experts consultés à l'effet que, selon leur expérience acquise avec ces molécules depuis de nombreuses années, l'utilisation d'un épurateur d'azote chez les patients atteints de troubles du cycle de l'urée a permis de diminuer les épisodes d'hyperammoniémie. Compte tenu de tous ces éléments, l'INESSS est d'avis que les données disponibles sont satisfaisantes pour reconnaître les bénéfices cliniques du phénylbutyrate de sodium enrobé ou non chez les patients atteints d'un déficit en ASS, en OTC et en CPS.

Besoin de santé

Aucun médicament n'est actuellement inscrit aux listes de médicaments pour le traitement à long terme des troubles du cycle de l'urée. Cependant, les patients nécessitant un épurateur d'azote sont traités avec du benzoate de sodium ou du phénylbutyrate de sodium non enrobé. Ce dernier présente un mauvais goût qui peut causer des nausées et des vomissements. L'accès à un produit avec un enrobage masquant le mauvais goût comme Pheburane^{MC} permettrait de faciliter l'observance au traitement et limiterait les effets indésirables. Pheburane^{MC} comblerait donc un besoin de santé.

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 phénylbutyrate de sodium enrobé satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement à long terme des troubles du cycle de l'urée chez les patients atteints d'un déficit en CPS, OTC et ASS.

Motifs de la position unanime

- Les données cliniques appuyant la reconnaissance de la valeur thérapeutique sont de faible niveau de preuve, mais elles sont considérées comme acceptables dans le contexte de cette maladie rare.
- Une étude prospective portant sur une cohorte de patients intolérants au phénylbutyrate de sodium non enrobé et transférés au Pheburane^{MC} tend à montrer que ce dernier permet de diminuer les taux plasmatiques d'ammoniaque et les épisodes d'hyperammoniémie, tout en étant mieux toléré.

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

- Les données d'études observationnelles laissent croire que le benzoate de sodium, le phénylacétate de sodium et le phénylbutyrate de sodium non enrobé auraient un rôle à jouer dans la prévention des épisodes d'hyperammoniémie chez les patients atteints d'un trouble du cycle de l'urée.
- Le phénylbutyrate de sodium non enrobé et Pheburane^{MC} sont bioéquivalents. Donc, les données cliniques sur le phénylbutyrate de sodium non enrobé peuvent être extrapolées à Pheburane^{MC}.
- Bien que peu d'informations soient disponibles concernant le profil d'innocuité de Pheburane^{MC}, il semble bien toléré.
- Les résultats des données évaluées tendent tous à montrer que le phénylbutyrate de sodium non enrobé permet de diminuer le taux plasmatiques d'ammoniaque et qu'il jouerait un rôle dans la prévention des épisodes d'hyperammoniémie, tout comme le benzoate de sodium, le phénylacétate de sodium et le phénylbutyrate de sodium enrobé.
- L'expérience acquise par les cliniciens avec les épurateurs d'azote depuis de nombreuses années corroborent les résultats des données cliniques.
- Pheburane^{MC} possède un enrobage masquant le mauvais goût, ce qui facilite l'observance au traitement et limite les effets indésirables.

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

Le prix d'une bouteille contenant 84 g de phénylbutyrate de sodium enrobé sous forme de granules est de 1 612 \$. La posologie recommandée, ainsi que le coût de traitement annuel qui en résulte, varient selon le poids et la surface corporelle du patient.

Pour les patients dont le poids se situe entre 3 kg et 20 kg, la dose quotidienne varie de 450 mg/kg à 600 mg/kg. À cette posologie, le coût de traitement mensuel varie de 1 075 \$ à 6 909 \$. Les pertes en médicament sont considérées dans le calcul des coûts selon la stabilité de celui-ci. À titre informatif, ce coût de traitement est beaucoup plus élevé que celui du benzoate de sodium.

Pour les patients dont le poids est supérieur à 20 kg et dont la surface corporelle varie de 0,8 m² à 1,66 m², la dose quotidienne varie de 9,9 g/m² à 13,0 g/m². Pour ces patients, le coût de traitement mensuel varie de 4 632 \$ à 11 683 \$. Notons que la dose maximale par jour recommandée est de 20 g. À titre informatif, ce coût de traitement est beaucoup plus élevé que celui du benzoate de sodium.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée est soumise par le fabricant. Celle-ci a pour objectif d'estimer les coûts et les conséquences associés à l'utilisation du phénylbutyrate de sodium enrobé (Pheburane^{MC}) par rapport à ceux du phénylbutyrate de sodium non enrobé (Buphenyl^{MC}), du phénylbutyrate de glycérol (Ravicti^{MC}) et du benzoate de sodium pour la prise en charge à long terme des personnes atteintes d'un trouble du cycle de l'urée (OTC, CPS ou ASS). Cette analyse intègre des données provenant principalement des études de Enns (2007), de Bachmann (2003) et de Maestri (1995) et modélise, entre autres, la survie, la fréquence des épisodes d'hyperammoniémie, les séquelles neurologiques et les coûts pour chacun des traitements comparés.

L'INESSS est d'avis que l'analyse soumise ne permet pas d'évaluer adéquatement l'efficacité de Pheburane^{MC}. En effet, il n'est pas en mesure de dégager, avec les données cliniques disponibles, un avantage au regard des bénéfices cliniques entre Pheburane^{MC} et les autres épurateurs d'azote. Par ailleurs, étant donné que Buphenyl^{MC} et Ravicti^{MC} ne sont pas

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

homologués au Canada et que le benzoate de sodium correspond au traitement usuel des personnes atteintes d'un trouble du cycle de l'urée, seul ce dernier constitue un comparateur valable. Pour l'ensemble de ces raisons, les conclusions de cette analyse ne sont pas retenues et l'INESSS estime qu'une mise en parallèle des coûts et des conséquences du traitement avec Pheburane^{MC} contre ceux avec le benzoate de sodium est plus appropriée.

Analyse coût-conséquences réalisée par l'INESSS comparant Pheburane^{MC} au benzoate de sodium pour le traitement à long terme des personnes atteintes d'un trouble du cycle de l'urée

Pheburane ^{MC}		Benzoate de sodium
DONNÉES CLINIQUES		
Taux de survie, épisodes d'hyperammoniémie et séquelles neurologiques	Les données cliniques disponibles ne permettent pas d'attribuer un bénéfice clinique incrémental à Pheburane ^{MC} par rapport au benzoate de sodium.	
Innocuité	L'INESSS ne peut se prononcer quant au profil d'innocuité différentiel de Pheburane ^{MC} .	
Qualité de vie	L'INESSS ne peut se prononcer quant au bénéfice sur la qualité de vie des patients recevant Pheburane ^{MC} .	
DONNÉES ÉCONOMIQUES		
Coûts de traitement annuels (en fonction du poids du patient) ^{a, b}	5 kg : 15 687 \$ à 21 210 \$ 10 kg : 31 627 \$ à 42 134 \$ 20 kg : 55 583 \$ à 140 197 \$ 70 kg : 140 197 \$	5 kg : 287 \$ à 314 \$ 10 kg : 296 \$ à 350 \$ 20 kg : 313 \$ à 422 \$ 70 kg : 451 \$
	Le coût de traitement annuel de Pheburane ^{MC} est de beaucoup supérieur à celui du benzoate de sodium.	
Utilisation des ressources médicales	L'INESSS ne peut se prononcer quant à l'utilisation différentielle des ressources médicales.	
Coûts indirects	L'INESSS ne peut se prononcer sur une différence au regard des coûts indirects.	

a Coûts établis selon le prix soumis par le fabricant ou, dans le cas du benzoate de sodium, selon la somme du prix de l'ingrédient actif et, le cas échéant, du solvant obtenus à partir du regroupement d'achats des établissements de santé de la région de Québec (novembre 2015) ainsi que du coût de préparation pour administration par voie orale, soit en capsules, en sachets ou en solution. Ces coûts incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien, mais excluent la marge bénéficiaire du grossiste.

b Coûts calculés à partir de la posologie recommandée par la monographie de produit ou, dans le cas du benzoate de sodium, à partir d'une dose quotidienne variant de 250 mg/kg à 500 mg/kg, jusqu'à une dose quotidienne maximale de 12 g.

En conclusion, le coût de traitement avec Pheburane^{MC} est beaucoup plus élevé que celui du benzoate de sodium. De plus, les données cliniques disponibles ne permettent pas d'accorder un bénéfice à Pheburane^{MC} au regard de son efficacité, son innocuité et son effet sur la qualité de vie par rapport au benzoate de sodium. Pour ces raisons, l'INESSS est d'avis que Pheburane^{MC} ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Les troubles du cycle de l'urée sont des maladies rares. La présentation de la maladie est très variable d'un patient à l'autre. Dans le cas des formes les plus graves, les patients peuvent avoir des épisodes d'hyperammoniémie fréquents. Ceux-ci peuvent provoquer un coma qui peut entraîner des dommages irréversibles au cerveau et provoquer la mort. Certains 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).

notamment les enfants atteints d'une forme à révélation néonatale, peuvent présenter un retard mental, un retard de croissance et de développement, et ce, particulièrement lorsqu'un coma hyperammonémique a lieu avant le diagnostic de la maladie, car cela entraîne un retard dans le traitement. Ces enfants vivront toute leur vie avec ces séquelles, ce qui représente un lourd fardeau pour les proches.

Le but du traitement à long terme des troubles du cycle de l'urée est de permettre un contrôle adéquat des taux plasmatiques d'ammoniaque et d'éviter les épisodes d'hyperammoniémie ainsi que leurs possibles conséquences irréversibles. Lors de ces épisodes, les patients doivent se présenter à l'hôpital pour recevoir des traitements d'urgence qui incluent entre autres des épurateurs d'azote administrés par voie intraveineuse. Ces épisodes et l'inquiétude qu'ils génèrent imposent un stress important au patient et à sa famille. Par ailleurs, un contrôle adéquat du taux plasmatique d'ammoniaque permet de limiter les consultations médicales et les frais médicaux associés aux épisodes d'hyperammoniémie en plus de prévenir les possibles conséquences irréversibles de celles-ci.

L'observance à la diète restrictive en protéines et au traitement épurateur d'azote est essentielle pour optimiser les bénéfices sur la prévention des épisodes d'hyperammoniémie. Cela complexifie le quotidien de ces patients et de leurs proches. Pheburane^{MC} a un enrobage qui masque le mauvais goût du phénylbutyrate de sodium, ce qui peut favoriser l'observance au traitement pour certains patients.

Par ailleurs, le développement d'un réseau de centres de référence dans le système de santé et de services sociaux serait souhaitable afin de mettre en place un mécanisme permettant la prise en charge globale des patients recevant un traitement pour les troubles du cycle de l'urée, incluant notamment la documentation des données cliniques des patients recevant le phénylbutyrate de sodium enrobé.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire basée sur des données épidémiologiques. La population visée est celle avec un déficit en OTC, CPS ou ASS traitée avec un épurateur d'azote. La prévalence retenue de ces déficits est respectivement de 1:1 300 000, de 1:56 500 et de 1:250 000, et l'augmentation annuelle totale du nombre de patients est estimée à ■. Le fabricant suppose que ■ % des patients seraient traités par un épurateur d'azote et que ■ % seraient couverts par le régime public d'assurance médicaments. Il anticipe que les parts de marché de Pheburane^{MC} seraient de ■ %, ■ % et ■ % pour les 3 premières années suivant son inscription. Elles proviendraient principalement d'un ■.

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

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

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	\$	\$	\$	\$
	Établissements	\$	\$	\$	\$
INESSS ^b	RAMQ	875 258 \$	1 294 120 \$	1 660 597 \$	3 829 976 \$
	Analyses de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles ^c			2 661 242 \$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés ^d			4 918 431 \$

- a Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et un montant maximal pour la contribution mensuelle du patient. Ces estimations excluent la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Les estimations sont effectuées en retenant l'hypothèse que 5 % des patients seront intolérants ou auront un contrôle insuffisant de leur taux plasmatique d'ammoniaque avec le benzoate de sodium.
- d Les estimations sont effectuées en retenant l'hypothèse que 15 % des patients seront intolérants ou auront un contrôle insuffisant de leur taux plasmatique d'ammoniaque avec le benzoate de sodium.

Dans l'ensemble, l'INESSS est d'avis que, compte tenu du peu d'information sur la population à traiter, les estimations du fabricant sont à la fois incertaines et inadéquates. Ainsi, l'INESSS a procédé aux modifications suivantes :

- Mesure du patient d'exception : Le remboursement de Pheburane^{MC} par le biais de la mesure du patient d'exception n'a pas été pris en compte. Notons toutefois que, selon les données de facturation de la RAMQ en date d'octobre 2015, le nombre de personnes recevant Pheburane^{MC} grâce à cette mesure est très faible.
- Provenance des parts de marché : Compte tenu du fait que Ravicti^{MC} et Buphenyl^{MC} ne sont pas homologués au Canada, ils n'ont pas été retenus comme comparateurs ; les parts de marché de Pheburane^{MC} proviendraient donc uniquement du benzoate de sodium.
- Marché de Pheburane^{MC} : Seuls les patients ayant un contrôle insuffisant de leurs taux plasmatiques d'ammoniaque avec le benzoate de sodium ou qui présentent une intolérance à ce dernier seraient éligibles à recevoir Pheburane^{MC}.
- Taux de croissance annuel du nombre de patients : Celui-ci a été modifié à la baisse afin de mieux tenir compte du nombre de nouveaux cas estimé par année de patients présentant une déficience en OTC, CPS ou ASS au Québec.
- Administration : La majorité des patients traités avec le benzoate de sodium et avec Pheburane^{MC} se procureraient leurs médicaments en pharmacie communautaire.

L'INESSS note par ailleurs que les éléments suivants sont empreints d'une grande incertitude et certains ont fait l'objet d'analyses de sensibilité :

- le nombre recensé total de personnes au Québec atteintes d'un déficit en OTC, CPS ou ASS; ainsi que le nombre de nouveaux cas par année;
- la proportion de patients actuellement traités avec un épurateur d'azote, ainsi que leur poids et leur taille;
- la proportion de patients dont le contrôle des taux plasmatiques d'ammoniaque est insuffisant avec le benzoate de sodium ou qui présentent une intolérance.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS dans son scénario de base, l'inscription de Pheburane^{MC} aux listes de médicaments pourrait mener à des coûts additionnels d'environ 3,8 M\$ au budget de la RAMQ au cours des 3 années suivant son inscription (moyenne de 1,3 M\$ par année). Ces estimations se basent sur 11, 16, et 20 personnes traitées par année au cours des 3 premières années (nombre moyen annuel de 16 patients). Toutefois, ces estimations demeurent incertaines, et afin de mieux apprécier cette incertitude, l'INESSS a procédé à des analyses de sensibilité supplémentaires. Notamment, l'impact budgétaire est

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

particulièrement sensible à la proportion estimée de patients dont les taux plasmatiques d'ammoniaque ne sont pas adéquatement contrôlés avec le benzoate de sodium ou qui y présentent une intolérance. En effet, lorsque celle-ci est modifiée à la hausse ou à la baisse, l'impact budgétaire de l'inscription de Pheburane^{MC} aux listes de médicaments varie de 2,7 M\$ à 4,9 M\$.

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'inscription du phénylbutyrate de sodium enrobé (Pheburane^{MC}), dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 1,3 M\$ pour le traitement de 16 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

Coût d'opportunité lié à l'inscription du phénylbutyrate de sodium enrobé (Pheburane^{MC}) – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 1 276 659 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement d'une personne atteinte d'un trouble du cycle de l'urée avec Pheburane ^{MC}	79 791 \$ en coût additionnel annuel moyen par patient	16 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures pour des soins infirmiers à domicile	69 \$/heure	18 502 heures
Équivalent annuel en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	61 418 \$/place	21 places
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	228 \$/jour	5 599 jours

Perspective du clinicien

Pheburane^{MC} représente une nouvelle option thérapeutique pour le traitement des troubles du cycle de l'urée. Le médecin dispose de certaines options thérapeutiques, mais aucune n'est actuellement inscrite sur les listes de médicaments. La plupart des données cliniques sur l'usage du phénylbutyrate de sodium non enrobé ne permettent pas de distinguer son efficacité de celle du benzoate de sodium et du phénylacétate de sodium, mais elles laissent croire que ces traitements permettraient de diminuer les épisodes d'hyperammoniémie. En pratique clinique, les épurateurs d'azote sont utilisés depuis de nombreuses années pour le traitement des troubles du cycle de l'urée. Les cliniciens ont acquis une solide expérience clinique avec ces molécules. Ils témoignent de l'efficacité de ces produits à diminuer les épisodes d'hyperammoniémie. Toutefois, ils doivent utiliser des mécanismes d'accès particuliers pour que leurs patients puissent bénéficier de ces traitements. Le benzoate de sodium peut être fourni aux patients par certains hôpitaux ou être remboursé par la mesure du patient d'exception. Le phénylbutyrate de sodium non enrobé pouvait être obtenu jusqu'à tout récemment par le programme d'accès spécial de Santé Canada sous le nom de Buphenyl^{MC}.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique. L'évolution de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le médecin à divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas les exigences d'un

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

consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite aux listes de médicaments.

Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle et l'existence de la mesure du patient d'exception. Il peut être appelé à faire cette demande si le patient le souhaite et s'il juge qu'il s'agit du meilleur traitement disponible pour ce dernier. La demande est alors étudiée par la RAMQ et la décision rendue est individualisée sur la base des conditions établies par règlement.

Introduction aux perspectives patient et citoyen

Qu'entend-on exactement par « perspective patient » et « perspective citoyenne » ? Le parallèle entre les deux perspectives permet de saisir la spécificité de chacune. La première vise à donner voix aux patients et à leurs proches et à rendre ainsi possible la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne sont pas saisis par les instruments méthodologiques utilisés couramment en recherche. La perspective patient donne à ceux-ci l'opportunité de faire valoir leurs intérêts et de soulever des questions importantes à leurs yeux. De cette façon, les patients peuvent introduire leurs préoccupations et leurs interprétations dans l'évaluation d'un médicament dont ils espèrent un bénéfice. Les éléments tirés de la perspective patient ont le potentiel d'influencer l'appréciation de tous les critères prévus à la Loi.

La perspective citoyenne suppose quant à elle l'adoption d'une perspective plus distanciée mais plus globale. Bien que le citoyen puisse avoir une expérience de la maladie, chez lui ou chez ses proches, ce n'est pas en fonction des intérêts d'un groupe déterminé qu'il prend la parole. Il prête sa voix à la double préoccupation de l'équité dans l'accès et de la pérennité dans le temps. Il engage au réalisme économique et à l'empathie à l'égard de ceux qui pourraient s'estimer les laissés pour compte du système. La perspective citoyenne exige, en effet, de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'état se doit de promouvoir.

Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du contribuable, ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. Le citoyen est particulièrement attentif aux mesures qui rendent possible le débat démocratique : participation des concernés, diffusion de l'information quant aux sources utilisées dans l'évaluation et aux arguments motivant une recommandation, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal, le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre ensemble qui assume la diversité.

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues des patients ou des groupes de patients.

Au Québec, certains patients reçoivent du Buphenyl^{MC} par le programme d'accès spécial de Santé Canada. Des patients craignent de ne plus avoir accès au phénylbutyrate de sodium non enrobé si le Pheburane^{MC} n'est pas inscrit aux listes de médicaments. De plus, certains ont de la difficulté à tolérer le Buphenyl^{MC} à cause de son mauvais goût, qui peut provoquer des nausées et des vomissements. Pheburane^{MC} a l'avantage d'avoir un enrobage masquant ce goût, ce qui limite les effets indésirables et facilite l'observance.

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

Perspective du citoyen

L'analyse de la perspective citoyenne est difficile à réaliser, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament ou à chaque maladie. Il faut donc aborder les dossiers en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux.

C'est pour cette raison que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive ainsi que sur la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. Il faut insister sur le fait que la perspective citoyenne ne se veut pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants des citoyens, car ceux-ci ne sont pas suffisamment informés. C'est afin de pallier ce déficit d'information que les différentes approches de participation citoyenne développées au cours des dernières années ont en commun une phase informative avant de lancer la délibération citoyenne.

Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération, ce point de vue doit être reconstruit de façon critique en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et bien informé. Il y a ici une parenté avec le concept juridique de la personne raisonnable.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, car la santé est considérée comme une valeur importante et que les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. L'« accès raisonnable » signifie, en outre, la prise en compte des ressources disponibles, il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique. La réflexion citoyenne doit être alimentée par la présentation des gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. L'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais incontournable, de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être obtenu avec les mêmes ressources dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la solidité de la preuve qui appuient ses recommandations pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

Cela étant acquis, le citoyen est certainement sensible aux risques que représentent les épisodes d'hyperammoniémie pour les patients atteints d'un trouble du cycle de l'urée. En effet, ces épisodes peuvent conduire à un coma pouvant engendrer des séquelles neurologiques irréversibles. Aux yeux d'un citoyen, il serait raisonnable de croire que le phénylbutyrate de sodium enrobé pourrait apporter certains bénéfices cliniques à ces personnes. L'ensemble des données et l'expérience clinique acquise depuis plusieurs années avec certains épurateurs d'azote laissent supposer que ces traitements réduiraient le nombre d'épisodes

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

d'hyperammoniémie. Les données cliniques et économiques de Pheburane^{MC} sont incomplètes, ce qui rend impossible l'évaluation adéquate de son efficacité par rapport au benzoate de sodium. Dans une perspective de justice distributive, le remboursement du phénylbutyrate de sodium enrobé ne constitue donc pas une décision responsable, juste et équitable compte tenu du coût soumis par le fabricant. Il serait 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 que le phénylbutyrate de sodium enrobé ne représente pas une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur les listes de médicaments pour le traitement à long terme des troubles du cycle de l'urée chez les patients atteints d'un déficit en CPS, OTC et ASS, à moins que les conditions suivantes soient respectées.

Ce produit doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le coût du phénylbutyrate de sodium enrobé acceptable en fonction de l'ensemble des critères prévus à la loi, en raison des constats suivants :

- L'évaluation adéquate de son efficacité par rapport au benzoate de sodium n'a pas été possible en raison, notamment, d'une insuffisance de données d'efficacité, d'innocuité et de qualité de vie comparatives.
- Un traitement avec ce médicament est très coûteux (15 687 \$ à 140 197 \$ par an) et est beaucoup plus coûteux qu'un traitement de benzoate de sodium (287 \$ à 451 \$ par an).
- Son inscription conduirait à un impact budgétaire net de 3,8 M\$ pour le traitement de 16 personnes en moyenne pour les 3 premières années suivant son inscription. En tenant compte des autres scénarios possibles, l'impact budgétaire net sur 3 ans pourrait varier entre 2,7 M\$ et 4,9 M\$.

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

Par ailleurs, le développement d'un réseau de centres de référence dans le système de santé et de services sociaux serait souhaitable afin de mettre en place un mécanisme permettant la prise en charge globale des patients recevant un traitement pour les troubles du cycle de l'urée, incluant notamment la documentation des données cliniques des patients recevant le phénylbutyrate de sodium enrobé.

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

Motifs de la position unanime

- Les données cliniques appuyant la reconnaissance de la valeur thérapeutique sont de faible niveau de preuve, mais elles sont considérées comme acceptables dans le contexte de cette maladie rare.
- Une étude prospective portant sur une cohorte de patients intolérants au phénylbutyrate de sodium non enrobé et transférés au Pheburane^{MC} tend à montrer que ce dernier permet de diminuer les taux plasmatiques d'ammoniaque et les épisodes d'hyperammoniémie, tout en étant mieux toléré.

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

- Les données d'études observationnelles laissent croire que le benzoate de sodium, le phénylacétate de sodium et le phénylbutyrate de sodium non enrobé auraient un rôle à jouer dans la prévention des épisodes d'hyperammoniémie chez les patients atteints d'un trouble du cycle de l'urée.
- Le phénylbutyrate de sodium non enrobé et Pheburane^{MC} sont bioéquivalents. Donc, les données cliniques sur le phénylbutyrate de sodium non enrobé peuvent être extrapolées à Pheburane^{MC}.
- Bien que peu d'informations soient disponibles concernant le profil d'innocuité de Pheburane^{MC}, il semble bien toléré.
- Les résultats des données évaluées tendent tous à montrer que le phénylbutyrate de sodium enrobé permet de diminuer le taux plasmatiques d'ammoniaque et qu'il jouerait un rôle dans la prévention des épisodes d'hyperammoniémie.
- L'expérience acquise par les cliniciens avec les épurateurs d'azote depuis de nombreuses années corroborent les résultats des données cliniques.
- Pheburane^{MC} possède un enrobage masquant le mauvais goût, ce qui facilite l'observance au traitement et limite les effets indésirables.
- Le coût de traitement avec Pheburane^{MC} est beaucoup plus élevé que celui du benzoate de sodium. En absence de démonstration d'un bénéfice incrémental au regard de l'efficacité, de l'innocuité ou de l'effet sur la qualité de vie, il ressort que Pheburane^{MC} n'est pas une stratégie efficiente.
- Le coût de traitement par personne est très élevé, mais comme il s'agit d'une maladie rare, le nombre de personnes qui pourraient utiliser le médicament est relativement faible. Ainsi, l'impact budgétaire net serait de l'ordre de 3,8 M\$ pour 3 ans sur le budget de la RAMQ. En tenant compte des autres scénarios possibles, l'impact budgétaire net sur 3 ans pourrait varier entre 2,7 M\$ et 4,9 M\$.
- En raison de son coût important, il est plus responsable de rembourser Pheburane^{MC} uniquement chez les patients qui ne sont pas adéquatement contrôlé par le benzoate de sodium à dose optimale, à moins d'une intolérance importante ou de contre-indication.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bachmann C.** Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. *Eur J Pediatr*, 2003;162(6):410-6.
- **Enns GM, Berry SA, Berry GT, et coll.** Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea cycle disorders. *N Engl J Med* 2007;356(22):2282-92.
- **Guffon N, Kibleur Y, Copalu W, et coll.** Developing a new formulation of sodium phenylbutyrate. *Arch Dis Child* 2012;97(12):1081-5.
- **Kibleur Y, Dobbelaere D, Barth M, et coll.** Results from a nationwide cohort temporary utilization authorization (ATU) survey of patients in France treated with Pheburane^{MC} (sodium phenylbutyrate) taste-masked granules. *Paediatr Drugs* 2014;16(5):407-15.
- **Maestri NE, Brusilow SW, Clissold DB, et coll.** Long-term treatment of girls with ornithine transcarbamylase deficiency. *N Engl J Med* 1996;335(12):855-9.
- **Maestri NE, Clissold DB, Brusilow SW, et coll.** Long-term survival of patients with arginosuccinate synthetase deficiency. *J Pediatr* 1995;127(6):929-35.

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

- **Maestri NE, Hauser ER, Bartholomew D, et coll.** Prospective treatment of urea cycle disorders. J Pediatr 1991;119(6):923-8.

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

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

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

5.1 ÉVALUATION DES INNOVATEURS

CYRAMZA^{MC} – Cancer gastrique ou adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Cyramza

Dénomination commune : Ramucirumab

Fabricant : Lilly

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneurs : 10 mg/ml (10 ml) et 10 mg/ml (50 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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).

DAKLINZA^{MC} – Hépatite C chronique de génotype 3
FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Daklinza

Dénomination commune : Daclatasvir (dichlorhydrate de)

Fabricant : B.M.S.

Forme : Comprimé

Teneurs : 30 mg et 60 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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).

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

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Iclusig

Dénomination commune : Ponatinib (chlorhydrate de)

Fabricant : Paladin

Forme : Comprimé

Teneur : 15 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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).

LATUDA^{MC} – Épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I
FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Latuda

Dénomination commune : Lurasidone (chlorhydrate de)

Fabricant : Sunovion

Forme : Comprimé

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

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

STELARA^{MC} – Psoriasis en plaques
FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Stelara
Dénomination commune : Ustekinumab
Fabricant : Janss. Inc
Forme : Seringue
Teneurs : 45 mg/0,5 ml et 90 mg/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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).

XTANDI^{MC} – Cancer de la prostate

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Xtandi

Dénomination commune : Enzalutamide

Fabricant : Astellas

Forme : Capsule

Teneur : 40 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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).

5.2 ÉVALUATION DE LA PERTINENCE CLINIQUE

ASSOCIATION D'UN AGONISTE BETA 2 A COURTE ACTION ET D'UN ANTICHOLINERGIQUE A COURTE ACTION (BACA – AMCA)

COMBIVENT^{MC} RESPIMAT^{MC} – Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Combivent Respimat

Dénomination commune : Salbutamol (sulfate de)/ipratropium (bromure d')

Fabricant : Bo.Ing.

Forme : Solution pour inhalation avec applicateur

Teneur : 100 mcg – 20 mcg

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 les recommandations transmises au ministre sur les médicaments en inhalation indiqués pour le traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique (chantier de pertinence clinique), car certaines d'entre elles concernent 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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).

ANTIMUSCARINIQUES INHALES A LONGUE ACTION (AMLA)

**SEEBRI^{MC} BREEZHALER^{MC}, SPIRIVA^{MC} HANDIHALER^{MC}, SPIRIVA^{MC} RESPIMAT^{MC} ET
TUDORZA^{MC} GENUAIR^{MC} – Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)**

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Seebri Breezhaler

Dénomination commune : Glycopyrronium (bromure de) ou glycopyrrolate

Fabricant : Novartis

Forme : Poudre pour inhalation avec applicateur

Teneur : 50 mcg par capsule

Marque de commerce : Spiriva Handihaler

Dénomination commune : Tiotropium (bromure monohydraté de)

Fabricant : Bo. Ing.

Forme : Poudre pour inhalation avec applicateur

Teneur : 18 mcg

Marque de commerce : Spiriva Respimat

Dénomination commune : Tiotropium (bromure monohydraté de)

Fabricant : Bo. Ing.

Forme : Solution pour inhalation avec applicateur

Teneur : 2,5 mcg

Marque de commerce : Tudorza Genuair

Dénomination commune : Aclidinium (bromure d')

Fabricant : Almirall

Forme : Poudre pour inhalation avec applicateur

Teneur : 400 mcg

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 les recommandations transmises au ministre sur les médicaments en inhalation indiqués pour le traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique (chantier de pertinence clinique), car certaines d'entre elles concernent 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).

AGONISTES BETA 2 A LONGUE ACTION (BALA)

**FORADIL^{MC} AEROLIZER^{MC}, ONBREZ^{MC} BREEZHALER^{MC}, SEREVENT^{MC},
SEREVENT^{MC} DISKUS^{MC} ET SEREVENT^{MC} DISKHALER^{MC} – Maladie pulmonaire
obstructive chronique (MPOC)**

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Foradil Aerolizer
Dénomination commune : Formotérol (fumarate de)
Fabricant : Novartis
Forme : Poudre pour inhalation
Teneur : 12 mcg par capsule

Marque de commerce : Onbrez Breezhaler
Dénomination commune : Indacatérol (maléate d')
Fabricant : Novartis
Forme : Poudre pour inhalation avec applicateur
Teneur : 75 mcg par capsule

Marques de commerce : Serevent, Serevent Diskus et Serevent Diskhaler
Dénomination commune : Salmétérol (xinafoate de)
Fabricant : GSK
Forme : Poudre pour inhalation
Teneur : 50 mcg par coque

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 les recommandations transmises au ministre sur les médicaments en inhalation indiqués pour le traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique (chantier de pertinence clinique), car certaines d'entre elles concernent 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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).

ASSOCIATIONS D'UN AGONISTE BETA 2 A LONGUE ACTION ET D'UN ANTICHOLINERGIQUE A LONGUE ACTION (BALA – AMLA)

ANORO^{MC} ELLIPTA^{MC}, DUAKLIR^{MC} GENUAIR^{MC}, INSPIOLTO^{MC} RESPIMAT^{MC} ET ULTIBRO^{MC} BREEZHALER^{MC} – Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Anoro Ellipta

Dénomination commune : Vilantérol (trifénatate de)/uméclidinium (bromure d')

Fabricant : GSK

Forme : Poudre pour inhalation avec applicateur

Teneur : 25 mcg – 62,5 mcg/dose

Marque de commerce : Duaklir Genuair

Dénomination commune : Formotérol (fumarate dihydraté de)/aclidinium (bromure de)

Fabricant : AZC

Forme : Poudre pour inhalation avec applicateur

Teneur : 12 mcg/400 mcg

Marque de commerce : Inspiolto Respimat

Dénomination commune : Olodatérol (chlorhydrate d')/tiotropium (bromure monohydraté de)

Fabricant : Bo. Ing.

Forme : Solution pour inhalation avec applicateur

Teneur : 2,5 mcg/2,5 mcg

Marque de commerce : Ultibro Breezhaler

Dénomination commune : Indacatérol (maléate d')/glycopyrronium (bromure de)

Fabricant : Novartis

Forme : Poudre pour inhalation avec applicateur

Teneur : 110 mcg – 50 mcg/capsule

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 les recommandations transmises au ministre sur les médicaments en inhalation indiqués pour le traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique (chantier de pertinence clinique), car certaines d'entre elles concernent 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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).

ASSOCIATIONS D'UN AGONISTE BETA 2 A LONGUE ACTION ET D'UN CORTICOSTEROÏDE INHALE (BALA – CSI)

ADVAIR^{MC} DISKUS^{MC}, BREO^{MC} ELLIPTA^{MC} ET SYMBICORT^{MC} TURBUHALER^{MC} – Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Advair 250 Diskus et Advair 500 Diskus

Dénomination commune : Salmétérol (xinafoate de)/fluticasone (propionate de)

Fabricant : GSK

Forme : Poudre pour inhalation

Teneurs : 50 mcg – 250 mcg et 50 mcg – 500 mcg

Marque de commerce : Breo Ellipta

Dénomination commune : Vilantérol (trifénatate de)/fluticasone (furoate de)

Fabricant : GSK

Forme : Poudre pour inhalation

Teneur : 25 mcg – 100 mcg

Marque de commerce : Symbicort 200 Turbuhaler

Dénomination commune : Formotérol dihydraté (fumarate de)/budésonide

Fabricant : AZC

Forme : Poudre pour inhalation

Teneur : 6 mcg – 200 mcg

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 les recommandations transmises au ministre sur les médicaments en inhalation indiqués pour le traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique (chantier de pertinence clinique), car certaines d'entre elles concernent 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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).
--

6 ÉVALUATION DE PANSEMENTS

AQUACEL AG+ EXTRA^{MC} – Traitement des plaies

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Aquacel Ag+ Extra

Dénomination commune : Pansement antimicrobien - argent

Fabricant : Convatec

Forme : Pansement

Teneurs : Surface active de moins de 100 cm², de 100 cm² à 200 cm², de 201 cm² à 500 cm² ou de plus de 500 cm²

Avis d'inscription aux listes de 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 les pansements Aquacel Ag+ Extra^{MC} suivants à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments.

- Aquacel Ag+ Extra^{MC} (5 cm x 5 cm – 25 cm²)
- Aquacel Ag+ Extra^{MC} (10 cm x 10 cm – 100 cm²)
- Aquacel Ag+ Extra^{MC} (15 cm x 15 cm – 225 cm²)
- Aquacel Ag+ Extra^{MC} (20 cm x 30 cm – 600 cm²)

Les indications reconnues seraient les mêmes que celles des pansements inscrits sous la dénomination commune suivante : Pansement antimicrobien - argent.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Aquacel Ag+ Extra^{MC} est une gamme de pansements antimicrobiens absorbants, non bordés, composés de fibres gélifiantes et renfermant de l'argent. Ils présentent des fibres de renfort en cellulose régénérée et sont plus épais que les pansements réguliers. De plus, ils sont imprégnés de sel disodique d'acide éthylènediaminotétracétique (EDTA) et de chlorure de benzéthonium. Ces deux agents permettraient de perturber le biofilm créé par les bactéries colonisant la plaie. L'usage de ces pansements est recommandé pour le traitement des plaies exsudatives présentant des signes de colonisation critique. Des pansements de la gamme Aquacel Ag^{MC} et Aquacel Ag+^{MC} sont inscrits à la section des médicaments d'exception des listes. Il s'agit de la deuxième évaluation des pansements Aquacel Ag+ Extra^{MC} par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de la précédente évaluation, l'efficacité des pansements Aquacel Ag+ Extra^{MC} quant à la capacité d'absorption et à l'activité antimicrobienne a été jugée semblable à celle des

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

pansements de la gamme Aquacel Ag Extra^{MC} dont la valeur thérapeutique a déjà été reconnue. Cependant, l'INESSS avait jugé essentiel d'avoir des données cliniques pertinentes concernant l'efficacité antibiofilm et l'innocuité de ces pansements.

Dans les présents travaux, les études de Harding (2015) et de Walker (2015) s'ajoutent à l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Harding a été réalisée chez 42 adultes souffrant d'ulcères veineux chroniques montrant des signes d'infection. Ces derniers ont été traités avec les pansements Aquacel Ag+ Extra^{MC} pendant 4 semaines, suivis des pansements Aquacel^{MC} pendant 4 semaines. Les paramètres évalués incluent notamment l'évolution de la plaie ou de la douleur et le confort du patient à la semaine 8 par rapport au début de l'étude ainsi que l'innocuité. L'intensité de la douleur est évaluée sur l'échelle visuelle analogue de John Hopkins (11 points) et est consignée par le patient. Les résultats démontrent une amélioration de la progression des plaies; parmi elles 12 % ont guéri, 59 % ont démontré une amélioration significative et 20 % une légère amélioration. Les ulcères de 2 patients se sont détériorés au cours de l'étude, l'un de façon légère, l'autre de façon plus marquée. Il est à noter qu'au début de l'étude, 71 % des plaies ne montraient aucun progrès ou se détérioraient et 24 % d'entre elles montraient des signes cliniques d'infection requérant le recours à des antibiotiques topiques ou systémiques. Le score moyen de douleur ressentie par les patients sur l'échelle visuelle analogue est passé de 4,46 au début de l'étude à 1,94 à la semaine 8. Les résultats indiquent que les pansements Aquacel Ag+ Extra^{MC} sont efficaces et qu'ils ont un profil d'innocuité acceptable. En effet, il n'y a eu aucun effet indésirable inattendu au cours de la période d'utilisation de 4 semaines et aucun abandon lié au traitement.

L'étude de Walker 2015 est un essai observationnel et multicentrique ayant été conduit chez 121 patients souffrant de plaies chroniques. Le jugement des cliniciens s'est substitué à des critères d'inclusion et d'exclusion stricts. Les paramètres évalués comprennent l'évolution des caractéristiques du lit de la plaie, de la taille de la plaie ainsi que celle de l'importance des exsudats. La majorité des plaies des patients inclus étaient des ulcères veineux ou diabétiques. Au début de l'étude, 58 % des plaies n'évoluaient pas, 23 % s'amélioraient lentement et 19 % se détérioraient. La présence de biofilm était suspectée chez 74 % d'entre elles. Les résultats montrent qu'après une durée de traitement moyenne de 4,1 semaines :

- 72,6 % des plaies traitées se sont fermées en moyenne;
- 42 % des plaies ont atteint un degré de fermeture d'au moins 90 %;
- 63 % des plaies ont atteint un degré de fermeture d'au moins 75 %;
- 17 % des plaies étaient guéries.

Ces données dont le niveau de preuve est jugé acceptable montrent que les pansements Aquacel Ag+ Extra^{MC} sont efficaces. De plus, elles rassurent l'INESSS quant à leur profil d'innocuité favorable. Cependant, en l'absence de données comparatives sur l'efficacité antibiofilm, aucun bénéfice clinique additionnel ne leur est reconnu par rapport aux pansements de la même catégorie. Ainsi, l'INESSS est d'avis que les pansements de la gamme Aquacel Ag+ Extra^{MC} satisfont au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des personnes souffrant de brûlures graves ou de plaies chroniques graves avec colonisation critique.

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 de 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.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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'évaluation de la justesse des prix par cm² de surface active soumis pour les pansements Aquacel Ag+ Extra^{MC} est présentée dans le tableau suivant.

Comparaison des coûts des pansements Aquacel Ag+ Extra^{MC} 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	0,1135 \$	0,1135 \$	0,1134 \$
100 cm² À 200 cm²			
10 cm x 10 cm - 100 cm ²	0,0650 \$	0,0651 \$	0,0645 \$
201 cm² À 500 cm²			
15 cm x 15 cm - 225 cm ²	0,0332 \$	0,0664 \$	0,0664 \$
PLUS DE 500 cm²			
20 cm x 30 cm – 600 cm ²	0,0390 \$	0,0779 \$	0,0779 \$

a Selon le prix de la *Liste de médicaments* de juin 2015 ou celui soumis par le fabricant

Les prix par cm² de surface active soumis pour les pansements Aquacel Ag+ Extra^{MC} sont égaux ou inférieurs à la moyenne ou à la médiane des prix des pansements antimicrobiens – argent, inscrits sur la *Liste de médicaments* de juin 2015. Ainsi, l'INESSS est d'avis que les pansements Aquacel Ag+ Extra^{MC} satisfont 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 les prix par cm² de surface active des pansements Aquacel Ag+ Extra^{MC} sont égaux ou inférieurs à la moyenne ou à la médiane des prix des pansements du même groupe, l'INESSS anticipe de faibles économies au budget de la RAMQ suivant leur 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 recommandent l'inscription des pansements Aquacel Ag+ Extra^{MC} sur les listes de médicaments. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- La valeur thérapeutique des pansements Aquacel Ag+ Extra^{MC} est reconnue.
- La capacité d'absorption et l'activité antimicrobienne sont jugées semblables à celles des pansements de la gamme Aquacel Ag Extra^{MC}.
- Le profil d'innocuité des pansements Aquacel Ag+ Extra^{MC} est acceptable.
- En l'absence de données comparatives sur l'efficacité antibiofilm, aucun bénéfice clinique additionnel ne leur est reconnu.
- Les prix par cm² de surface active des pansements Aquacel Ag+ Extra^{MC} sont égaux ou inférieurs à la moyenne ou à la médiane des prix des pansements du même groupe.
- Des économies négligeables seraient anticipées suivant l'ajout des pansements Aquacel Ag+ Extra^{MC}.

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

- **Harding KG, Szczepkowski M, Mikosiński J, et coll.** Safety and performance evaluation of a next-generation antimicrobial dressing in patients with chronic venous leg ulcers. *Int Wound J.* 2015.
- **Walker M., Metclaf D., Parsons D., et coll.** A real-life clinical evaluation of a next-generation antimicrobial dressing on acute and chronic wounds. *J Wound Care.* 2015;24(1):11-22.

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

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

CUTICELL CONTACT^{MC} – Traitement des plaies

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Cuticell Contact

Dénomination commune : Pansement interface - polyamide ou silicone

Fabricant : BSN Med

Forme : Pansement

Teneurs : Surface active de moins de 100 cm², de 100 cm² à 200 cm² ou de 201 cm² à 500 cm²

Avis de refus d'inscription aux listes de 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 Cuticell Contact^{MC} suivants sur les listes de médicaments, car ils ne satisfont pas au critère de la valeur thérapeutique.

- 5 cm x 7,5 cm - 38 cm²
- 7,5 cm x 10 cm - 75 cm²
- 10 cm x 18 cm - 180 cm²
- 15 cm x 25 cm - 375 cm²

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Cuticell^{MC} Contact est un pansement adhésif, composé d'un film de polyuréthane élastique et transparent, enduit de silicone doux. Le silicone présente l'avantage de réduire la douleur et les traumatismes lors des changements de pansements sur une peau macérée ou fragilisée. L'usage des pansements interface est actuellement reconnu pour faciliter le traitement des personnes souffrant de brûlures graves très douloureuses. Il s'agit de la deuxième évaluation des pansements Cuticell^{MC} Contact par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2015 [Avis de refus – Valeur thérapeutique](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de la précédente évaluation, la valeur thérapeutique des pansements Cuticell^{MC} Contact n'a pas été reconnue. L'INESSS jugeait essentiel d'avoir des données comparatives contre un pansement interface déjà inscrit aux listes, et ce, pour l'indication qui lui est reconnue, soit pour faciliter le traitement des personnes souffrant de brûlures graves très douloureuses.

Dans les présents travaux, deux études (Bateman 2015 et Suess-Burghart 2015) ainsi qu'un rapport plus détaillé non publié de l'essai de Suess-Burghart s'ajoutent à l'évaluation de la valeur thérapeutique. Ces études ne présentent pas de groupe contrôle et ont été réalisées chez un total de 68 patients souffrant de différents types de plaies. Parmi ceux-ci, seulement 3 sujets souffraient de brûlures. Ainsi, les données sont jugées insuffisantes pour évaluer adéquatement les bénéfices des pansements Cuticell^{MC} Contact par rapport à ses comparateurs. L'INESSS juge essentiel d'avoir des données comparatives contre un pansement interface déjà inscrit aux listes, et ce, pour l'indication qui lui est reconnue.

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

Par conséquent, l'INESSS est d'avis que les pansements Cuticell^{MC} Contact ne satisfont pas au critère de la valeur thérapeutique pour faciliter le traitement des personnes souffrant de brûlures graves très douloureuses.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bateman SD.** The vulnerable patient with high risk skin integrity – positive benefits of a long wear time, silicone wound contact layer. Wounds UK 2015; 11(1):82-87.
- **Suess-Burghart A, Zomer K, Schwanke D.** A multicentre clinical evaluation of Cuticell Contact silicone wound contact layer in daily practice. Br J Community Nurs. 2015;20 Suppl 6:S35-41.

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

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

Recommandations relatives aux demandes pour des pansements appartenant à une classe déjà inscrite et aux demandes d'ajout de formats pour des pansements déjà inscrits

Nom commercial	Fabricant	Recommandation
Aquacel ^{MC} Foam (10 cm x 20 cm – 200 cm ²)	Convatec	Avis d'inscription à la liste du RGAM - Médicament d'exception Avis d'inscription à la Liste Établissements

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

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

ACTONEL^{MC} – Toutes indications

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Actonel

Dénomination commune : Risédronate sodique

Fabricant : Actavis

Forme : Comprimé

Teneurs : 5 mg, 30 mg et 35 mg

Avis de refus d'exemption de l'application de la méthode du prix le plus bas 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 de ne pas inscrire le risédronate à l'annexe intitulée « Liste des médicaments pour lesquels la méthode du prix le plus bas (PPB) ne s'applique pas pour des raisons thérapeutiques ou autres » de la *Liste de médicaments* du régime général.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le risédronate est un régulateur du métabolisme osseux de la classe des bisphosphonates indiqué pour le traitement de l'ostéoporose et de la maladie de Paget. Le risédronate à libération immédiate (Actonel^{MC} et versions génériques) est inscrit sur les listes de médicaments à raison d'une administration quotidienne ou hebdomadaire. Les comprimés d'Actonel^{MC} doivent être pris à jeun, au moins 30 minutes avant le déjeuner, afin d'optimiser leur absorption. Afin d'éviter les effets indésirables irritatifs des bisphosphonates, il est recommandé de demeurer en position verticale au cours des 30 minutes suivant leur administration.

VOLET ADMINISTRATIF

Depuis la mise en place des nouvelles règles concernant le recours à la mention *ne pas substituer* (NPS), le remboursement d'un médicament innovateur lorsqu'il existe une version générique se fait en fonction du prix inscrit à la *Liste de médicaments* uniquement si la mention « ne pas substituer » est accompagnée d'un code justificatif. Ce code doit correspondre à l'une des considérations thérapeutiques suivantes : allergie ou intolérance documentées à un ingrédient non médicinal présent dans la composition des médicaments génériques, ou forme pharmaceutique essentielle à l'atteinte des résultats cliniques escomptés lorsque le produit innovateur est le seul inscrit à la *Liste de médicaments* sous cette forme. Le fabricant d'Actonel^{MC} demande que le risédronate soit exempté de l'application de la méthode du PPB. Dans sa demande il soumet des données publiées ainsi qu'un argumentaire afin de justifier l'ajout du risédronate à l'annexe intitulée « Liste des médicaments pour lesquels la méthode du

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

prix le plus bas ne s'applique pas pour des raisons thérapeutiques ou autres » de la *Liste de médicaments*.

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.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Selon le fabricant, la mise en place des nouvelles règles concernant le recours à la mention NPS constitue un obstacle à l'utilisation d'une thérapie efficace et sécuritaire pour certains patients devant recevoir du risédronate. Le fabricant allègue que les effets indésirables digestifs seraient plus fréquents chez certaines personnes recevant une version générique de risédronate et que la version innovatrice pourrait améliorer cette situation. Comme ces effets indésirables peuvent altérer l'observance des patients à leur traitement, il est possible que l'efficacité du risédronate en termes de remodelage de l'architecture osseuse et de prévention des fractures soit également affectée. Le fabricant émet l'hypothèse selon laquelle l'intolérance accrue aux versions génériques du risédronate pourrait résider dans leurs profils de désintégration et leurs temps de transit œsophagien différents de ceux d'Actonel^{MC}. Selon lui, ces différences pourraient être attribuables à des variations dans la composition et le comportement des excipients. Ainsi, ces différences pourraient modifier la biodisponibilité du médicament et s'accompagner d'un potentiel accru d'irritation et d'ulcération du tractus gastro-intestinal. Il convient de mentionner que parmi les études fournies par le fabricant, une seule concerne les versions génériques de risédronate. Plusieurs des publications soumises concernent uniquement l'alendronate.

Profils de désintégration et temps de transit œsophagien

Parmi les études évaluées, celles de Walker (2011) et de Perkins (2008) sont retenues pour évaluer le profil de désintégration et le temps de transit œsophagien de diverses versions de risédronate et d'alendronate.

L'étude de Walker met notamment en lumière des variations dans les délais moyens de déclenchement de la désintégration des comprimés des versions génériques par rapport à ceux des versions innovatrices ainsi qu'entre les différentes versions génériques de bisphosphonates. Les tests réalisés dans cette étude ont été effectués dans des circonstances ne mimant pas les conditions physiologiques de désintégration. Par ailleurs, la corrélation entre les données in vitro et in vivo ne peut être établie.

L'étude de Perkins compare le temps de transit œsophagien ainsi que le temps de désintégration in vivo d'Actonel^{MC} à ceux de deux versions génériques d'alendronate. Les résultats montrent que le temps de transit œsophagien des versions génériques d'alendronate est plus long que celui d'Actonel^{MC} tant en position verticale qu'en position semi-couchée. Cette étude compare des molécules différentes de bisphosphonates et les comprimés d'alendronate utilisés ne sont pas enrobés comparativement à ceux actuellement sur le marché canadien. Or, l'enrobage des comprimés joue un rôle important dans les profils de désintégration et de dissolution, ce qui ne permet pas la transposition de ces observations à des conclusions claires concernant le temps de transit potentiellement différent des versions génériques de risédronate par rapport à celui d'Actonel^{MC}. De plus, aucune étude n'a permis d'établir de corrélation entre un temps de transit accru et une bioadhésion plus importante à l'œsophage.

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

Par ailleurs, considérant que les versions génériques commercialisées au Canada ont toutes rempli les critères de bioéquivalence exigés par Santé Canada, il apparaît donc que les différences observées dans les temps de désintégration n'ont pas de répercussions sur les paramètres pharmacocinétiques. Ainsi, les données évaluées ne permettent pas de croire que les étapes de dissolution et d'absorption sont affectées de façon significative par l'étape de désintégration. Il ne semble pas non plus y avoir de corrélation entre le temps de désintégration et le temps nécessaire pour obtenir la concentration plasmatique maximale (T_{max}).

Parmi ses arguments, le fabricant mentionne que les temps de désintégration plus rapides de plusieurs versions génériques de bisphosphonates augmentent la probabilité d'une adhérence de particules sur la muqueuse œsophagienne. Or, bien qu'il semble aisé de façon intuitive de conclure qu'une désintégration précoce puisse être associée à une bioadhésion à l'œsophage, aucune étude ne permet d'établir ce lien de cause à effet. De plus, selon l'argument du fabricant, des temps de désintégration plus courts seraient positivement liés à la survenue d'effets indésirables. Or, parmi les produits comparés dans l'étude de Walker, Actonel^{MC} est le produit dont le temps pour une désintégration complète est le plus rapide.

Ainsi, à la lumière des données disponibles, l'INESSS ne peut conclure que des différences dans le profil de désintégration puissent conduire à un profil d'innocuité moins favorable des versions génériques de bisphosphonates par rapport à celui des médicaments innovateurs.

Efficacité et observance différentielles

Afin de soutenir les hypothèses selon lesquelles l'utilisation de versions génériques de risédronate serait associée à une diminution de la persistance au traitement et de l'efficacité de ce dernier, le fabricant fournit plusieurs études. Les deux principales (Ringe 2009 et Grima 2010) visent à évaluer l'efficacité et l'innocuité de versions génériques d'alendronate par rapport à celles de Fosamax^{MC} ou d'Actonel^{MC}. Il s'agit d'études rétrospectives documentant les changements de densité minérale osseuse, la persistance au traitement ainsi que la survenue d'effets indésirables chez des patientes recevant des versions génériques de bisphosphonates par rapport à d'autres recevant les versions innovatrices des médicaments. D'autres études issues d'analyses de banques de données de facturation, notamment celle de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), (Sheehy 2009a, Sheehy 2009b, Ström 2011) ont été soumises. Bien qu'elles ne contiennent aucune donnée concernant les versions génériques de risédronate, ces dernières ont fait l'objet d'une analyse.

L'étude de Ringe présente plusieurs limites dont les principales sont les suivantes :

- L'étude n'inclut pas de version générique de risédronate.
- L'ampleur des gains de DMO est jugée élevée pour des patientes recevant un bisphosphonate depuis 24 mois à 48 mois. Après une telle durée de traitement, le bénéfice thérapeutique obtenu a tendance à s'amenuiser.
- Le fabricant de la version générique d'alendronate utilisé n'est pas précisé; il peut donc s'agir d'une version non commercialisée au Canada. Ainsi, la démonstration de sa bioéquivalence avec Fosamax^{MC} selon les critères de Santé Canada n'est pas assurée.
- Le questionnaire utilisé pour mesurer l'observance des patientes à leur traitement n'est pas précisé. Ainsi, il est impossible de savoir s'il s'agit d'un outil validé. La méthode de transposition en valeur numérique des réponses qualitatives ainsi que la détermination des marges au-delà desquelles une patiente était jugée non observante ne sont pas spécifiées.

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

- Les différences observées sur l'observance sont valables également pour les suppléments de calcium et de vitamine D. Ainsi, il n'est pas possible d'établir si les différences sont davantage dues à un changement de comportement des patientes ou à des variables liées aux produits pharmaceutiques utilisés.
- La distribution des patientes quant à la durée de traitement moyenne à l'inclusion dans l'étude n'est pas précisée. De plus, plusieurs autres variables pouvant influencer l'observance et l'efficacité du traitement par les bisphosphonates n'ont pas été décrites.

L'étude de Grima présente également plusieurs des limites inhérentes aux essais rétrospectifs et n'inclut pas non plus de version générique de risédronate. Ainsi, en raison des limites soulevées, les résultats de ces études ne sont pas retenus. De plus, ils n'apportent aucune information sur l'utilisation des versions génériques de risédronate.

Les résultats des études de Sheehy et de Ström montrent que l'observance des patients recevant des versions génériques d'alendronate serait plus faible que celle des patients recevant Actonel^{MC} ou Fosamax^{MC}. Bien que les résultats aient été ajustés pour certaines variables démographiques et posologiques, l'influence d'autres facteurs confondants inhérents aux caractéristiques individuelles des patients ou aux caractéristiques physicochimiques des différentes formulations n'a pu être mesurée. De plus, les données concernant les versions génériques ne font pas la distinction entre les différentes versions génériques. Aucune étude n'intègre de données concernant les versions génériques de risédronate. Ainsi, les résultats de ces études ne permettent pas d'établir de conclusions formelles.

Opinion d'experts

Les experts consultés témoignent du fait que certains patients traités par les bisphosphonates présentent des effets indésirables gastriques accrus après qu'ils aient commencé une thérapie avec une version générique de bisphosphonate. Ils ne peuvent toutefois identifier les patients qui pourraient être plus sensibles à ces effets. Pour certains d'entre eux, il y aurait également des conséquences sur les niveaux des marqueurs du remodelage osseux. Toutefois, à la lumière des données analysées il semble plus probable que les problèmes d'intolérance digestive s'expliquent par des variations de transit digestif ou d'autres caractéristiques individuelles plutôt que par des différences significatives quant à la formulation pharmaceutique.

En conclusion, en dépit de la variabilité des profils de désintégration des différentes formulations de bisphosphonates, les données soumises ne permettent pas de conclure que la conversion vers une version générique de risédronate démontrée bioéquivalente à Actonel^{MC} concourt à modifier la biodisponibilité du médicament. Le profil d'effets indésirables des bisphosphonates au niveau digestif n'est pas favorable. Certaines données ainsi que des avis d'experts laissent penser qu'une faible proportion de patients peut moins bien tolérer les bisphosphonates, ce qui se répercute sur leur observance au traitement. Toutefois, ces variations pourraient davantage s'expliquer par des facteurs individuels que par des différences inhérentes aux formulations elles-mêmes. Ainsi, l'INESSS juge que l'ajout du risédronate à l'annexe intitulée « Liste des médicaments pour lesquels la méthode du prix le plus bas ne s'applique pas pour des raisons thérapeutiques ou autres » n'est pas justifié.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brown JP, Davison KS, Olzynski WP et coll.** A critical review of brand and generic alendronate for the treatment of osteoporosis. SpringerPlus 2013; 2:550.

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

- **Dansereau RJ, Crail DJ, Perkins AC.** In vitro disintegration and dissolution studies of once-weekly copies of alendronate sodium tablets (70 mg) and in vivo implications. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(4):1137-45.
- **Grima DT, Papaioannou A, Airia P et coll.** Adverse events, bone mineral density and discontinuation associated with generic alendronate among postmenopausal women previously tolerant of brand alendronate: a retrospective cohort study. *BMC musculoskeletal disord.* 2010;11:68.
- **Olszynski WP, Adachi JD.** Differences in in vitro disintegration time among Canadian brand and generic bisphosphonates. *Journal of Osteoporosis* 2014;420451.
- **Perkins AC, Blackshaw PE, Hay PD, et coll.** Esophageal transit and in vivo disintegration of branded risedronate sodium tablets and two generic formulations of alendronic acid tablets: a single-center, single-blind, six-period crossover study in healthy female subjects. *Clin Ther* 2008; 30(5):834–44.
- **Ringe JD, Moller G.** Differences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis: 1-year results of a retrospective patient chart review analysis. *Rheumatol Int.* 2009;30(2):213-21.
- **Sheehy O, Kindundu CM, Barbeau M, et coll.** Differences in persistence among different weekly oral bisphosphonate medications. *Osteoporos Int* 2009a; 20 (8):1369–76.
- **Sheehy O, Kindundu C, Barbeau M, et coll.** Adherence to weekly oral bisphosphonate therapy: cost of wasted drugs and fractures. *Osteoporos Int* 2009b; 20(9):1583–94.
- **Ström O, Landfeldt E.** The association between automatic generic substitution and treatment persistence with oral bisphosphonates. *Osteoporos Int.* 2011; 23(8):2201-9.
- **Walker AD, Adachi JD.** In vitro disintegration studies of weekly generic and branded risedronate sodium formulations available in Canada. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(9):1749-54.

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

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

8 RECOMMANDATION D'INSCRIPTION DE PRODUITS POUR MÉDICAMENT MAGISTRAL

PRODUITS POUR MÉDICAMENT MAGISTRAL

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 le benzoate de sodium sous forme de poudre à la section « Produits pour médicament magistral » de la *Liste de médicaments* du régime général d'assurance médicaments.

Le benzoate de sodium sous forme de poudre est actuellement inscrit à la section « Véhicules, solvants ou adjuvants ». Cependant, cet ingrédient actif est aussi utilisé pour réaliser une préparation magistrale pour usage oral de benzoate de sodium, par exemple sous forme de solution, de capsule ou de sachet. Ainsi, le benzoate de sodium sous forme de poudre devrait être également inscrit à la *Liste de médicaments* comme ingrédient actif dans la section « Produits pour médicament magistral ».

De plus, l'INESSS recommande d'ajouter au point 3.2 de la section « Médicament magistral » des renseignements généraux la mention suivante :

- une préparation pour usage orale de benzoate de sodium.

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

9 RECOMMANDATION CONCERNANT LE « PROGRAMME DE GRATUITÉ DES MÉDICAMENTS POUR LA CHIMIOPROPHYLAXIE ET LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE »

PROGRAMME DE GRATUITÉ DES MÉDICAMENTS POUR LA CHIMIOPROPHYLAXIE ET LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE

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 l'amoxicilline à la liste des médicaments couverts par le « Programme de gratuité des médicaments pour la chimioprophylaxie et le traitement de la tuberculose ».

En février 2014, les médicaments appartenant au groupe 5 de la classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) des traitements de la tuberculose, y compris les différents teneurs d'amoxicilline/clavulanate de potassium ont été ajoutés à la liste des médicaments couverts par le « Programme de gratuité des médicaments pour la chimioprophylaxie et le traitement de la tuberculose ». L'ajout de ces médicaments avait été justifié par l'émergence de souches multirésistantes et ultrarésistantes de tuberculose au Québec.

La posologie recommandée pour cette indication de traitement chez l'adulte est de 2000 mg d'amoxicilline et 125 mg de clavulanate de potassium deux fois par jour. Or, les comprimés combinant de l'amoxicilline et du clavulanate de potassium ne permettent pas d'obtenir un tel ratio. En effet, les médicaments combinant de l'amoxicilline et du clavulanate de potassium sont disponibles aux teneurs respectives de 250 mg – 125 mg, 500 mg – 125 mg, 875 mg – 125 mg, 125 mg – 31,25 mg/5 ml, 200 mg – 28,5 mg/5 ml, 250 mg – 62,5 mg/5 ml et 400 mg – 57 mg/5 ml. L'ajout de comprimés d'amoxicilline permettrait de ne pas exposer les patients aux troubles gastro-intestinaux qu'entraînerait l'administration d'une dose élevée de clavulanate. Ainsi, l'INESSS recommande l'ajout des produits suivants à la liste des médicaments couverts par le « Programme de gratuité des médicaments pour la chimioprophylaxie et le traitement de la tuberculose ».

Fabricant	Dénomination commune, Marque de commerce, Forme(s)	Teneur(s)
Divers	Amoxicilline Versions génériques, Caps., Co. Croq., Susp. Orale	125 mg
		250 mg
		500 mg
		125 mg/5 ml
		250 mg/5 ml

Les codes de programme spécial spécifiques au programme de gratuité pour la chimioprophylaxie et le traitement de la tuberculose causée par des souches de mycobactéries multirésistantes ou ultrarésistantes s'appliquent.

2R : Programme de traitement des personnes atteintes de tuberculose causée par une souche présentant une multirésistance ou une ultrarésistance : 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).

2S : Programme de traitement des cas contacts de personnes atteintes de tuberculose causée par une souche présentant une multirésistance ou une ultrarésistance

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health.** Drug-resistant tuberculosis : A survival guide for clinicians. 2^e éd., 2011.
http://www.currytbcenter.ucsf.edu/sites/default/files/mdrtb_book_2011_1.pdf

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

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

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation
	Antidiabétiques				Avis de modification d'une indication reconnue aux listes de médicaments - Médicament d'exception
ACTAVIS	Actonel	risédronate sodique	Co.	Toutes teneurs	Avis de refus d'exemption de l'application de la méthode du prix le plus bas à la Liste du RGAM
ALLERGAN	Ozurdex	dexaméthasone	Implant intravitréen	0,7 mg	Avis d'ajout d'une indication reconnue aux listes de médicaments - Médicament d'exception - Avec conditions
ALMIRALL	Tudorza Genuair	aclidinium (bromure d')	Pd. pour inh. (App.)	400 mcg	
ASTELLAS	Xtandi	enzalutamide	Caps.	40 mg	
AUTO.CONT.	Dario	réactif quantitatif du glucose dans le sang	Banquette		Avis d'inscription à la Liste du RGAM
AZC	Duaklir Genuair	formotérol (fumarate dihydraté de)/aclidinium (bromure d')	Pd. pour inh. (App.)	12 mcg/400 mcg	
AZC	Symbicort 200 Turbuhaler	formotérol dihydraté (fumarate de)/budésonide	Pd. pour Inh.	6 mcg - 200 mcg	
B.M.S.	Daklinza	daclatasvir (dichlorhydrate de)	Co.	30 mg	
B.M.S.	Daklinza	daclatasvir (dichlorhydrate de)	Co.	60 mg	
BO. ING.	Combivent Respimat	salbutamol (sulfate de)/ipratropium (bromure d')	Sol. pour Inh. (App.)	100 mcg - 20 mcg	
BO. ING.	Inspiolto Respimat	olodatérol (chlorhydrate d')/tiotropium (bromure monohydraté de)	Sol. pour Inh. (App.)	2,5 mcg - 2,5 mcg	
BO. ING.	Ofev	nintedanib (ésilate de)	Caps.	100 mg	Sous étude
BO. ING.	Ofev	nintedanib (ésilate de)	Caps.	150 mg	Sous étude
BO. ING.	Spiriva Handihaler	tiotropium (bromure monohydraté de)	Pd. pour inh. (App.)	18 mcg	
BO. ING.	Spiriva Respimat	tiotropium (bromure monohydraté de)	Sol. pour Inh.	2,5 mcg	
BSN MED	Cuticell Contact (10 cm x 18 cm - 180 cm²)	pansement interface - polyamide ou silicone	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments - Valeur thérapeutique
BSN MED	Cuticell Contact (15 cm x 25 cm - 375 cm²)	pansement interface - polyamide ou silicone	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments - Valeur thérapeutique
BSN MED	Cuticell Contact (5 cm x 7,5 cm - 38 cm²)	pansement interface - polyamide ou silicone	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments - Valeur thérapeutique
BSN MED	Cuticell Contact (7,5 cm x 10 cm - 75 cm²)	pansement interface - polyamide ou silicone	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments - Valeur thérapeutique
CELGENE	Otezla	apremilast	Co.	30 mg	Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes de médicaments - Médicament d'exception - Valeur thérapeutique
CELGENE	Otezla (Emballage de départ)	apremilast	Co.	10 mg (4 co.) - 20 mg (4 co.) - 30 mg (19 co.)	Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes de médicaments - Médicament d'exception - Valeur thérapeutique
CONVATEC	Aquacel Ag+ Extra (10 cm x 10 cm - 100 cm²)	pansement antimicrobien - argent	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis d'inscription aux listes de médicaments - Médicament d'exception
CONVATEC	Aquacel Ag+ Extra (15 cm x 15 cm - 225 cm²)	pansement antimicrobien - argent	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Avis d'inscription aux listes de médicaments - Médicament d'exception
CONVATEC	Aquacel Ag+ Extra (20 cm x 30 cm - 600 cm²)	pansement antimicrobien - argent	Pans.	Plus de 500 cm² (surface active)	Avis d'inscription aux listes de médicaments - Médicament d'exception
CONVATEC	Aquacel Ag+ Extra (5 cm x 5 cm - 25 cm²)	pansement antimicrobien - argent	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis d'inscription aux listes de médicaments - Médicament d'exception
CONVATEC	Aquacel foam (10 cm x 20 cm - 200 cm²)	pansement absorbant - fibres gélifiantes	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis d'inscription à la Liste du RGAM - Médicament d'exception / Avis d'inscription à la Liste Établissements
FRESENIUS	SmofKabiven	acides aminés/électrolytes/dextrose/lipides	Emuls. Inj.	5,1 % - 0,7 % - 12,7 % - 3,8 %	Avis d'inscription à la Liste Établissements
FRESENIUS	SmofKabiven Electrolyte Free	acides aminés/dextrose/lipides	Emuls. Inj.	5,1 % - 12,7 % - 3,8 %	Avis d'inscription à la Liste Établissements
GALDERMA	Rosiver	ivermectine	Cr. Top.	1 %	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments
GSK	Advair 250 Diskus	salmétérol (xinafoate de)/fluticasone (propionate de)	Pd. pour Inh.	50 mcg - 250 mcg	
GSK	Advair 500 Diskus	salmétérol (xinafoate de)/fluticasone (propionate de)	Pd. pour Inh.	50 mcg - 500 mcg	
GSK	Anoro Ellipta	vilantérol (trifénatate de)/umécliclinium (bromure d')	Pd. pour inh. (App.)	25 mcg - 62,5 mcg/dose	
GSK	Breo Ellipta	vilantérol (trifénatate de)/fluticasone (furoate de)	Pd. pour Inh.	25 mcg - 100 mcg/dose	
GSK	Serevent	salmétérol (xinafoate de)	Pd. pour Inh.	50 mcg/coque (4)	
GSK	Serevent Diskhaler	salmétérol (xinafoate de)	Pd. pour inh. (App.)	50 mcg/coque (4)	
GSK	Serevent Diskus	salmétérol (xinafoate de)	Pd. pour Inh.	50 mcg/coque	
JANSS. INC	Invokana	canagliflozine	Co.	100 mg	Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes de médicaments - Médicament d'exception - Valeur thérapeutique
JANSS. INC	Invokana	canagliflozine	Co.	300 mg	Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes de médicaments - Médicament d'exception - Valeur thérapeutique
JANSS. INC	Stelara	ustekinumab	Seringue	45 mg/0,5 mL	
JANSS. INC	Stelara	ustekinumab	Seringue	90 mg/1 mL	
LILLY	Cyramza	ramucirumab (en association)	Sol. Perf. I.V.	10 mg/mL (10 mL)	
LILLY	Cyramza	ramucirumab (en association)	Sol. Perf. I.V.	10 mg/mL (50 mL)	
LILLY	Cyramza	ramucirumab (monothérapie)	Sol. Perf. I.V.	10 mg/mL (10 mL)	
LILLY	Cyramza	ramucirumab (monothérapie)	Sol. Perf. I.V.	10 mg/mL (50 mL)	
LILLY	Humalog KwikPen	insuline lispro	Sol. Inj. S.C.	200 U/mL (3 mL)	Avis d'inscription aux listes de médicaments
LILLY	Humatrope	somatotrophine	Toutes formes	Toutes teneurs	Avis de retrait d'une indication reconnue aux listes de médicaments - Médicament d'exception
LILLY	Humulin R KwikPen	insuline zinc cristalline bio-synthétique de séquence humaine	Sol. Inj. S.C.	100 U/mL (3 mL)	Avis d'inscription aux listes de médicaments

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

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation
MÉDUNIK	Pheburane	phénylbutyrate de sodium	Gran.	483 mg/g	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments - Médicament d'exception - À moins que certaines conditions soient respectées
NESTLÉ H.S	Peptamen Intense Hyperprotéiné	formule nutritive - semi-élémentaire hyperprotéinée	Liq.	1 L	Avis d'inscription à la Liste du RGAM - Médicament d'exception
NESTLÉ H.S	Peptamen Intense Hyperprotéiné	formule nutritive - semi-élémentaire hyperprotéinée	Liq.	250 mL	Avis d'inscription à la Liste du RGAM - Médicament d'exception
NOVARTIS	Foradil Aerolizer	formoterol (fumarate de)	Pd. pour Inh.	12 mcg/caps.	
NOVARTIS	Onbrez Breezhaler	indacatérol (maléate d')	Pd. pour inh. (App.)	75 mcg/caps.	
NOVARTIS	Seebri Breezhaler	glycopyrronium (bromure de) ou glycopyrrolate	Pd. pour inh. (App.)	50 mcg/caps.	
NOVARTIS	Ultibro Breezhaler	indacatérol (maléate d')/glycopyrronium (bromure de)	Pd. pour inh. (App.)	110 mcg - 50 mcg/caps.	
ORIMED	Vitamin D3 - Softgel Capsules 2000 UI	cholécalfcérol	Caps.	2 000 UI	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments
ORIMED	Vitamin D3 - Softgel Capsules 25 000 IU	cholécalfcérol	Caps.	25 000 UI	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments - Valeur thérapeutique
OTSUKA CAN	Jinarc	tolvaptan	Co.	45 mg (7 co.) et 15 mg (7 co.)	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments - Valeur thérapeutique
OTSUKA CAN	Jinarc	tolvaptan	Co.	60 mg (7 co.) et 30 mg (7 co.)	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments - Valeur thérapeutique
OTSUKA CAN	Jinarc	tolvaptan	Co.	90 mg (7 co.) et 30 mg (7 co.)	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments - Valeur thérapeutique
PALADIN	Iclusig	ponatinib (chlorhydrate de)	Co.	15 mg	
PENDOPHARM	Ibavyr	ribavirine	Co.	200 mg	Avis d'inscription aux listes de médicaments - Médicament d'exception
PFIZER	Genotropin GoQuick	somatotrophine	Toutes formes	Toutes teneurs	Avis de retrait d'une indication reconnue aux listes de médicaments - Médicament d'exception
PFIZER	Genotropin MiniQuick	somatotrophine	Sol. Inj. S.C. (ser)	Toutes teneurs	Avis de retrait d'une indication reconnue aux listes de médicaments - Médicament d'exception
PURDUE	Targin	oxycodone (chlorhydrate d')/naloxone (chlorhydrate de)	Co. L.A.	10 mg - 5 mg	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments - Valeur thérapeutique
PURDUE	Targin	oxycodone (chlorhydrate d')/naloxone (chlorhydrate de)	Co. L.A.	20 mg - 10 mg	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments - Valeur thérapeutique
PURDUE	Targin	oxycodone (chlorhydrate d')/naloxone (chlorhydrate de)	Co. L.A.	40 mg - 20 mg	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments - Valeur thérapeutique
PURDUE	Targin	oxycodone (chlorhydrate d')/naloxone (chlorhydrate de)	Co. L.A.	5 mg - 2,5 mg	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments - Valeur thérapeutique
SANDOZ	Omnitrope	somatotrophine	Cartouche ou Pd. Inj. ou Sty	5 mg/1,5 mL	Avis d'ajout d'une indication reconnue aux listes de médicaments - Médicament d'exception
SANDOZ	Omnitrope	somatotrophine	Cartouche ou Sty	10 mg/1,5 mL	Avis d'ajout d'une indication reconnue aux listes de médicaments - Médicament d'exception
SANOFI AVEN	Toujeo SoloStar	insuline glargine	Sol. Inj. S.C.	300 U/mL (1,5 mL)	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments
SHIRE	Vyvanse	lisdexamfetamine (dimesylate de)	Caps.	10 mg	Avis d'inscription aux listes de médicaments - Médicament d'exception
SUNOVION	Latuda	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	120 mg	
SUNOVION	Latuda	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	20 mg	
SUNOVION	Latuda	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	40 mg	
SUNOVION	Latuda	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	60 mg	
SUNOVION	Latuda	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	80 mg	
TAIDOC	Fora Test N'GO	réactif quantitatif du glucose dans le sang	Bandelette		Avis d'inscription à la Liste du RGAM
VERTEX	Kalydeco	ivacaftor (G551D)	Co.	150 mg	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments - À moins que certaines conditions soient respectées
VERTEX	Kalydeco	ivacaftor (non G551D)	Co.	150 mg	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments - Valeur thérapeutique

