

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

POUR LA MISE À JOUR DES LISTES DE MÉDICAMENTS
du 1^{er} octobre 2015

Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
1^{er} septembre 2015

1^{er} octobre 2015

TABLE DES MATIÈRES

1	SECTION RÉGULIÈRE DE LA LISTE	6
1.1	RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS	6
	▪ <i>CALCIA PLUS^{MC} – Supplément de calcium et de vitamine D</i>	<i>6</i>
	▪ <i>FRAGMIN^{MC} – Toutes indications</i>	<i>8</i>
	▪ <i>SIMBRINZA^{MC} – Glaucome à angle-ouvert ou hypertension oculaire.....</i>	<i>10</i>
2	MÉDICAMENTS D'EXCEPTION.....	17
2.1	RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS D'EXCEPTION.....	17
	▪ <i>COSENTYX^{MC} – Traitement du psoriasis en plaques</i>	<i>17</i>
	▪ <i>FORXIGA^{MC} – Diabète de type 2</i>	<i>29</i>
	▪ <i>M-CAL CITRATE LIQUIDE^{MC} – Supplément de calcium.....</i>	<i>46</i>
	▪ <i>OTEZLA^{MC} – Traitement du psoriasis en plaques.....</i>	<i>49</i>
2.2	RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVELLES INDICATIONS RECONNUES POUR DES MÉDICAMENTS D'EXCEPTION DÉJÀ INSCRITS	60
	▪ <i>INVOKANA^{MC} – Diabète de type 2.....</i>	<i>60</i>
3	AVIS DE REFUS	67
3.1	RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS – VALEUR THÉRAPEUTIQUE.....	67
	▪ <i>LODALIS^{MC} – Hypercholestérolémie</i>	<i>67</i>
3.2	RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS.....	71
	▪ <i>ASMANEX TWISTHALER^{MC} – Asthme (enfants).....</i>	<i>71</i>
	▪ <i>ATROPINE SULFATE INJECTION^{MC} – Plusieurs indications</i>	<i>78</i>
	▪ <i>CONSTELLA^{MC} – Traitement du syndrome du côlon irritable avec constipation</i>	<i>82</i>
	▪ <i>FIRAZYR^{MC} – Angio-œdème héréditaire</i>	<i>89</i>
	▪ <i>LIQUIPROTEIN^{MC} – Formule nutritive.....</i>	<i>101</i>
	▪ <i>NEUPRO^{MC} – Traitement du syndrome des jambes sans repos.....</i>	<i>103</i>
	▪ <i>PMS-MEMANTINE^{MC} – Maladie d'Alzheimer</i>	<i>114</i>
	▪ <i>REMICADE^{MC} – Colite ulcéreuse</i>	<i>116</i>
4	ÉVALUATION DE MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX.....	122
	▪ <i>ARZERRA^{MC} – Leucémie lymphoïde chronique</i>	<i>122</i>
	▪ <i>JAKAVI^{MC} – Splénomégalie associée à la myélofibrose</i>	<i>131</i>
5	AVIS TRANSMIS AU MINISTRE, MAIS DONT LA PUBLICATION EST REPORTÉE EN VERTU DE LA LOI SUR L'INESSS	135
	▪ <i>ENTYVIO^{MC} – Colite ulcéreuse.....</i>	<i>135</i>
	▪ <i>TAFINLAR^{MC} – Mélanome avancé ou métastatique</i>	<i>136</i>
	▪ <i>XALKORI^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules</i>	<i>137</i>
	▪ <i>ZYDELIG^{MC} – Leucémie lymphoïde chronique.....</i>	<i>138</i>

6	AUTRE	139
	▪ <i>INFLECTRA^{MC} – Polyarthrite rhumatoïde, spondylite ankylosante, arthrite psoriasique et psoriasis en plaques.....</i>	<i>139</i>
7	ÉVALUATION DE CERTAINS PANSEMENTS	151
	▪ <i>CUTICELL^{MC} CONTACT – Traitement des plaies.....</i>	<i>151</i>
	▪ <i>CUTIMED^{MC} SILTEC PLUS – Traitement des plaies.....</i>	<i>153</i>
	▪ <i>CUTISORB^{MC} ULTRA – Traitement des plaies.....</i>	<i>156</i>
	▪ <i>KENDALL^{MC} PANSEMENT ALGINATE CALCIUM et KENDALL^{MC} PANSEMENT SUPÉRIEUR ALGINATE CALCIUM – Traitement des plaies</i>	<i>158</i>
	▪ <i>Recommandations relatives aux demandes pour des pansements appartenant à une classe déjà inscrite et aux demandes d'ajout de formats pour des pansements déjà inscrits.....</i>	<i>161</i>

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

Veuillez 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, pharmacoéconomiste, professeur agrégé, Université de Montréal

Docteur Richard G. Lalonde, M.D., FRCPC, CSPQ
Interniste-infectiologue, médecin pratiquant, Service des maladies infectieuses, Centre de santé McGill, professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université McGill

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

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

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

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

Spécialités des autres experts consultés dans le cadre des travaux de la mise à jour des listes dont l'entrée en vigueur est prévue le 1^{er} octobre 2015 :

Anesthésiologie, dermatologie, gastro-entérologie, hématologie, immunologie clinique et allergie, médecine interne, neurologie, oncologie médicale, ophtalmologie, pharmacie et rhumatologie.

Les avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux portant sur l'inscription, le refus ou le retrait de médicaments pour la *Liste de médicaments* du régime général ainsi que pour la *Liste de médicaments — Établissements*, qui entreront en vigueur le 1^{er} octobre 2015, apparaissent à l'annexe I. Le présent rapport décrit les principaux dossiers traités pour cette mise à jour des listes de médicaments.

1 SECTION RÉGULIÈRE DE LA LISTE

1.1 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS

CALCIA PLUS^{MC} – Supplément de calcium et de vitamine D

OCTOBRE 2015

Marque de commerce : Calcia Plus

Dénomination commune : Calcium (carbonate de)/vitamine D

Fabricant : Medexus

Forme : Comprimé à croquer

Teneur : 500 mg – 800 UI

Avis d'inscription aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Calcia Plus^{MC} est une association de 500 mg de carbonate de calcium et de 800 UI de vitamine D sous forme de comprimés à croquer. Le calcium contribue au développement normal et à l'entretien des os et des dents. Sa consommation, lorsqu'elle s'accompagne d'un apport suffisant en vitamine D, d'une alimentation saine et de la pratique régulière d'une activité physique, peut réduire le risque d'ostéoporose. D'autres associations de carbonate de calcium et de vitamine D figurent aux listes à la même teneur que Calcia Plus^{MC}, mais sous la forme de comprimés et de capsules. Il s'agit de la première évaluation de Calcia Plus^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique de l'association du carbonate de calcium et de la vitamine D ainsi que la pertinence de la teneur de 500 mg – 800 UI. Bien que les comprimés à croquer pourraient être préférables chez les patients dysphagiques, l'INESSS a déjà reconnu qu'ils apportaient des bénéfices comparables à ceux attribués aux capsules et aux comprimés, et ce, pour d'autres associations de carbonate de calcium et de vitamine D inscrites. L'INESSS est donc d'avis que Calcia Plus^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le coût de traitement mensuel avec Calcia Plus^{MC}, administré à raison d'un comprimé à croquer 2 fois par jour, est de 7,20 \$. Ce coût est équivalent à celui des comprimés et des capsules de même teneur.

Du point de vue pharmacoéconomique, selon l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité équivalentes entre les comprimés à croquer, les comprimés et les capsules de même teneur, une analyse de minimisation des coûts est réalisée. Il ressort de cette dernière que le coût de traitement avec Calcia Plus^{MC} est équivalent à celui de ses comparateurs. L'INESSS est ainsi d'avis que le produit 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 <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)

Analyse d'impact budgétaire

Pour l'évaluation de l'impact budgétaire de l'inscription de Calcia Plus^{MC}, le fabricant a présenté une analyse basée sur les ordonnances. Il est estimé que ■ %, ■ % et ■ % des parts de marché des agents de suppléance de même catégorie seraient détenues par le produit à l'étude au cours des trois premières années suivant son inscription. Sur cette base, une neutralité des coûts sur le budget de la RAMQ est estimée.

Selon l'INESSS, les hypothèses émises par le fabricant sont adéquates. Ainsi, il adhère à la conclusion que, pour une période de trois ans, l'impact budgétaire net de l'ajout des comprimés à croquer aux listes serait nul.

RECOMMANDATION

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

- La valeur thérapeutique de l'association du carbonate de calcium et de la vitamine D à une teneur de 500 mg – 800 UI a déjà été reconnue.
- Les comprimés à croquer de l'associations de carbonate de calcium et de vitamine D présentent des bénéfices comparables à ceux attribués aux autres teneurs de cette même association de produits.
- Le coût de traitement mensuel avec les comprimés à croquer est équivalent à celui des comprimés et des capsules de même teneur.
- Un impact budgétaire nul est anticipé sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription du produit.

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

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

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

FRAGMIN^{MC} – Toutes indications

OCTOBRE 2015

Marque de commerce : Fragmin

Dénomination commune : Daltéparine sodique

Fabricant : Pfizer

Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue)

Teneur : 3 500 UI/0,28 ml

Avis d'inscription aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La daltéparine est une héparine de bas poids moléculaire utilisée comme agent antithrombotique. Elle est indiquée pour la thromboprophylaxie chirurgicale, la prévention et le traitement de la thrombose veineuse profonde aiguë, les cardiopathies ischémiques instables et la prévention de la coagulation dans le système extracorporel au cours de l'hémodialyse et de l'hémofiltration. Des solutions pour injection de Fragmin^{MC} aux teneurs de 2 500 UI/ml (4 ml), 10 000 UI/ml et 25 000 UI/ml sont déjà inscrites sur les listes. Des seringues préremplies y figurent aussi aux teneurs de 2 500 UI/0,2 ml, 5 000 UI/0,2 ml, 7 500 UI/0,3 ml, 10 000 UI/0,4 ml, 12 500 UI/0,5 ml, 15 000 UI/0,6 ml et 18 000 UI/0,72 ml. La présente demande porte sur une nouvelle teneur de la seringue préremplie de Fragmin^{MC}, soit 3 500 UI/0,28 ml. Il s'agit de la première évaluation de cette nouvelle teneur par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de la daltéparine sodique a déjà été reconnue par l'INESSS pour l'ensemble des indications demandées par le fabricant. Sa posologie varie selon l'indication et, à la dose de 3 500 UI, elle serait principalement utilisée dans les cas d'hémodialyse chez les patients nécessitant un ajustement posologique.

Lorsqu'une dose de 3 500 UI doit être administrée, l'utilisation de la nouvelle seringue préremplie pourrait contribuer notamment à limiter le risque de contamination microbienne lors de la préparation de la solution à injecter à partir de la fiole. Il s'en suit également une diminution des manipulations additionnelles. Son utilisation contribuerait aussi à la diminution du gaspillage et de la perte de produit pouvant survenir lors de l'utilisation de seringues préremplies contenant une quantité plus grande que celle requise. De plus, une précision plus grande de la dose administrée est assurée avec la seringue manufacturée. La nouvelle teneur représente une option supplémentaire pour les professionnels de santé et vient élargir la gamme des teneurs déjà disponibles.

Compte tenu de ce qui précède, l'INESSS est d'avis que la seringue préremplie de Fragmin^{MC} à la teneur de 3 500 UI/0,28 ml satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le coût d'une unité internationale (UI) de daltéparine est le même pour toutes les seringues préremplies, soit de 0,002 \$. Ce coût correspond également à celui des fioles à doses multiples

Notez que les informations 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).

inscrites sur les listes. Ainsi, la nouvelle seringue satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Outre les considérations avancées dans la section traitant de la valeur thérapeutique, l'INESSS est d'avis que la disponibilité d'une seringue préremplie ajustée à la bonne dose pourrait faire en sorte que des patients ayant recours à des aidants naturels ou à des professionnels pour la préparation de leur dose seraient susceptibles d'être plus autonomes.

Analyse d'impact budgétaire

Dans son analyse d'impact budgétaire, le fabricant suppose qu'aucun coût supplémentaire ne serait imputé au budget de la RAMQ à la suite de l'inscription sur les listes de la nouvelle seringue préremplie de daltéparine. De fait, son coût est proportionnel à celui des seringues qui y figurent déjà, sur la base de la quantité d'UI qu'elles contiennent. De faibles économies pourraient même être réalisées en raison de la diminution du gaspillage engendré par l'utilisation de seringues qui ne correspondent pas à la dose requise.

L'INESSS est d'accord avec les hypothèses du fabricant. De plus, il anticipe de faibles économies additionnelles liées à une baisse des achats de seringues jetables si les fioles à doses multiples étaient moins utilisées.

RECOMMANDATION

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

- La valeur thérapeutique de la daltéparine a déjà été reconnue par l'INESSS.
- La nouvelle teneur de la seringue préremplie est pertinente.
- Le coût d'une UI de daltéparine contenue dans la nouvelle seringue est le même que celui des seringues préremplies et des fioles à doses multiples déjà inscrites.
- L'ajout de la nouvelle seringue aurait un impact favorable, mais de faible ampleur, sur le budget de la RAMQ.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire la seringue préremplie de Fragmin^{MC} à la teneur de 3 500 UI/0,28 ml sur les listes de médicaments.

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

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

SIMBRINZA^{MC} – Glaucome à angle-ouvert ou hypertension oculaire

OCTOBRE 2015

Marque de commerce : Simbrinza

Dénomination commune : Brinzolamide/Brimonidine (tartrate de)

Fabricant : Alcon

Forme : Suspension ophtalmique

Teneur : 1 % - 0,2 %

Avis d'inscription aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Simbrinza^{MC} est une association à doses fixes de brinzolamide, un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, et de brimonidine, un agoniste α_2 -adrénergique, sous forme de suspension ophtalmique. Il est indiqué « pour la réduction de la pression intra-oculaire (PIO) chez les patients adultes présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire, lorsque la réduction de la PIO sous monothérapie est insuffisante ». La brinzolamide, sous forme de suspension ophtalmique à 1 %, figure sur les listes de médicaments en tant qu'ingrédient unique (Azopt^{MC}) et en association avec un bêta-bloquant (Azarga^{MC}). C'est aussi le cas de la brimonidine, notamment disponible en solution ophtalmique formulée à une concentration de 0,2 %, seule (Alphagan^{MC} et versions génériques), ou en association avec un bêta-bloquant (Combigan^{MC}). D'autres associations d'hypotenseurs oculaires figurent sur les listes de médicaments. Elles incluent toutes un bêta-bloquant et la plupart d'entre elles figurent à la section régulière des listes ou, dans le cas d'une association avec un analogue des prostaglandines, à la section des médicaments d'exception. Il s'agit de la première évaluation de l'association à doses fixes de brinzolamide/brimonidine par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les documents examinés pour évaluer la valeur thérapeutique de l'association brinzolamide/brimonidine, les études d'Aung (2014) et de Gandolfi (2014) ont été retenues.

L'étude d'Aung est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de six mois qui compare l'efficacité et l'innocuité de l'association brinzolamide/brimonidine à celles de chacune de ses composantes, aux mêmes teneurs, en monothérapie. Elle regroupe 560 adultes atteints de glaucome à angle-ouvert ou d'hypertension oculaire qui n'ont pas obtenu une réduction satisfaisante de la PIO en monothérapie ou qui sont traités avec au moins deux médicaments diminuant la PIO. L'admissibilité à cette étude, conditionnelle à l'obtention d'une valeur de PIO comprise dans des limites prédéterminées, est évaluée lors d'une présélection ainsi qu'après une période de sevrage. Les patients admissibles sont ensuite répartis pour recevoir, matin et soir, une goutte de l'un des traitements suivants : l'association brinzolamide/brimonidine, la brinzolamide ou la brimonidine. Lors des visites médicales prévues au protocole, l'effet des traitements est mesuré à trois moments de la journée et la PIO diurne correspond à la moyenne de ces résultats. Le paramètre d'évaluation principal est la variation, par rapport aux valeurs initiales, de la PIO diurne après trois mois de traitement. Les principaux résultats de cette étude sont présentés dans le tableau ci-dessous.

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

Principaux résultats de l'étude d'Aung (2014)

Paramètre d'évaluation ^a	Brinzolamide/ brimonidine (n = 193)	Brinzolamide (n = 191)	Brimonidine (n = 175)
PIO diurne ^b - variation à 3 mois	-7,9 ^c	-6,5	-6,4
PIO diurne ^b - variation à 2 semaines	-7,6 ^c	-6,1	-6,0
PIO diurne ^b - variation à 6 mois	-7,8 ^c	-6,7	-6,4
Réduction de la PIO sur 6 mois ^d	26,7 % à 36,0 %	22,4 % à 27,9 %	20,6 % à 31,3 %

a Analyse statistique portant sur la population en intention de traiter (ITT)

b Changement moyen par rapport aux valeurs initiales, de la moyenne des observations à 9 h, 11 h et 16 h, calculé selon la méthode des moindres carrés

c Différence statistiquement significative ($p < 0,0001$) par rapport aux groupes recevant la brinzolamide ou la brimonidine

d Valeurs minimales et maximales de réduction de la PIO mesurées lors des visites médicales prévues au protocole et exprimées en pourcentage moyen, par rapport aux valeurs initiales

PIO Pression intraoculaire

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Les critères de sélection des sujets et les paramètres d'évaluation sont pertinents, tout comme le modèle statistique retenu pour l'analyse des résultats. D'ailleurs, ceux de l'analyse principale, portant sur la population en intention de traiter (ITT), sont confirmés par ceux, non publiés, d'une analyse portant sur la population prévue au protocole (*per protocole* (PP)). Finalement, l'analyse des caractéristiques initiales des patients de chaque groupe montre que leur répartition est adéquate et tout porte à croire que les mesures prises afin de préserver le double-insu le sont aussi. Les résultats à 3 mois montrent que, comparativement à la brinzolamide et à la brimonidine, l'utilisation de l'association brinzolamide/brimonidine a entraîné une réduction additionnelle de la PIO diurne de 1,4 mmHg et de 1,5 mmHg, respectivement. La pertinence clinique d'une telle amélioration a déjà été démontrée. En effet, chez des patients récemment diagnostiqués, chaque réduction de 1 mmHg est associée à une diminution d'environ 10 % du risque de progression du glaucome (Leske 2003) alors que pour des patients présentant une hypertension oculaire, chaque diminution de 1 mmHg est associée à une diminution de 14 % du risque relatif de développer la maladie (Peeters 2010). De plus, les résultats d'une étude canadienne montrent que chaque augmentation de 1 mmHg est associée à une augmentation d'environ 20 % du risque de progression de la maladie (Chauhan 2008). La réduction additionnelle de la PIO diurne observée avec l'association brinzolamide/brimonidine est donc jugée cliniquement significative.

Cependant, le fait que la valeur de PIO diurne soit fondée sur la moyenne de trois observations plutôt que sur des données réparties sur 24 heures pourrait constituer une limite à l'interprétation des résultats. Selon la Société canadienne d'ophtalmologie (2009), la PIO peut être influencée par de nombreux facteurs et fluctue tout au long de la journée, si bien que sa variation ne peut être représentée par une seule mesure. Il aurait été souhaitable d'obtenir des mesures sur 24 heures afin de démontrer que l'effet hypotenseur des traitements se maintient entre les administrations. Toutefois, il est admis que la PIO est généralement plus élevée le matin qu'en après-midi. De plus, l'efficacité maximale des traitements est attendue 2 heures après leur administration (Webers 2008). Or, l'effet des traitements est mesuré vers 9 heures, soit juste avant la première dose de la journée, vers 11 heures, moment où l'effet maximum est atteint, et vers 16 heures. Puisque cet horaire permet de saisir les valeurs minimales et maximales de PIO pour une journée, l'INESSS juge qu'en l'absence de données sur 24 heures, ce compromis est acceptable.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 proportion de patients chez qui on rapporte au moins un effet indésirable est de 29 % pour le groupe brinzolamide/brimonidine, de 23 % pour le groupe brimonidine et de 12 % pour le groupe brinzolamide. Les effets indésirables les plus souvent rapportés avec la brinzolamide sont la dysgueusie, l'irritation, la douleur et le prurit oculaires, ainsi que l'hyperémie de la conjonctive. La dysgueusie, la douleur et le prurit oculaires sont aussi fréquents avec l'association brinzolamide/brimonidine tout comme l'hyperémie oculaire, la vision floue, la somnolence et la sécheresse buccale, fréquemment rapportées avec la brimonidine et typiques de cette classe de médicaments. La forte proportion d'effets indésirables rapportés avec l'association brinzolamide/brimonidine s'expliquerait donc en partie par la présence de brimonidine et par le fait que la solution de Simbrinza^{MC} a une viscosité plus élevée que celle de ses constituants. Finalement, environ 12 % et 9 % des patients des groupes brinzolamide/brimonidine et brimonidine n'ont pas terminé l'étude en raison d'un effet indésirable alors qu'un seul patient (0,5 %) du groupe brinzolamide s'est retiré pour cette raison. Ces observations portent à croire que l'association brinzolamide/brimonidine et la brimonidine sont moins bien tolérées que la brinzolamide.

De façon générale, une plus grande proportion de sujets des groupes brinzolamide/brimonidine et brimonidine n'ont pas complété l'étude. Les résultats d'une analyse de sensibilité prévue au protocole montrent que le débalancement causé par des données manquantes n'altère pas les conclusions de l'étude.

Un autre essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de six mois (Gandolfi) et portant sur une population similaire, compare l'efficacité de l'association brinzolamide/brimonidine à celle de ses composantes, aux mêmes teneurs, prises en concomitance à 10 minutes d'intervalle. Au cours de cet essai de non-infériorité, les paramètres étudiés sont les mêmes que ceux décrits précédemment; toutefois, l'effet des traitements sur la PIO n'est mesuré qu'à deux moments de la journée. Le paramètre d'évaluation principal est la variation, par rapport aux valeurs initiales, de la PIO diurne après trois mois de traitement. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) est inférieure à 1,5 mmHg pour la différence d'efficacité entre les traitements. Les principaux résultats de cette étude sont les suivants.

Principaux résultats de l'étude de Gandolfi (2014)

Paramètre d'évaluation ^a	Brinzolamide/brimonidine (n = 451)	Brinzolamide et brimonidine (n = 439)
PIO diurne ^b - variation à 3 mois	-8,5	-8,3
	Différence de -0,1 mmHg (IC95 % : -0,5 mmHg à 0,2 mmHg)	
PIO diurne ^b - variation à 2 semaines	-8,4	-8,4
	Différence de -0,0 mmHg (IC95 % : -0,4 mmHg à 0,3 mmHg)	
PIO diurne ^b - variation à 6 mois	-8,1	-8,2
	Différence de -0,1 mmHg (IC95 % : -0,3 mmHg à 0,4 mmHg)	
Réduction de la PIO sur 6 mois ^c	27,0 % à 37,6 %	28,2 % à 37,4 %

a Analyse statistique portant sur la population *per protocole* (PP).

b Changement moyen, par rapport aux valeurs initiales, de la moyenne des observations à 9 h et 11 h, calculé selon la méthode des moindres carrés

c Valeurs minimales et maximales de réduction de la PIO mesurées lors des visites médicales prévues au protocole et exprimées en pourcentage moyen, par rapport aux valeurs initiales

PIO Pression intraoculaire

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

Il s'agit encore une fois d'une étude de bonne qualité méthodologique pour laquelle on ne décèle aucun biais confondant. Puisqu'il s'agit d'une étude de non-infériorité, le modèle statistique retenu, soit l'analyse *per protocole*, est justifié. D'ailleurs, les résultats de cette analyse sont confirmés par ceux, non publiés, d'une analyse portant sur la population en intention de traiter. 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 1,5 mmHg après 3 mois de traitement. Des résultats semblables sont observés dès la deuxième semaine ainsi qu'après six mois de traitement. Cependant, la PIO diurne est fondée sur la moyenne des observations à deux moments de la journée. Bien qu'il eut été préférable d'obtenir des données sur 24 heures, l'effet des traitements est mesuré vers 9 heures, soit juste avant la première dose de la journée et vers 11 heures, afin de capter les valeurs minimales et maximales de PIO pour une journée. La démonstration d'efficacité des traitements est donc jugée acceptable.

Du point de vue de l'innocuité, les proportions de patients chez qui on rapporte au moins un effet indésirable ou qui n'ont pas terminé l'étude pour ce motif sont à peu près les mêmes dans les deux groupes. Le profil d'effets indésirables est le même que celui de l'étude précédente. L'utilisation de l'association brinzolamide/brimonidine, comparativement à l'utilisation de chaque composante en concomitance, ne semble pas présenter de risque supplémentaire pour la santé des patients.

Besoin de santé

À la lumière des résultats de plusieurs études ayant fait l'analyse de grandes bases de données de réclamations d'assurance, de sondages effectués auprès des patients et d'examen pratiques, la Société canadienne d'ophtalmologie constate que l'observance à la thérapie est plutôt faible chez les patients glaucomateux et qu'une des façons de remédier à cette situation pourrait être de réduire le nombre d'interventions. Pour les personnes chez qui l'utilisation d'une monothérapie n'a pas permis de réduire la PIO de façon suffisante, les associations médicamenteuses à doses fixes sont une option intéressante à l'utilisation de plusieurs produits. Comparativement à ce mode de traitement, l'utilisation d'associations à doses fixes simplifie l'administration de médicaments qui, autrement, doivent être administrés à tour de rôle et à intervalle suffisant pour permettre une bonne absorption, et diminue la quantité totale d'agent de conservation à laquelle les patients sont exposés, réduisant ainsi les effets indésirables qui y sont associés. Quant à l'association brinzolamide/brimonidine, elle a la particularité d'être la seule qui ne contienne pas de bêta-bloquant, ce qui en fait un choix intéressant pour les personnes chez qui leur utilisation est contre-indiquée ou n'est pas tolérée et dont la PIO n'est pas suffisamment contrôlée en monothérapie.

En conclusion, les résultats d'études cliniques démontrent que l'association brinzolamide/brimonidine est plus efficace pour réduire la PIO que la brinzolamide et la brimonidine prises individuellement, et que son efficacité est non inférieure à celle de ses deux composantes prises en concomitance. De plus, l'utilisation de l'association brinzolamide/brimonidine, comparativement à l'utilisation de chaque composante en concomitance, ne semble pas en modifier l'innocuité. En conséquence, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de Simbrinza^{MC} pour le traitement des adultes présentant un glaucome à angle-ouvert ou une hypertension oculaire, lorsque la réduction de la PIO sous monothérapie est insuffisante.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 bouteille de 10 ml de l'association brinzolamide/brimonidine est de 44 \$. À raison d'une goutte deux fois par jour, le coût de traitement quotidien est de 0,44 \$ par œil. Il est équivalent à celui de ses deux composantes prises en concomitance (0,44 \$) et devient inférieur lorsque le coût des services professionnels du pharmacien est considéré. De plus, il se situe dans l'intervalle de celui des associations combinant un bêta-bloquant, le timolol, avec un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, un agoniste α_2 -adrénergique ou un analogue des prostaglandines (0,20 \$ à 0,95 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts fondée sur l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité semblables entre l'association brinzolamide/brimonidine et la prise concomitante des deux constituants. Elle est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé, sur un horizon temporel d'une année et ne considère que les coûts en médicaments. Une analyse secondaire est également présentée, dans laquelle l'association brinzolamide/brimonidine est comparée aux cinq associations qui renferment le timolol.

Analyse de minimisation des coûts comparant l'association brinzolamide/brimonidine à la prise concomitante de brimonidine et de brinzolamide

Médicament	Coût annuel du traitement	
	Fabricant ^a	INESSS ^{b,c}
Brimonidine/brinzolamide Simbrinza ^{MC}	■ \$	389 \$
Brimonidine + brinzolamide Alphagan ^{MC} /Azopt ^{MC}	■ \$	588 \$
Associations incluant le timolol	■ \$ à ■ \$	s.o.

a Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. De plus, pour les composantes libres, elles se basent sur l'utilisation réelle obtenue à partir de statistiques de facturation.

b Les estimations sont pour une atteinte bilatérale et incluent le coût des services professionnels du pharmacien.

c La perte en médicament est considérée pour le volume de 10 ml de brimonidine car, en raison de l'absence de recommandation du fabricant, la durée de conservation est de 30 jours (Ordre des pharmaciens du Québec (Norme 89.01)).

s.o. Sans objet

L'INESSS considère que l'analyse de minimisation des coûts ainsi que le choix du comparateur principal sont adéquats. En effet, la comparaison avec les associations à base de timolol ne peut être retenue en raison de l'absence de donnée d'efficacité relative avec le produit à l'étude. Il adhère donc aux conclusions qui stipulent que l'association brinzolamide/brimonidine est moins coûteuse que ses deux composantes prises en concomitance, et est ainsi 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)

Outre les éléments mentionnés dans la section portant sur le besoin de santé, aucun autre point n'a été retenu.

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

Analyse d'impact budgétaire

Pour l'évaluation de l'impact budgétaire, le fabricant a fourni une analyse basée sur l'historique des demandes de remboursement. Au cours des trois premières années suivant son inscription, l'association brinzolamide/brimonidine détiendrait ■ %, ■ % et ■ % des parts du marché constitué de ses composantes libres ainsi que des associations utilisées pour l'indication visée. Elles proviendraient minoritairement des ■.

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

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			■ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			■ \$
INESSS ^b	RAMQ	-33 519 \$	-105 254 \$	-332 207 \$	-470 980 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées			-510 509 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			478 505 \$

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

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

L'INESSS est d'avis que certaines des hypothèses émises par le fabricant ne peuvent être retenues. Il réalise ses estimations en tenant compte des éléments suivants :

- Durée de conservation des produits : l'association brinzolamide/brimonidine peut être conservée jusqu'à 125 jours après l'ouverture de la bouteille, ce qui limite les pertes en médicament comparativement à ses comparateurs qui doivent normalement être jetés après 30 jours. Cela modifie considérablement les estimations avancées par le fabricant.
- Demandes de remboursement : les prévisions pour les années couvertes par l'analyse sont calculées en utilisant l'historique des données de facturation de la RAMQ sur la période allant du 1^{er} avril 2011 au 31 mars 2015. Il ressort que les estimations sont inférieures à celles du fabricant.
- Parts de marché de brinzolamide/brimonidine : elles proviendraient en majorité des cinq associations à base de timolol, d'une manière proportionnelle au marché détenu par chacune, et en minorité de ses composantes prises en concomitance.

En conséquence, des économies d'environ 471 000 \$ pourraient être encourues sur le budget de la RAMQ. Les résultats d'analyses de sensibilité montrent, d'une part, que si les parts de marché transférées des composantes prises en concomitance étaient plus élevées, au détriment de celles des associations, les économies seraient plus importantes (près de 511 000 \$). D'autre part, si l'association brinzolamide/brimonidine n'est conservée que pour 30 jours après l'ouverture de la bouteille, plutôt que 125 jours, des coûts additionnels de près de 480 000 \$ pourraient être encourus.

RECOMMANDATION

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

- L'association brinzolamide/brimonidine est plus efficace pour réduire la PIO que la brinzolamide et la brimonidine prises individuellement.
- L'efficacité de l'association brinzolamide/brimonidine est non inférieure à celle de ses deux composantes prises en concomitance.

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

- L'utilisation de l'association brinzolamide/brimonidine, comparativement à l'utilisation de chaque composante en concomitance, ne semble pas en modifier l'innocuité.
- Sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires, le coût annuel de traitement avec l'association est inférieur à celui d'une prise concomitante de ses composantes.
- Des économies d'environ 471 000 \$ pourraient être engendrées sur le budget de la RAMQ dans les trois années suivant l'inscription de la nouvelle association.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Aung T, Laganosvska G, Hernandez Parades TJ, et coll.** Twice-Daily Brinzolamide/Brimonidine Fixed Combination versus Brinzolamide or Brimonidine in Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. *Ophthalmology*. 2014;121(12):2348-55.
- **Chauhan BC, Mikelberg FS, Balaszi AG, et coll.** Canadian glaucoma study: 2. risk factors for the progression of open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1030-6.
- **Gandolfi SA, Lim J, Sanseau AC, et coll.** Randomized Trial of Brinzolamide/Brimonidine Versus Brinzolamide Plus Brimonidine for Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. *Adv Ther* 2014;31(12):1213-27.
- **Leske MC, Heijl A, Hussein M, et coll, for the Early Manifest Glaucoma Trial Group.** Factors for glaucoma progression and the effect of treatment. *Arch Ophthalmol* 2003;121:48-56.
- **Peeters A, Webers CAB, Prins MH, et coll.** Quantifying the effect of intraocular pressure reduction on the occurrence of glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2010;88:5-11.
- **Société canadienne d'ophtalmologie.** Guide factuel de pratique clinique de la Société canadienne d'ophtalmologie pour la gestion du glaucome chez l'adulte. *Can J Ophthalmol* 2009;44(s1):S1-98.
- **Webers CA, Beckers HJ, Nuijts RM, et coll.** Pharmacological management of primary open angle glaucoma: second-line options and beyond. *Drugs Aging*. 2008;25:729-59.

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

COSENTYX^{MC} – Traitement du psoriasis en plaques

Marque de commerce : Cosentyx

Dénomination commune : Sécukinumab

Fabricant : Novartis

Forme : Solution pour injection sous-cutanée

Teneur : 150 mg/ml (1 ml)

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le sécukinumab est un modificateur de la réponse biologique de la famille des anticorps monoclonaux (anti-interleukine-17A) IgG1κ entièrement humain. Il se lie sélectivement à la cytokine pro-inflammatoire interleukine-17A (IL-17A) et inhibe ainsi son interaction avec le récepteur IL-17, exprimé notamment sur les kératinocytes. Il est indiqué « pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients adultes qui sont candidats à un traitement systémique ou à une photothérapie ». D'autres agents biologiques figurent sur les listes de médicaments à titre de médicaments d'exception pour le traitement de cette maladie : l'adalimumab (Humira^{MC}), l'étanercept (Enbrel^{MC}), l'infliximab (Remicade^{MC} et Inflectra^{MC}) et l'ustekinumab (Stelara^{MC}). Notons qu'un autre médicament systémique indiqué pour le psoriasis, l'apremilast (Otezla^{MC}), fait l'objet d'une recommandation dans les présents travaux. Il s'agit de la première évaluation de Cosentyx^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, cinq études publiées ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique : ERASURE et FIXTURE, toutes deux rapportées dans la publication de Langley (2014), FEATURE (Blauvelt 2015), JUNCTURE (Paul 2015) et CLEAR (Thaçi 2015). De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau non publiée.

Les quatre premières études précitées ont un devis similaire. Il s'agit d'essais multicentriques à répartition aléatoire, à double insu, en groupes parallèles et contrôlés avec placebo. Ils ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du sécukinumab pour le traitement du psoriasis en plaques d'intensité modérée à grave chez l'adulte. Au total, 2 403 patients y ont participé et leur degré d'atteinte devait correspondre à un score supérieur ou égal à 12 à l'échelle d'évaluation *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), et à 10 % ou plus de leur surface corporelle. De plus, le score à l'échelle d'évaluation globale de la gravité de la maladie réalisée par l'investigateur (mIGA, *Investigator's Global Assessment*, version modifiée en 2011) devait être égal ou supérieur à 3, sur une échelle de 0 à 4, un score élevé signifiant une atteinte cutanée plus grave. En outre, le psoriasis devait être mal contrôlé par les traitements topiques, la photothérapie, un traitement systémique, ou une combinaison de ceux-ci. Les participants ont reçu un placebo ou du sécukinumab par voie sous-cutanée à la dose de 150 mg ou 300 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 <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).
--

aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis toutes les quatre semaines. Les coparamètres principaux sont la proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI75 (une amélioration d'au moins 75 % du score PASI) et un score à l'échelle mIGA correspondant à la disparition complète ou quasi complète des lésions (score de 0 ou 1), et ce, par rapport au placebo à la semaine 12.

Quelques éléments différencient les quatre essais, en l'occurrence :

- Les études FEATURE et JUNCTURE sont d'une durée de 12 semaines, alors que celle des études ERASURE et FIXTURE est de 52 semaines. Les deux dernières se déclinent en deux parties : les phases d'induction (12 semaines) et de maintien (40 semaines); une période d'observation de 8 semaines s'est ajoutée à la suite de ces études.
- L'étude FIXTURE comporte un groupe témoin de patients qui reçoit de l'étanercept par voie sous-cutanée, à raison de 50 mg 2 fois par semaine pendant 12 semaines, et une fois par semaine par la suite.

Les principaux résultats des études ERASURE et FIXTURE sont les suivants. Seuls ceux en lien avec la dose recommandée dans la monographie sont présentés (300 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).

Principaux résultats d'efficacité du sécukinumab pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave (Études FIXTURE et ERASURE, Langley 2014)

Paramètre d'efficacité ^a	FIXTURE			ERASURE	
	Sécukinumab 300 mg (Valeur p) (n = 323)	Étanercept (n = 323)	Placebo (n = 324)	Sécukinumab b 300 mg (Valeur p) (n = 245)	Placebo (n = 246)
SEMAINE 12					
PASI75 ^{b,c}	77,1 % (p < 0,001) ^d (p < 0,001) ^e	44 %	4,9 %	81,6 % (p < 0,001) ^d	4,5 %
Réponse à l'échelle mIGA ^{b,f}	62,5 % (p < 0,001) ^d (p < 0,001) ^e	27,2 %	2,8 %	65,3 % (p < 0,001) ^d	2,4 %
PASI90 ^c	54,2 % (p < 0,001) ^d (p < 0,001) ^e	20,7 %	1,5 %	59,2 % (p < 0,001) ^d	1,2 %
PASI100 ^c	24,1 % (p < 0,001) ^e	4,3 %	0 %	28,6 % (p < 0,001) ^d	0,8 %
Variation du score au DLQI ^g par rapport à la valeur de base	-10,4	-7,9	-1,9	-11,4	-1,1
MAINTIEN DE LA RÉPONSE DE LA SEMAINE 12 À LA SEMAINE 52^h					
PASI75 ^c	(n = 249) 84,3 % (p < 0,001) ^e	(n = 142) 72,5 %	n.d.	(n = 200) 80,5 %	n.d.
Réponse à l'échelle mIGA ^f	(n = 202) 79,7 % (p < 0,001) ^e	(n = 88) 56,8 %	n.d.	(n = 160) 74,4 %	n.d.

a À l'exception de la variation du score au questionnaire DLQI, les résultats sont exprimés en proportion de patients.

b Coparamètre principal d'efficacité

c Le *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) est une échelle d'évaluation de la gravité des lésions et de la surface corporelle atteinte dont le score varie de 0 à 72. Les réponses PASI75, PASI90 et PASI100 correspondent respectivement à une amélioration d'au moins 75 % ou 90 % de ce score ou encore à l'élimination complète des lésions.

d Valeur p de la comparaison avec le placebo

e Valeur p de la comparaison avec l'étanercept

f L'*Invertigator's Global Assessment*, version modifiée en 2011, est une évaluation de la gravité de la maladie (échelle de 5 points). La réponse est définie par l'atteinte des scores 0 ou 1 signifiant, soit l'élimination complète des lésions, soit leur quasi-élimination.

g Le DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) est un questionnaire visant à évaluer la qualité de vie. Le score obtenu varie de 0 à 30, la valeur la plus élevée correspondant à une atteinte plus grave. Une variation d'au moins 5 points est jugée cliniquement significative.

h Les résultats concernent la sous-population de patients ayant répondu au traitement à la semaine 12.

n.d. Résultat non disponible

Ces essais sont jugés de bonne qualité méthodologique. Le double insu a notamment été maintenu pendant les 52 semaines. Leur devis ressemble à celui des études récentes portant sur les agents biologiques comme traitement du psoriasis en plaques. Notons que la présence d'un comparateur actif biologique dans l'étude FIXTURE la rend particulièrement intéressante. Les paramètres d'évaluation choisis sont considérés comme pertinents. Les résultats

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

démontrent que le sécukinumab est plus efficace que le placebo et l'étanercept, quant à l'atteinte des réponses PASI, l'élimination et la quasi-élimination des lésions. L'ampleur des différences d'efficacité est qualifiée d'importante. Par ailleurs, la forte proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI90 avec le sécukinumab mérite d'être soulignée. De fait, de l'avis d'experts, l'atteinte d'une telle réponse est de plus en plus recherchée en pratique clinique. Pour ce qui est du maintien de la réponse PASI75 jusqu'à la semaine 52, un pourcentage supérieur de patients sous traitement avec le sécukinumab en a bénéficié comparativement à ceux recevant l'étanercept. Il en a été de même à propos de l'atteinte d'un score de 0 ou 1 à l'échelle mIGA. Malgré que la population de l'étude ERASURE ait été plus exposée aux agents biologiques ($\approx 30\%$) que celle de l'étude FIXTURE ($\approx 13\%$), les résultats d'efficacité entre les deux études sont d'ampleur comparable. Un des objectifs poursuivis dans le traitement du psoriasis est d'améliorer la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes. À cet égard, l'effet favorable du sécukinumab évalué par la réduction absolue du score au DLQI, par rapport à sa valeur initiale, est d'une ampleur cliniquement significative et notable, sans compter que la différence entre le sécukinumab et le placebo sur ce paramètre est également marquante. Toutefois, les bénéfices des deux agents biologiques sur la qualité de vie ne se distinguent pas cliniquement.

En plus de l'efficacité et de l'innocuité du sécukinumab à court terme, les études FEATURE et JUNCTURE avaient pour but d'évaluer la convivialité et l'acceptabilité de l'usage de deux dispositifs pour autoadministration : une seringue préremplie (FEATURE) et le stylo SensoReady (JUNCTURE). Deux facteurs ont été considérés pour apprécier la convivialité : la capacité à suivre les étapes jugées critiques pour injecter convenablement le médicament et la fréquence des difficultés éprouvées. Quant à l'acceptabilité du patient avant et après l'injection, elle a été mesurée à l'aide du *Self-Injection Assessment Questionnaire* (SIAQ) du point de vue notamment de la confiance en soi, de la douleur ressentie, de la facilité d'utilisation et de la satisfaction. Ces études sont jugées de bonne qualité méthodologique. Leurs résultats d'efficacité sont cohérents avec ceux obtenus dans les deux études pivots. Par ailleurs, les deux dispositifs d'administration n'ont pas occasionné de problèmes majeurs d'utilisation et ont été appréciés des patients.

L'étude de supériorité CLEAR a pour but de comparer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité du sécukinumab à celles de l'ustekinumab pour le traitement du psoriasis en plaques avec une atteinte modérée à grave. Les critères d'inclusion étaient semblables à ceux des quatre essais précités. L'étude CLEAR est un essai multicentrique d'une durée de 52 semaines, à répartition aléatoire, à double insu et en groupes parallèles. Tout comme les études FIXTURE et ERASURE, elle se décline en deux phases. Durant la première d'une durée de 16 semaines, les patients ont reçu par voie sous-cutanée, soit le sécukinumab à la posologie de 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis à toutes les quatre semaines, soit l'ustekinumab à la dose de 45 mg ou 90 mg (selon le poids) aux semaines 0 et 4. Ensuite, de la semaine 16 à la semaine 52, le groupe prenant le sécukinumab l'a poursuivi à la même posologie. Quant à l'ustekinumab, il a été administré aux mêmes doses qu'initialement, toutes les 12 semaines. Pour maintenir l'insu chez le groupe traité avec celui-ci, un placebo a été administré en concordance avec le régime posologique du sécukinumab durant les deux phases. Le paramètre principal de l'étude est la proportion de sujets atteignant une réponse PASI90 à la semaine 16. Les principaux résultats disponibles sont présentés ci-dessous.

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

Principaux résultats de l'étude CLEAR relatifs au traitement du psoriasis en plaques modéré à grave (Thaçi 2015)

Paramètre d'efficacité Proportion de patients (16 semaines)	Sécukinumab 300 mg	Ustekinumab 45 mg ou 90 mg (selon le poids)	Valeur p
PASI90 ^{a,b}	79 %	57,6 %	p < 0,0001
PASI100 ^b	44,3 %	28,4 %	p < 0,0001
Réponse à l'échelle mIGA	82,9 %	67,5 %	p < 0,0001
Réponse au DLQI ^d	71,9 %	57,4 %	p < 0,0001

a Paramètre principal d'efficacité

b Le *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) est une échelle d'évaluation dont le score reflète la gravité des lésions et l'ampleur de la surface atteinte. Les réponses PASI90 et PASI100 correspondent respectivement à une amélioration d'au moins 90 % du score à l'échelle *Psoriasis Area and Severity Index* et à l'élimination complète des lésions.

c L'*Invertigator's Global Assessment*, version modifiée en 2011, est une évaluation de la gravité de la maladie selon une échelle de 5 points. La réponse est définie par l'atteinte des scores 0 ou 1 signifiant, soit l'élimination complète des lésions, soit leur quasi-élimination. Les patients présentant un score de 1 devaient aussi voir leur score s'améliorer d'au moins 2 points par rapport à la valeur de base.

d Le DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) est une échelle de mesure de la qualité de vie dont les scores varient de 0 à 30 points, la valeur la plus élevée signifiant une atteinte plus grave. La réponse est définie par l'atteinte d'un score de 0 ou 1, interprétée comme l'absence d'atteinte de la qualité de vie en lien avec les problèmes cutanés.

Cet essai est jugé de bonne qualité méthodologique au même titre que les précédents. Le choix d'un comparateur actif et le recours à un devis de supériorité sont d'intérêt majeur, d'autant plus que l'ustekinumab est le deuxième agent biologique le plus prescrit pour le traitement du psoriasis en plaques selon les données de facturation à la RAMQ. Par ailleurs, le paramètre d'efficacité principal de l'étude peut être qualifié d'exigeant, ce qui est de plus en plus recherché en pratique clinique. À court terme, la supériorité de l'efficacité du sécukinumab par rapport à celle de l'ustekinumab est clairement démontrée, et ce, particulièrement de façon substantielle sur des critères de réponse de grande ampleur (PASI90 et PASI100). Il en est de même en ce qui concerne ses bénéfices sur la qualité de vie.

Innocuité

Durant la période comparative des quatre études contre placebo, la proportion de patients ayant éprouvé au moins un effet indésirable en prenant le placebo, l'étanercept ou le sécukinumab (300 mg) se ressemble, à l'exception de celle relative au sécukinumab dans l'étude JUNCTURE. De fait, cette dernière s'élève à 70 % alors que la proportion varie de 47 % à près de 58 % dans les autres cas. Moins de 2 % des patients ont dû cesser leur traitement en raison d'effets indésirables avec chacun des traitements. De plus, la survenue d'effets indésirables graves a été observée dans les mêmes proportions. La monographie du sécukinumab rapporte les résultats d'une analyse combinant les données d'innocuité de ces quatre études. Ainsi, au cours des 12 premières semaines, des infections ont été signalées chez 28,7 % des patients traités par le sécukinumab et chez 18,9 % de ceux ayant pris un placebo, la nasopharyngite étant la plus fréquente; durant la période entière de traitement allant jusqu'à 52 semaines, elles ont été signalées chez 47,5 % des patients traités par le sécukinumab (0,9 par année-patient de suivi), alors que seulement 1,2 % des patients ont eu une infection grave (0,015 par année-patient de suivi). On a décelé des anticorps dirigés contre le sécukinumab chez moins de 1 % des patients traités par cet agent sur une période d'observation de 52 semaines, dont la moitié étaient neutralisants sans être associés à une perte d'efficacité. Lorsque comparé à ceux de

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

l'étanercept et de l'ustekinumab, le profil d'innocuité du sécukinumab ne s'en distingue pas de façon substantielle.

Méta-analyse en réseau

Le fabricant a fourni une méta-analyse en réseau non publiée afin de documenter son analyse pharmacoéconomique. Celle-ci nécessitait notamment les résultats d'efficacité contre placebo, du sécukinumab et des agents biologiques suivants, en monothérapie : l'adalimumab, l'étanercept, l'infliximab et l'ustekinumab. La population ciblée est celle des adultes atteints de psoriasis en plaques de forme modérée à grave, ou avec une atteinte grave progressive ou incontrôlée, ayant déjà été traités ou non avec un agent biologique. Au total, la revue systématique a permis d'identifier 33 études à inclure dans la méta-analyse. Celle-ci a été conçue de deux façons. D'abord, une analyse des données a été réalisée selon un modèle binominal au regard de l'atteinte des réponses à court terme PASI50, PASI75 et PASI90, à différents moments. Cette analyse a été fondée sur une approche bayésienne avec une analyse fréquentiste complémentaire, toutes deux avec les modèles à effets aléatoire et fixe. Ensuite, une analyse ordinale a été exécutée selon les quatre strates de réponses PASI : inférieure à PASI50, de PASI51 à PASI74, de PASI75 à PASI89 et supérieure ou égale à PASI90, à un moment donné. Elle a été effectuée selon l'approche bayésienne à partir de modèles à effets aléatoire et fixe tout en se servant du modèle *probit*.

L'évaluation de cette méta-analyse a fait ressortir les éléments suivants :

- La population ciblée, les comparateurs et les paramètres d'évaluation sont bien définis et pertinents. Néanmoins, l'inclusion d'essais dont tous les traitements à l'étude sont administrés à des doses différentes de celles qui sont reconnues est discutable.
- La stratégie de recherche est détaillée, reproductible et approfondie. Malgré cela, l'INESSS a répertorié quelques études non incluses dans la méta-analyse qui auraient dû être retenues.
- Les types d'analyse choisis sont pertinents. Leur nombre important mérite d'être souligné, car il a permis de valider la robustesse des résultats. En ce qui concerne le choix du modèle *probit* pour l'analyse ordinale, il a pu engendrer de l'incertitude lors de l'extrapolation des résultats manquants à certains moments d'évaluation, en raison du faible nombre de données servant à faire cette extrapolation.
- Une évaluation individuelle de la qualité des études du point de vue des sources potentielles de biais a été effectuée adéquatement. Cependant, aucune analyse n'est rapportée pour vérifier l'influence de l'inclusion des études de faible qualité sur les résultats.
- Plusieurs sources d'hétérogénéité clinique ou méthodologique susceptibles d'influencer les résultats ont été identifiées par les auteurs. Trois ont fait l'objet d'analyses jugées convenables et aucune d'entre elles n'a fait varier les résultats.

Quelques faiblesses préoccupent l'INESSS. Il aurait souhaité que l'influence de l'usage antérieur ou non d'agents biologiques et des différentes méthodes d'imputation des données manquantes, variables selon les études, soit explorée. De plus, il aurait aimé que de meilleures méthodes d'analyse statistique de l'hétérogénéité et de la cohérence entre les résultats des comparaisons directes et indirectes soient retenues. Il en découle que l'ampleur des différences d'efficacité observées en faveur du sécukinumab est empreinte d'incertitude. Toutefois, compte tenu des éléments positifs de la méta-analyse, l'INESSS est d'avis que le positionnement du sécukinumab par rapport aux autres agents, sur le plan de l'efficacité, est fiable. Ainsi, il estime

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

que les conclusions de la méta-analyse peuvent être retenues concernant notamment les résultats requis dans l'analyse pharmacoéconomique. À l'appui de ces conclusions, il faut se rappeler que les résultats des études FIXTURE et CLEAR ont révélé, par comparaison directe, que le sécukinumab est plus efficace que l'étanercept et l'ustekinumab.

Besoin de santé

L'arrivée des agents biologiques a constitué une avancée majeure dans l'arsenal thérapeutique du traitement du psoriasis en plaques, particulièrement lorsque la photothérapie ou les traitements systémiques standards sont inefficaces, non tolérés ou contre-indiqués. Les agents biologiques inscrits sur les listes appartiennent à la classe des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF α) ou à celle des anticorps monoclonaux anti-interleukine 12 et 23. Malgré la diversité de l'arsenal thérapeutique, il y a toujours une proportion de patients gravement atteints dont la maladie est résistante à tout traitement. Par ailleurs, la chronicité du psoriasis de même que la perte d'efficacité à long terme des agents biologiques font en sorte qu'un nouveau médicament, entre autres doté d'un mécanisme d'action différent, bien toléré, très efficace sur la symptomatologie et qui améliore la qualité de vie, est toujours recherché. Dans ce contexte, le sécukinumab possède le profil d'un tel médicament.

En conclusion, le sécukinumab est plus efficace que le placebo, l'étanercept et l'ustekinumab pour atteindre à court terme les réponses PASI75, PASI90 et PASI100, chez les patients atteints de psoriasis en plaques avec une atteinte modérée à grave, lorsque les traitements standards procurent un contrôle insuffisant de la maladie, sont non tolérés ou contre-indiqués. Il en est de même pour l'élimination ou la quasi-disparition des lésions. Ces bénéfices se sont maintenus de la semaine 12 à la semaine 52 chez une proportion de patients plus élevée avec le sécukinumab qu'avec l'étanercept. Son profil d'innocuité ressemble à ceux de l'étanercept et de l'ustekinumab. Au surplus, il améliore la qualité de vie des patients de façon cliniquement significative. Pour toutes ces raisons, l'INESSS reconnaît sa valeur thérapeutique pour la clientèle précitée.

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

Le coût de traitement avec le sécukinumab, à la posologie de 300 mg aux semaines 0, 1, 2 et 3, puis à tous les mois à partir de la semaine 4, est de 23 175 \$ pour la première année et de 18 540 \$ pour les années subséquentes. Son coût de traitement pour la première année est supérieur à celui de l'adalimumab (19 999 \$), de l'étanercept (22 976 \$), d'Inflectra^{MC} (20 800 \$) et de l'ustekinumab (21 560 \$), mais inférieur à celui de Remicade^{MC} (30 080 \$). Son coût de traitement pour les années subséquentes est inférieur à celui de ces agents biologiques à l'exception d'Inflectra^{MC}. À titre informatif, le coût annuel de traitement avec l'apremilast, à la posologie de 30 mg deux fois jour, est de 13 800 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-utilité non publiée. Elle a pour but d'évaluer les ratios différentiels obtenus avec le sécukinumab et les différents agents biologiques comparativement aux traitements standards chez les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à grave. Les traitements standards correspondent au MTX, à la cyclosporine, à la photothérapie ou aux corticostéroïdes topiques, selon certaines proportions d'usage. L'analyse présente les caractéristiques suivantes :

- un arbre de décision représentant la réponse au traitement, pour la première année, selon que les sujets atteignent ou non une réponse PASI75. Les personnes qui ne répondent pas à leur traitement reçoivent ensuite les traitements standards. Pour les 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).

subséquentes, un modèle de Markov simule la réponse au traitement selon les états de santé suivants : la réponse (score PASI ≥ 75), la non-réponse (score PASI < 75) et le décès;

- un horizon temporel de 10 ans;
- des données d'efficacité (réponse PASI) provenant de la méta-analyse en réseau non publiée;
- des valeurs d'utilité spécifiques à quatre catégories de réponse PASI provenant de l'étude de Pan (2011);
- une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts des traitements, des visites médicales, des tests de laboratoire et de la perte de productivité du patient.

Ratios coût-utilité différentiels du sécukinumab et de différents agents biologiques par rapport aux traitements standards pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave, selon la perspective sociétale (Fabricant)

Agents biologiques contre les traitements standards	Coût différentiel	QALY différentiel	Ratio coût-utilité différentiel
Sécukinumab 300 mg	\$		\$/QALY gagné
Adalimumab	\$		\$/QALY gagné
Étanercept	\$		\$/QALY gagné
Inflectra ^{MC}	\$		\$/QALY gagné
Ustekinumab 45 mg	\$		\$/QALY gagné
Ustekinumab 90 mg	\$		\$/QALY gagné
Analyses de sensibilité Univariées Probabilistes	De ■ \$/QALY gagné à ■ \$/QALY gagné La probabilité est de ■ % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de ■ % que le ratio soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		

Selon l'INESSS, le modèle représente adéquatement l'évolution de la maladie. La proportion d'abandons du traitement après un an, les sources documentant l'utilité et l'horizon temporel employés correspondent à ceux déjà retenus dans l'évaluation des agents biologiques inscrits pour le psoriasis en plaques. Toutefois, l'usage des traitements standards après l'échec d'un agent biologique ne correspond pas à la pratique clinique où un autre agent biologique est généralement administré.

Sur la base de l'analyse du fabricant, l'INESSS reconnaît que le sécukinumab serait l'agent biologique le plus coût-efficace comparativement aux traitements standards, ce qui en ferait l'option la plus efficiente pour les atteintes modérées à graves. Toutefois, les agents biologiques actuellement remboursés n'ont pas l'indication de paiement pour le psoriasis en plaques dont l'atteinte est modérée à grave quand les scores PASI et au DLQI sont inférieurs à 15, car ils n'avaient pas été jugés efficaces. À la demande de l'INESSS, une analyse de sous-groupe à 12 semaines de l'étude FIXTURE et une autre à 16 semaines de l'étude CLEAR chez une population avec une atteinte grave (score PASI ≥ 15 et score au DLQI ≥ 15) ont été fournies. Il ressort que l'efficacité est semblable à celle observée chez une population avec un psoriasis en plaques modéré à grave, tant pour le sécukinumab que pour l'étanercept et l'ustékinumab. Ainsi, de l'avis de l'INESSS, il est fort probable que la conclusion à l'effet que le sécukinumab serait l'option la plus efficiente comparativement aux agents biologiques inscrits soit applicable à une population gravement atteinte.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 ailleurs, le sécukinumab présente une efficacité supérieure à celle de l'ustekinumab selon l'étude CLEAR et son coût de traitement après deux ans (41 715 \$) est inférieur à celui de ce comparateur (43 120 \$). Des constats similaires sont observés lorsque le sécukinumab est comparé à l'étanercept.

Considérant ces éléments, le sécukinumab satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement du psoriasis en plaques grave.

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)

Outre les considérations avancées à la section traitant du besoin de santé, l'INESSS est particulièrement sensibles aux éléments qui suivent.

Le psoriasis est une maladie dont le fardeau ne se limite pas seulement aux symptômes physiques éprouvés par les patients. Il a des conséquences négatives sur leur qualité de vie notamment sur les composantes physique, psychologique, sociale et sexuelle, ainsi que sur l'employabilité. Citons, entre autres, l'insomnie résultant de douleurs ou de démangeaisons, l'incapacité à se servir de ses mains ou de ses jambes, la stigmatisation, la dépression, le rejet, l'inhibition sociale, la diminution de l'estime de soi, le sentiment d'être peu attirant sexuellement, la peur de la réaction du partenaire, la gêne à son égard et la diminution des opportunités d'emploi où l'apparence est importante (Kimball 2005). Ces désagréments peuvent survenir même si l'atteinte n'est pas jugée grave. Selon Choi (2003), les répercussions du psoriasis sur la qualité de vie liée à la santé se sont révélées semblables à celles d'autres maladies chroniques, comme la dépression, les suites de l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque congestive et même certains cancers. De l'avis d'experts consultés, outre l'amélioration de la symptomatologie, celle de la qualité de vie exprimée par le patient est importante à prendre en considération pour évaluer le succès d'un traitement. Dans ce contexte, le sécukinumab constitue une option de traitement intéressante en raison de son efficacité marquée et de l'ampleur de son effet positif sur la qualité de vie.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire basée sur l'historique des demandes de remboursement. La population visée est constituée de personnes assurées avec la RAMQ atteintes de psoriasis en plaques modéré à grave. Les parts de marché du sécukinumab seraient de █ %, █ % et de █ % pour les trois prochaines années. Elles proviendraient de

█ des agents biologiques employés pour le psoriasis en plaques n'est prévue.

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

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

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées			■ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			■ \$
INESSS ^b	RAMQ	44 441 \$	5 641 \$	58 643 \$	108 724 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			73 750 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			143 699 \$

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

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

Les prévisions de l'INESSS, qui reposent sur l'historique des données de facturation à la RAMQ pour la période du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2014, diffèrent légèrement de celles du fabricant. Il a aussi modifié certaines hypothèses avancées par ce dernier :

- Seules les personnes assurées avec un psoriasis en plaques grave sont considérées dans l'analyse.
- Les coûts annuels théoriques par patient ont été utilisés autant pour le sécukinumab que pour les autres agents biologiques afin d'avoir une base comparable.
- Des parts de marché d'Inflectra^{MC} conservatrices sont considérées.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 108 724 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant son inscription pour le traitement des personnes atteintes de psoriasis en plaques grave.

RECOMMANDATION

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

- Le sécukinumab est plus efficace, à court terme, que le placebo, l'étanercept et l'ustekinumab pour l'atteinte des réponses PASI75, PASI90 et PASI100. Il en est de même pour obtenir une disparition ou une quasi-disparition des lésions évaluée avec l'échelle mIGA.
- Chez les sous-groupes de patients ayant atteint à la semaine 12 les réponses PASI75 et selon l'échelle mIGA, celles-ci se sont maintenues jusqu'à la semaine 52 chez une proportion de patients plus élevée avec le sécukinumab qu'avec l'étanercept.
- Le sécukinumab améliore la qualité de vie de façon cliniquement significative. De plus, il est supérieur à l'ustekinumab pour l'atteinte d'un score au DLQI de 0 ou de 1.
- Son profil d'innocuité ressemble à celui de l'étanercept et de l'ustekinumab.
- Le coût de traitement avec le sécukinumab est de 23 175 \$ pour la première année et de 18 540 \$ pour les années subséquentes, ce qui est dans l'intervalle des coûts des autres agents biologiques.
- Le sécukinumab est l'agent biologique le plus efficient pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave. Compte tenu du fait que l'efficacité du sécukinumab, de l'étanercept et du l'ustekinumab semble se maintenir chez les personnes avec une atteinte grave, ce constat sur l'efficience serait applicable chez cette dernière population.
- Son efficacité est supérieure à celle de l'ustekinumab selon l'étude CLEAR et son coût de traitement après deux ans (41 715 \$) est inférieur à celui de ce comparateur (43 120 \$). Des constats similaires sont observés lorsque le sécukinumab est comparé à l'étanercept.

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

- Des coûts additionnels d'environ 108 724 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant son inscription pour le traitement des personnes ayant un psoriasis en plaques avec une atteinte grave.
- Le sécukinumab pourrait combler un besoin de santé auprès des patients dont le psoriasis est multirésistant aux autres agents biologiques notamment grâce à son mécanisme d'action différent.

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

- ♦ pour le traitement des personnes atteintes d'une forme grave de psoriasis en plaques chronique :
 - en présence d'un score égal ou supérieur à 15 sur l'échelle de sévérité du psoriasis (PASI) ou de plaques importantes au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale;
et
 - en présence d'un score égal ou supérieur à 15 au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie (DLQI);
et
 - lorsqu'un traitement de photothérapie de 30 séances ou plus pendant 3 mois n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie, à moins que ce traitement soit contre-indiqué, ne soit pas toléré, ne soit pas accessible ou qu'un traitement de 12 séances ou plus pendant 1 mois n'ait pas procuré d'amélioration significative des lésions;
et
 - lorsqu'un traitement avec 2 agents de rémission, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, ces 2 agents doivent être :
 - le méthotrexate à la dose de 15 mg ou plus par semaine;
ou
 - la cyclosporine à la dose de 3 mg/kg ou plus par jour;
ou
 - l'acitrétine à la dose de 25 mg ou plus par jour.

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

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

- une amélioration d'au moins 75 % du score PASI;
ou
- une amélioration d'au moins 50 % du score PASI et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI;
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).

- une amélioration significative des lésions au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 6 mois.

Les autorisations pour le sécukinumab sont données à raison de 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis à tous les mois.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES

- **Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, et coll.** Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br J Dermatol* 2015;172(2):484-93.
- **Chan B, Hales B, Shear N, et coll.** Work-related lost productivity and its economic impact on Canadian patients with moderate to severe psoriasis. *J Cutan Med Surg* 2009;13(4):192-7.
- **Choi J, Koo JY.** Quality of life issues in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Aug;49(2 Suppl):S57-61.
- **Kimball AB, Jacobson C, Weiss S, et coll.** The psychosocial burden of psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(6):383-92.
- **Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et coll.** Secukinumab in plaque psoriasis-results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371(4):326-38.
- **Pan F, Brazier NC, Shear NH, et coll.** Cost utility analysis based on a head-to-head Phase 3 trial comparing ustekinumab and etanercept in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a Canadian perspective. *Value Health* 2011;14(5):652-6.
- **Paul C, Lacour JP, Tedremets L, et coll.** Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(6):1082-90.
- **Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, et coll.** Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* [En ligne. Page publiée le 16 juin 2015] pii: S0190-9622(15)01683-7.
- **Woolacott N, Hawkins N, Mason A, et coll.** Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technology Assessment* 2006;10(46):1-iv.
- **Woolacott N, Hawkins N, Mason A, et coll.** Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technology Assessment* 2006;10(46):1-iv.

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).

FORXIGA^{MC} – Diabète de type 2

OCTOBRE 2015

Marque de commerce : Forxiga

Dénomination commune : Dapagliflozine

Fabricant : AZC

Forme : Comprimé

Teneurs : 5 mg et 10 mg

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La dapagliflozine est un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). Elle réduit la réabsorption du glucose filtré, ce qui augmente son excrétion urinaire. Elle est indiquée chez les adultes diabétiques de type 2, en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec une sulfonylurée, ainsi qu'en association avec de l'insuline (avec ou sans metformine). Le fabricant demande que la dapagliflozine soit inscrite pour les diabétiques de type 2 pour les indications suivantes :

- 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;
- en association avec l'insuline (avec ou sans metformine).

Plusieurs antidiabétiques oraux tels la metformine (Glucophage^{MC} et versions génériques), des sulfonylurées, ainsi que des inhibiteurs de la DPP-4, (alogliptine (Nesina^{MC}), linagliptine (Trajenta^{MC}), saxagliptine (Onglyza^{MC}) et sitagliptine (Januvia^{MC})) sont inscrits sur les listes pour le traitement du diabète de type 2, dont certains en médicament d'exception pour l'une ou plusieurs de ces indications. Un autre inhibiteur du SGLT2, la canagliflozine (Invokana^{MC}), est inscrit en médicament d'exception en association avec la metformine. Il s'agit de la première évaluation de Forxiga^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Association avec la metformine

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique de l'association avec la metformine, l'étude de Bailey (2010) et sa prolongation (Bailey 2013), l'étude de Nauck (2011) et sa prolongation (Del Prato 2015) ainsi qu'une méta-analyse en réseau (Barnett 2014) sont retenues.

L'essai de Bailey (2010) est une étude multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à double insu. Cette étude, d'une durée de 24 semaines, a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la dapagliflozine aux doses de 2,5 mg, 5 mg et 10 mg, en association avec la metformine, à celles de l'association placebo/metformine chez 534 patients dont le contrôle glycémique était inadéquat avec la metformine. Tous recevaient une dose concomitante quotidienne d'au moins 1 500 mg de metformine. Un traitement de secours avec la pioglitazone ou l'acarbose était permis. À 24 semaines, les principaux résultats concernant les doses de 5 mg et 10 mg de la dapagliflozine en association avec la metformine sont les suivants.

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

Principaux résultats de l'étude de Bailey (2010 et 2013) à 24 semaines^a

Paramètre d'évaluation	Dapagliflozine 5 mg/ metformine (n = 137)	Dapagliflozine 10 mg/ metformine (n = 135)	Placebo/ metformine (n = 137)
Hémoglobine glyquée (%) Différence ^b p/r valeur de base (IC95 % ^c) p/r placebo/metformine (IC95 % ^c)	-0,67 (-0,81 à -0,53) -0,36 (-0,56 à -0,16)	-0,82 (-0,96 à -0,68) -0,51 (-0,71 à -0,31)	-0,31 (-0,45 à -0,16)
Hémoglobine glyquée (%) ^d < 7% p/r placebo/metformine (IC95 % ^c)	35,9 11,8 (1,9 à 21,6)	38,2 14 (3,9 à 24,1)	24,2
Poids (kg) Différence ^b p/r valeur de base (IC95 % ^c) p/r placebo/metformine (IC95 % ^c)	-2,92 (-3,43 à -2,41) -2,52 (-3,23 à -1,80)	-2,65 (-3,16 à -2,13) -2,24 (-2,96 à -1,53)	-0,4 (-0,91 à 0,11)
TA ^e (mmHg) Différence ^b p/r valeur de base (écart-type)	-4,3 (1,3)	-5,1 (1,3)	-0,2 (1,2)

a Toutes les données proviennent de la publication de Bailey 2013, à l'exception de celles sur la tension artérielle systolique qui sont tirées de la publication de Bailey 2010.

b Exprimée par la moyenne ajustée

c Intervalle de confiance à 95 %

d Proportion de sujets

e Tension artérielle systolique

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Les caractéristiques de base des patients sont détaillées, la répartition aléatoire ainsi que la validité externe de l'étude sont jugées adéquates. L'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) moyenne au départ est de 8,06 %. Les résultats démontrent qu'à 24 semaines l'utilisation de la dapagliflozine 5 mg et 10 mg en association avec la metformine permet d'améliorer le contrôle glycémique de façon cliniquement significative comparativement à l'association placebo/metformine. De plus, l'utilisation de l'association dapagliflozine/metformine entraîne une baisse de poids par rapport à l'association placebo/metformine. Finalement, une réduction de la tension artérielle systolique par rapport aux valeurs de base est également observée.

Quant aux effets indésirables, le pourcentage de patients ayant présenté des symptômes associés aux mycoses génitales est plus important chez les sujets recevant la dapagliflozine aux doses de 5 mg (13 %) et de 10 mg (9 %) en association avec la metformine comparativement à ceux recevant l'association placebo/metformine (5 %). Le pourcentage de patients ayant présenté une infection urinaire avec l'utilisation de la dapagliflozine est de 7 % à la dose de 10 mg et de 5 % à la dose de 5 mg ainsi qu'avec le placebo. Les épisodes d'hypoglycémie sont rares, peu graves et le pourcentage de patients affecté est semblable entre les groupes. Quelques cas d'hypotension sont survenus avec l'association dapagliflozine/metformine 5 mg (1 %). Enfin, des modifications lipidiques sont aussi constatées. Le C-LDL est augmenté de 10 % avec la dose de 10 mg de la dapagliflozine comparativement à 4 % pour le placebo, en association avec la metformine.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 Bailey (2013) rapporte les données de prolongation à 102 semaines de l'étude de Bailey (2010). Les 476 sujets ayant complété la première phase de 24 semaines, ont intégré cette phase de prolongation. Les principaux résultats sont :

- La dapagliflozine, aux doses de 5 mg et 10 mg, associée à la metformine, diminue l'HbA_{1c}, par rapport à l'association placebo/metformine de 0,60 % (IC95 % : 0,31 % à 0,89 %) et de 0,80 % (IC95 % : 0,52 % à 1,08 %), respectivement.
- La dapagliflozine, aux doses de 5 mg et 10 mg, associée à la metformine, diminue le poids, par rapport à l'association placebo/metformine de 3,06 kg (IC95 % : 1,92 à 4,21) et de 3,10 kg (IC95 % : 1,96 à 4,24), respectivement.
- La dapagliflozine, aux doses de 5 mg et 10 mg, associée à la metformine, diminue la tension artérielle systolique par rapport aux valeurs de base de 1,1 mmHg, de 0,3 mmHg respectivement, tandis que l'association placebo/metformine l'augmente de 1,5 mmHg.

La méthodologie est jugée adéquate. L'effet de la dapagliflozine, en association avec la metformine, se maintient sur l'HbA_{1c} ainsi que sur la perte de poids comparativement à l'association placebo/metformine. Cependant, l'effet de la dapagliflozine, en association avec la metformine, sur la tension artérielle systolique semble s'amenuiser comparativement aux valeurs de base.

Quant aux effets indésirables, le pourcentage de patients ayant présenté des symptômes associés aux mycoses génitales ou aux infections urinaires a légèrement augmenté entre la 24^e semaine et la 102^e semaine avec l'association dapagliflozine/metformine. Les épisodes d'hypoglycémie sont peu graves et le pourcentage de patients affectés demeure semblable entre les groupes. Moins d'abandons du traitement associés aux effets indésirables sont rapportés avec l'utilisation de l'association dapagliflozine/metformine comparativement à celle de l'association placebo/metformine.

Comparaison avec une sulfonylurée, en association avec la metformine

L'essai de Nauck (2011) est une étude multicentrique de non-infériorité, à répartition aléatoire et à double insu. Cette étude, d'une durée de 52 semaines, a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association dapagliflozine/metformine à celles de l'association glipizide/metformine chez 814 patients dont le contrôle glycémique était inadéquat avec la metformine. Une période de titration de 18 semaines était prévue jusqu'à l'obtention d'une dose maximale de 10 mg de dapagliflozine ou d'une dose maximale de 20 mg de glipizide. Tous ont reçu une dose concomitante quotidienne d'au moins 1 500 mg de metformine. Par ailleurs, un traitement de secours avec la pioglitazone ou l'acarbose était permis. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence d'HbA_{1c} entre les deux traitements est inférieure à 0,35 %. Les principaux résultats de traitement à 52 semaines sont les suivants.

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

Principaux résultats de l'étude de Nauck (2011) à 52 semaines

Paramètre d'évaluation	Dapagliflozine/metformine (N=406)	Glipizide/metformine (n=408)
Hémoglobine glyquée (%) Différence ^a p/r valeur de base (IC95 % ^b) p/r glipizide/metformine (IC95 % ^b)	-0,52 (-0,60 à -0,44) 0 (-0,11 à 0,11)	-0,52 (-0,60 à -0,44)
Poids (kg) Différence ^c p/r valeur de base (IC95 % ^b) p/r glipizide/metformine (IC95 % ^b)	-3,22 (-3,56 à -2,87) -4,65 (-5,14 à -4,17)	1,44 (1,09 à 1,78)
TA ^d (mmHg) Différence ^a p/r valeur de base p/r glipizide/metformine (IC95 % ^b)	-4,3 -5 (-6,7 à -3,4)	0,8

a Exprimée par la moyenne ajustée

b Intervalle de confiance à 95 %

c Exprimée par la moyenne

d Tension artérielle systolique

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Les caractéristiques de base des patients sont détaillées, la répartition aléatoire et la validité externe de l'étude sont jugées adéquates. Cependant, l'absence d'une titration optimale de la dose de glipizide constitue une limite. En effet, le devis aurait dû permettre l'atteinte d'une dose plus élevée de glipizide lorsque le contrôle glycémique était insuffisant. Près de 87 % des sujets du groupe dapagliflozine recevaient une dose quotidienne de 10 mg alors que seulement 73 % des sujets du groupe glipizide recevaient une dose de 20 mg par jour. L'HbA_{1c} moyenne au départ était de 7,7 % alors que le poids moyen était de 88 kg et la tension artérielle systolique d'environ 133 mmHg dans les deux groupes (Nauck 2014). Les résultats démontrent qu'à 52 semaines l'association dapagliflozine/metformine est non inférieure à celle de la glipizide/metformine quant au contrôle glycémique. Une analyse *per protocole* a confirmé la non-infériorité pour cet objectif. L'association dapagliflozine/metformine entraîne une perte de poids ainsi qu'une baisse de la tension artérielle systolique par rapport à l'association glipizide/metformine. La perte de poids engendrée par la dapagliflozine est progressive pendant les 6 premiers mois de traitement puis elle se stabilise par la suite.

Quant aux effets indésirables, comme prévu le pourcentage de patients ayant eu au moins un épisode d'hypoglycémie est nettement plus important dans le groupe recevant une sulfonurée (40 %) que dans le groupe recevant l'association dapagliflozine/metformine (3 %). Le pourcentage de patients ayant présenté des symptômes associés aux mycoses génitales est plus important dans le groupe recevant l'association dapagliflozine/metformine (12 %) que dans celui recevant l'association glipizide/metformine (3 %). Le pourcentage de personnes ayant présenté une infection urinaire est faible dans les deux groupes (7 % et 4 %, respectivement pour l'association dapagliflozine/metformine et l'association glipizide/metformine). L'utilisation de la dapagliflozine n'a pas été associée à une détérioration de la fonction glomérulaire.

La publication de Del Prato rapporte les données de prolongation à 4 ans de l'étude de Nauck (2011). Les 392 sujets ayant complété la première phase de prolongation de 104 semaines, ont intégré cette phase de prolongation. Les principaux résultats sont :

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

- La dapagliflozine, associée à la metformine, diminue l'HbA_{1c}, par rapport à l'association glipizide/metformine de 0,30 % (IC95 % : 0,09 % à 0,51 %).
- La dapagliflozine, associée à la metformine, diminue le poids, par rapport à l'association glipizide/metformine de 3,65 kg (IC95 % : 3,01 à 4,30).
- La dapagliflozine, associée à la metformine, diminue la tension artérielle systolique par rapport à l'association glipizide/metformine de 3,67 mmHg (IC95 % : 1,41 à 5,92).

La méthodologie est jugée adéquate. L'effet de la dapagliflozine, en association avec la metformine, est augmenté sur l'HbA_{1c} comparativement à l'association glipizide/metformine. L'effet de la dapagliflozine, en association avec la metformine, sur la tension artérielle systolique et le poids est quelque peu diminué comparativement à l'association glipizide/metformine. Quant aux effets indésirables, le pourcentage de patients ayant présenté un épisode d'hypoglycémie est diminué dans le groupe qui recevait l'association glipizide/metformine (28 %) par rapport aux données à 52 semaines. Les mycoses génitales et les infections urinaires étaient un peu plus fréquentes avec l'association dapagliflozine/metformine, mais leur incidence a diminué avec le temps. Le pourcentage de personnes ayant abandonné leur traitement en raison des effets indésirables est de 13 % avec l'association dapagliflozine/metformine et de 11 % avec celle glipizide/metformine.

Comparaison avec les inhibiteurs de la DPP-4, en association avec la metformine

Une méta-analyse en réseau (Barnett) compare, entre autres, l'efficacité et l'innocuité de la dapagliflozine à la dose de 10 mg à celles des thiazolidinediones, des analogues du GLP-1 (glucagon-like peptide-1) humain et de quatre inhibiteurs de la DPP-4, soit la linagliptine, la saxagliptine, la sitagliptine et la vildagliptine. Tous ces antidiabétiques sont associés à la metformine chez des patients dont le contrôle glycémique est inadéquat avec cette dernière. La méta-analyse en réseau comprend deux comparaisons :

- Première comparaison : Les données proviennent d'études contrôlées, à répartition aléatoire, d'une durée d'environ 24 semaines. Le placebo est utilisé à titre de comparateur commun.
- Deuxième comparaison : Les données proviennent d'études contrôlées, à répartition aléatoire, d'une durée d'environ 52 semaines. Une sulfonurée est utilisée comme comparateur commun.

La comparaison avec les inhibiteurs de la DPP-4 est celle qui est privilégiée puisque cette classe d'antidiabétiques est très prescrite au Québec et que leur utilisation est envisagée au même stade de la maladie. Les principaux résultats sont les suivants.

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

Principaux résultats de la méta-analyse en réseau de Barnett (2014)

Paramètre d'évaluation	Dapagliflozine 10 mg/metformine par rapport aux inhibiteurs de la DPP-4/metformine	
	24 SEMAINES	52 SEMAINES
Hémoglobine glyquée (%) Différence ^a , modèle à effets aléatoires (IC95 % ^b)	0,07 (-0,42 à 0,55)	-0,11 (-0,53 à 0,34)
Poids (kg) Différence ^a , modèle à effets aléatoires (IC95 % ^b)	-2,24 (-3,25 à -1,24)	-2,59 (-4,53 à -0,66)
TA ^c (mmHg) Différence ^c , modèle à effets aléatoires (IC95 % ^b) modèle à effets fixes (IC95 % ^b)	-3,22 (-7,65 à 0,93) n.d.	n.d. -2,2 (-5,97 à 1,57)
Hypoglycémie ^d , modèle à effets aléatoires (IC95 % ^b)	1,08 (0,24 à 4,74)	0,57 (0,14 à 2,56)

- a Différence moyenne ajustée
b Intervalle de confiance à 95 %
c Tension artérielle systolique
d Rapport de cotes (RC)
n.d. Résultat non disponible

Selon les experts, les résultats démontrent, dans les deux analyses, que la dapagliflozine à la dose de 10 mg est d'efficacité semblable aux inhibiteurs de la DPP-4, lorsqu'ils sont associés à la metformine, quant à la réduction de l'HbA1c. La différence au regard de la perte de poids et de la tension artérielle systolique est constatée dans les deux analyses lorsque l'association dapagliflozine/metformine est utilisée par rapport à son comparateur. Finalement, le risque d'hypoglycémie est semblable avec l'association dapagliflozine/metformine et celle des inhibiteurs de la DPP-4/metformine, à 52 semaines.

La qualité méthodologique de cette méta-analyse en réseau est jugée adéquate. La méthode d'analyse préconisée est fondée sur une approche bayésienne. Les études retenues sont jugées pertinentes. Toutefois, le groupe des inhibiteurs de la DPP-4 inclut quelques essais comparatifs avec la vildagliptine. Or, cet antidiabétique n'a jamais été évalué par l'INESSS. Cependant, puisque la majorité des études retenues portent sur les trois autres inhibiteurs de la DPP-4, la comparaison avec cette classe d'antidiabétiques est retenue.

Besoin de santé

Les données démontrent que la dapagliflozine représente une option de traitement efficace et sécuritaire à court terme chez les patients pour qui la metformine et une sulfonylurée ne peuvent contrôler la maladie. Compte tenu du fait que la canagliflozine, en association avec la metformine, est déjà inscrite aux listes de médicaments pour cette indication, la dapagliflozine ne comble pas un besoin de santé, mais représente tout au plus un choix supplémentaire dans cette classe pharmacologique. À l'instar de plusieurs antidiabétiques oraux, son effet sur la morbidité et la mortalité ainsi que son innocuité cardiovasculaire à long terme ne sont pas encore établis.

En conclusion, concernant l'indication en **association avec la metformine**, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de la dapagliflozine, pour le traitement du diabète de type 2. Les résultats démontrent à 102 semaines que l'association dapagliflozine/metformine améliore

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 contrôle glycémique et diminue le poids comparativement à l'association placebo/metformine. L'association dapagliflozine/metformine est non inférieure à celle d'une sulfonilurée, associée à la metformine, quant au contrôle glycémique. De plus, une baisse de la tension artérielle systolique et du poids est constatée en faveur de l'association dapagliflozine/metformine. L'effet de l'association dapagliflozine/metformine à la dose de 10 mg sur le contrôle glycémique est d'ampleur semblable à celui de l'association des inhibiteurs de la DPP-4/metformine. De surcroît, elle entraîne une réduction du poids et de la tension artérielle systolique, à 24 et 52 semaines, par rapport aux inhibiteurs de la DPP-4 associés à la metformine. Cet inhibiteur du SGLT2 associé à la metformine entraîne peu d'épisodes d'hypoglycémie. Il est en général bien toléré malgré un risque accru de mycoses génitales et d'infections urinaires.

En association avec une sulfonilurée

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique de l'association avec une sulfonilurée, l'étude de Strojek (2011) et sa prolongation (Strojek 2014) ainsi qu'une méta-analyse en réseau (Orme 2014) sont retenues.

L'essai de Strojek est une étude multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à double insu. Cette étude, d'une durée de 24 semaines, a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la dapagliflozine aux doses de 2,5 mg, de 5 mg et de 10 mg à celles du placebo, en association avec le glimépiride, chez 597 patients dont le contrôle glycémique était inadéquat lorsque traités avec une sulfonilurée. La dose concomitante quotidienne de glimépiride était de 4 mg ou de 2 mg en présence d'une hypoglycémie. Un traitement de secours avec la metformine, la pioglitazone ou la rosiglitazone était permis. À 24 semaines, les principaux résultats pour les doses de 5 mg et 10 mg de la dapagliflozine en association avec le glimépiride sont les suivants.

Principaux résultats de l'étude de Strojek (2011)

Paramètre d'évaluation	Dapagliflozine 5 mg/ glimépiride (n = 142)	Dapagliflozine 10 mg/ glimépiride (n = 151)	Placebo/ glimépiride (n = 145)
Hémoglobine glyquée (%)			
Différence ^a			
p/r valeur de base (IC95 % ^b)	-0,63	-0,82	-0,13
p/r placebo/glimépiride (IC95 % ^b)	-0,49 (-0,67 à -0,32)	-0,68 (-0,86 à -0,51)	
Hémoglobine glyquée ^c (%)< 7%	30,3	31,7	13
Poids (kg)			
Différence ^a			
p/r valeur de base	-1,56	-2,26	-0,72
p/r placebo/glimépiride (IC95 % ^b)	-0,84 (-1,47 à -0,21)	-1,54 (-2,17 à -0,92)	
TA ^d (mmHg)			
Différence ^a			
p/r valeur de base	-4	-5	-1,2
p/r placebo/glimépiride (IC95 % ^b)	-2,8 (-5,5 à -0,2)	-3,8 (-6,4 à -1,2)	

a Exprimée par la moyenne ajustée

b Intervalle de confiance à 95 %

c Proportion de sujets

d Tension artérielle systolique

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et la répartition aléatoire est jugée adéquate. Cependant, quelques limites sont

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

identifiées telle l'absence d'essai préalable de la metformine tel que recommandé par les différentes lignes directrices sur le traitement du diabète. Cela soulève quelques interrogations concernant la validité externe de cette étude.

L'HbA_{1c} moyenne au départ était de 8,1 %. Les résultats démontrent que, jusqu'à 24 semaines, l'usage de la dapagliflozine 5 mg et 10 mg, en association avec une sulfonilurée, permet d'améliorer le contrôle glycémique de façon cliniquement significative comparativement à l'association placebo/sulfonilurée. La dapagliflozine a entraîné une légère réduction de poids par rapport au placebo, et ce, malgré son association à une sulfonilurée. Enfin, la tension artérielle systolique est diminuée par rapport à l'association placebo/sulfonilurée.

Quant aux effets indésirables observés avec le médicament à l'étude, le pourcentage de patients ayant présenté des symptômes associés aux mycoses génitales est plus important avec la dapagliflozine aux doses de 5 mg (6 %) et 10 mg (7 %), en association avec une sulfonilurée, qu'avec l'association placebo/glimépiride (1 %). La proportion de patients ayant présenté une infection urinaire est semblable entre les groupes (3 %). Un seul patient a cessé son traitement en raison d'une infection urinaire, il recevait la dapagliflozine à la dose de 10 mg. Finalement, le pourcentage d'épisodes d'hypoglycémie est comparable dans les groupes qui reçoivent l'association dapagliflozine/glimépiride et ceux recevant le placebo et le glimépiride. Les épisodes d'hypoglycémie n'ont entraîné aucun abandon du traitement.

La publication de Strojek 2014 rapporte les données de prolongation à 48 semaines de l'étude principale. Les 519 sujets ayant complété la première phase de 24 semaines ont intégré cette phase de prolongation. Les principaux résultats sont :

- La dapagliflozine, aux doses de 5 mg et 10 mg, associée au glimépiride, diminue l'HbA_{1c}, par rapport à l'association placebo/glimépiride de 0,53 % (IC95 % : 0,30 % à 0,75 %) et de 0,70 % (IC95 % : 0,47 % à 0,92 %), respectivement.
- La dapagliflozine, aux doses de 5 mg et 10 mg, associée au glimépiride, diminue le poids, par rapport à l'association placebo/glimépiride de 0,76 kg (IC95 % : 0,11 à 1,63) et de 1,64 kg (IC95 % : 0,79 à 2,48), respectivement.
- La dapagliflozine, aux doses de 5 mg/10 mg et 10 mg, ainsi que le placebo, associés à l'insuline, diminuent la tension artérielle systolique par rapport aux valeurs de base de 2,6 mmHg, de 7,5 mmHg et de 0,5 mmHg, respectivement.

La méthodologie est jugée adéquate malgré la présence des limites mentionnées précédemment. L'effet de la dapagliflozine, en association avec la glimépiride, se maintient sur l'HbA_{1c} ainsi que sur la perte de poids comparativement à l'association placebo/glimépiride. Cependant, comparativement à l'association placebo/glimépiride, l'effet de l'association dapagliflozine/glimépiride sur la diminution de la tension artérielle systolique est plus important qu'à 24 semaines. Le pourcentage de personnes ayant présenté une hypoglycémie et des mycoses génitales est demeuré de même ampleur et est plus important dans les groupes qui reçoivent l'association dapagliflozine/sulfonilurée.

En somme, l'association dapagliflozine/glimépiride est efficace pour assurer le contrôle glycémique, induire une légère perte de poids ainsi qu'une baisse de la tension artérielle systolique lorsque comparée à l'association placebo/glimépiride. Cette association est bien tolérée malgré un risque accru de mycoses génitales et d'infections urinaires. Toutefois, les études cliniques contiennent certaines limites méthodologiques qui pourraient possiblement diminuer la validité externe des résultats.

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

Comparaison avec les inhibiteurs de la DPP-4, en association avec une sulfonylurée

La méta-analyse en réseau d'Orme a pour but principalement de comparer l'efficacité et l'innocuité de la dapagliflozine à celles de trois inhibiteurs de la DPP-4 (linagliptine, sitagliptine et vildagliptine). Cette méta-analyse n'a pas été évaluée, car le choix des comparateurs n'est pas adéquat. En effet, aucun de ces trois inhibiteurs de la DPP-4 n'a fait l'objet d'une évaluation en association avec une sulfonylurée par l'INESSS. Compte tenu de cette limite majeure, cette analyse ne peut être retenue.

Besoin de santé

Éventuellement, les personnes atteintes du diabète de type 2 auront recours à plusieurs antidiabétiques, utilisés en association, pour contrôler leur maladie. Peu d'antidiabétiques abaissent la tension artérielle systolique et diminuent le poids malgré la présence d'une sulfonylurée. Les données ont montré que la dapagliflozine associée à une sulfonylurée pourrait entraîner une légère perte de poids et une diminution de la tension artérielle systolique par rapport à l'association placebo/sulfonylurée. Il existe plusieurs hypoglycémisants inscrits aux listes et indiqués en association avec une sulfonylurée. Toutefois, aucun inhibiteur du SGLT2 n'est inscrit pour cette indication. Par conséquent, l'inscription d'un inhibiteur du SGLT2 pourrait combler un besoin de santé lorsque les autres options de traitement ne sont plus appropriées.

En conclusion, concernant l'indication en **association avec une sulfonylurée**, les résultats montrent que la dapagliflozine améliore le contrôle glycémique à 48 semaines comparativement au placebo. De plus, les résultats montrent qu'elle entraîne une légère perte de poids ainsi qu'une diminution de la tension artérielle systolique par rapport à l'association placebo/sulfonylurée. Les épisodes d'hypoglycémie et de mycoses génitales sont plus fréquents avec l'association dapagliflozine/sulfonylurée qu'avec l'association placebo/sulfonylurée. La méta-analyse en réseau ne permet pas de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association dapagliflozine/sulfonylurée à celles de l'association des inhibiteurs de la DPP-4/sulfonylurée actuellement inscrites. Une comparaison avec un inhibiteur de la DPP-4 inscrit pour cette indication est jugée nécessaire. Par conséquent, l'INESSS ne reconnaît pas la valeur thérapeutique de l'association dapagliflozine/sulfonylurée.

En association avec une insuline

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique de l'association avec une insuline, l'étude de Wilding (2012) et sa prolongation (Wilding 2014) ainsi qu'une méta-analyse en réseau non publiée sont retenues.

L'essai de Wilding (2012) est une étude multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à double insu. Cette étude, d'une durée de 24 semaines suivie d'une prolongation jusqu'à 48 semaines, a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la dapagliflozine aux doses de 2,5 mg, 5 mg et 10 mg et celles du placebo, en association avec l'insuline, chez 808 patients dont le contrôle glycémique était inadéquat avec au moins 30 unités d'insuline par jour en concomitance ou non avec un antidiabétique oral. Un traitement de secours avec la metformine, la pioglitazone ou la rosiglitazone était permis. Les principaux résultats à 24 semaines sont les suivants.

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

Principaux résultats de l'étude de Wilding (2012) à 24 semaines

Paramètre d'évaluation	Dapagliflozine 5 mg/ insuline (n = 211)	Dapagliflozine 10 mg/ insuline (n = 194)	Placebo/ insuline (n = 193)
Hémoglobine glyquée (%) Différence ^a p/r valeur de base p/r placebo/insuline (IC95 % ^b)	-0,89 -0,49 (-0,65 à -0,34)	-0,96 -0,57 (-0,72 à -0,42)	-0,39
Poids (kg) Différence ^a p/r valeur de base p/r placebo/insuline (IC95 % ^b)	-1 -1,42 (-1,97 à -0,88)	-1,61 -2,04 (-2,59 à -1,48)	0,43
TA ^c (mmHg) Différence ^a p/r valeur de base p/r placebo/insuline (IC95 % ^b)	-5,93 -2,37 (-5,01 à 0,26)	-6,66 -3,11 (-5,79 à -0,43)	-3,56

a Exprimée par la moyenne ajustée

b Intervalle de confiance à 95 %

c Tension artérielle systolique

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Les caractéristiques de base des patients sont détaillées, la répartition aléatoire et la validité externe de l'étude sont jugées adéquates. Environ la moitié des sujets recevait au moins un antidiabétique oral, le plus fréquent étant la metformine. L'HbA_{1c} moyenne au départ était d'environ 8,5 % alors que le poids moyen était d'environ 94 kg. La dose quotidienne moyenne d'insuline était de 77 unités au début de l'étude. Les résultats démontrent que, jusqu'à 24 semaines, l'usage de la dapagliflozine 5 mg et 10 mg, en association avec l'insuline, permet d'améliorer le contrôle glycémique de façon cliniquement significative comparativement à l'association placebo/insuline tout en nécessitant une dose quotidienne totale moindre d'insuline. Malgré son association avec l'insuline, la dapagliflozine entraîne une légère réduction de poids et de tension artérielle systolique par rapport à l'association placebo/insuline. Ces diminutions sont principalement observées avec la dose de 10 mg de dapagliflozine.

Le pourcentage de personnes ayant présenté au moins un épisode d'hypoglycémie est semblable dans les trois groupes. Tous les groupes ont présenté des épisodes d'hypoglycémie majeurs (environ 1 % pour chaque groupe). Le pourcentage de patients ayant présenté des symptômes associés aux mycoses génitales est d'environ 10 % dans le groupe recevant l'association dapagliflozine/insuline alors qu'il est de 3 % chez ceux recevant l'association placebo/insuline. Finalement, la proportion de patients ayant présenté une infection urinaire est d'environ 7 % dans les groupes recevant l'association dapagliflozine/insuline alors qu'elle est de 4 % dans le groupe recevant l'association placebo/insuline. Les abandons du traitement liés aux effets indésirables sont peu fréquents et la proportion est comparable entre les groupes.

La publication de Wilding 2014 rapporte les données de prolongation à 2 ans de l'étude principale. Les 513 sujets ayant complété la première phase de 24 semaines ont intégré cette phase de prolongation. Tous les patients qui recevaient initialement la dose de 5 mg de dapagliflozine ont été transférés à la dose de 10 mg (5 mg/10 mg) après 48 semaines de traitement. Les principaux résultats sont :

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

- La dapagliflozine, aux doses de 5 mg/10 mg et 10 mg, associée à l'insuline, diminue l'HbA1c, par rapport à l'association placebo/insuline de 0,39 % (IC95 % : 0,18 % à 0,59 %) et de 0,35 % (IC95 % : 0,15 % à 0,55), respectivement.
- La dapagliflozine, aux doses de 5 mg/10 mg et 10 mg, associée à l'insuline, diminue le poids, par rapport à l'association placebo/insuline de 2,86 kg (IC95 % : 1,80 à 3,92) et de 3,33 kg (IC95 % : 2,27 à 4,38), respectivement.
- La dapagliflozine, aux doses de 5 mg et 10 mg, associée à l'insuline, diminue la tension artérielle systolique par rapport à l'association placebo/insuline de 4,81 mmHg (IC95 % : 1,01 à 8,62) et de 6,02 mmHg (IC95 % : 2,32 à 9,71), respectivement.

La méthodologie est jugée adéquate. L'effet de la dapagliflozine, en association avec l'insuline, sur l'HbA1c, semble diminuer légèrement sur 2 ans par rapport à celui de l'association placebo/insuline. Les doses d'insuline sont demeurées stables dans les groupes qui recevaient l'association dapagliflozine/insuline alors que dans celui qui recevait le placebo, la dose d'insuline a augmenté en moyenne de 18 unités par jour. L'effet de l'association dapagliflozine/insuline sur la perte de poids s'est légèrement accru pour les deux groupes qui recevaient les doses de 5 mg/10 mg et 10 mg par rapport à l'association placebo/insuline. L'effet de l'association dapagliflozine/insuline sur la baisse de la tension artérielle systolique s'est légèrement amenuisé avec la dose de 5 mg/10 mg alors que cet effet s'est maintenu pour la dose de 10 mg, par rapport aux valeurs de base. Au fur et à mesure que la maladie progresse et que les patients ont recours à l'insuline, il est fort probable que la dose de 10 mg de dapagliflozine serait la plus utilisée. La proportion de personnes qui ont présenté des symptômes de mycoses génitales ou des infections des voies urinaires est demeurée de même ampleur dans les groupes. Le pourcentage de personnes ayant présenté au moins un épisode d'hypoglycémie est semblable entre les groupes. Les abandons du traitement liés aux effets indésirables sont de 9 % avec l'association dapagliflozine/insuline à la dose de 5 mg et d'environ 6 % avec celle de 10 mg ou avec le placebo.

Comparaison avec les inhibiteurs de la DPP-4, en association avec l'insuline

Une méta-analyse en réseau non publiée a été soumise dans le but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la dapagliflozine 10 mg à celles de plusieurs classes d'antidiabétiques ainsi qu'à celles du placebo, en association avec l'insuline. Cependant, cette analyse n'est pas retenue puisqu'elle compare l'association dapagliflozine/insuline à l'association d'un inhibiteur de la DPP-4/insuline et qu'il n'y a actuellement aucun inhibiteur de la DPP-4 inscrit aux listes pour l'indication en association avec l'insuline. De plus, un essai clinique comparant directement l'association dapagliflozine/insuline à l'association placebo/insuline sur différents paramètres cliniques pertinents fait l'objet de la présente évaluation (Wilding). Or, les résultats de cet essai sont préférés à ceux de cette comparaison indirecte pour laquelle quelques limites ont été identifiées.

Besoin de santé

Ultimement, plus de 25 % des patients auront recours à de l'insuline en association avec des antidiabétiques oraux pour contrôler la maladie. Ainsi, l'ajout d'antidiabétiques oraux dont le mécanisme d'action diffère s'avère essentiel afin de limiter l'augmentation des doses d'insuline. La dapagliflozine peut jouer ce rôle. Elle serait le premier inhibiteur du SGLT2 à être inscrit aux listes de médicaments pour l'indication en association avec l'insuline. La dapagliflozine en association avec l'insuline représente donc un traitement efficace et sécuritaire à court terme qui comblerait un besoin de santé. Toutefois, l'effet de la dapagliflozine sur la morbidité et la mortalité ainsi que son innocuité 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 *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

En conclusion, concernant l'indication **en association avec l'insuline**, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de la dapagliflozine pour le traitement du diabète de type 2. Les résultats démontrent jusqu'à 2 ans que l'association dapagliflozine/insuline améliore davantage le contrôle glycémique que l'association placebo/insuline. De plus, contrairement au groupe placebo, les besoins en insuline n'ont pas augmenté avec l'association dapagliflozine/insuline. Une réduction du poids et de la tension artérielle systolique est observée. Au fur et à mesure que la maladie progresse et que les patients ont recours à l'insuline, il est fort probable que la dose de 10mg de la dapagliflozine sera la plus utilisée. L'ajout de la dapagliflozine à l'insuline n'entraîne pas davantage d'épisodes d'hypoglycémie.

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

Le coût mensuel d'un traitement avec une dose quotidienne de 5 mg ou 10 mg de dapagliflozine est de 74 \$. Ce coût est inférieur à celui de la canagliflozine (79 \$) et à celui de la sitagliptine (79 \$), mais il est plus élevé que celui des autres inhibiteurs de la DPP-4, qui varie de 63 \$ à 69 \$. À titre informatif, le coût mensuel de la dapagliflozine est nettement plus élevé que celui de la metformine ou des sulfonilurées, qui varie de 5 \$ à 23 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude non publiée est évaluée. Elle estime les ratios coût-utilité différentiels de la dapagliflozine 10 mg comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4 en association avec la metformine, en association avec une sulfonilurée et en association avec l'insuline chez des adultes atteints de diabète de type 2. Notons qu'une comparaison avec une sulfonilurée en association avec la metformine a également été étudiée. Toutefois, comme la dapagliflozine en association avec la metformine sera utilisée seulement lorsqu'une sulfonilurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace, cette dernière option ne constitue pas un comparateur adéquat et n'est pas retenue par l'INESSS. Cette analyse :

- se base sur un modèle de microsimulation, le *Cardiff Diabetes Model*. Les paramètres pris en compte incluent l'HbA_{1c}, la tension artérielle systolique, le poids ainsi que les valeurs des lipides. Le modèle tient aussi compte de la survenue des effets indésirables suivants : hypoglycémies, infections urinaires (hautes et basses) et mycoses génitales;
- porte sur un horizon temporel de 40 ans;
- intègre les données d'efficacité et d'innocuité qui proviennent principalement de trois méta-analyses en réseau, soit une pour chaque indication de paiement étudiée;
- considère les pertes d'utilité associées aux complications macrovasculaires et microvasculaires, aux effets indésirables ainsi qu'aux variations de poids;
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés les coûts directs, notamment ceux des traitements associés au diabète ainsi que ceux liés à la prise en charge des effets indésirables. Le coût des complications macrovasculaires et microvasculaires est aussi incorporé.

Notons que la comparaison de l'association dapagliflozine/sulfonilurée avec celle inhibiteur de la DPP-4/sulfonilurée n'est pas retenue, car l'INESSS n'a pas reconnue la valeur thérapeutique de la dapagliflozine combinée avec une sulfonilurée.

La comparaison de l'efficacité et de l'innocuité de la dapagliflozine avec celles des inhibiteurs de la DPP-4 en association avec l'insuline, effectuée dans la méta-analyse non publiée, n'est pas retenue, car aucun de ces inhibiteurs n'a cette indication de paiement. Il en découle que les conclusions de l'analyse pharmacoéconomique portant sur cette comparaison ne peuvent être

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

considérées. Ainsi, l'INESSS a demandé au fabricant une analyse qui compare la dapagliflozine en association avec l'insuline à cette dernière employée seule en utilisant les données de l'étude de Wilding. Cette analyse a été effectuée avec la dose de 10 mg et les résultats à 48 semaines.

Ratios coût-utilité différentiels de la dapagliflozine 10 mg par rapport aux inhibiteurs de la DPP-4 selon une perspective d'un ministère de la santé et sur un horizon temporel de 40 ans

	Fabricant	INESSS
DAPAGLIFLOZINE 10 MG/METFORMINE COMPARATIVEMENT À UN INHIBITEUR DE LA DPP-4/METFORMINE		
Coût différentiel total moyen (par patient)	■ \$	274,99 \$
QALY différentiel moyen gagné (par patient)	■	0,02
Ratio coût-utilité différentiel	■ \$/QALY gagné	13 763 \$/QALY gagné
Analyses de sensibilité déterministes	De ■ \$/QALY gagné à ■ \$/QALY gagné	n.d.
Analyses de sensibilité probabilistes	La probabilité est de ■ % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné.	n.d.
DAPAGLIFLOZINE 10 MG/INSULINE COMPARATIVEMENT À L'INSULINE SEULE		
Coût différentiel total moyen (par patient)	■ \$	11 364 \$
QALY différentiel moyen gagné (par patient)	■	0,03
Ratio coût-utilité différentiel	■ \$/QALY gagné	369 707 \$/QALY gagné
Analyses de sensibilité déterministes	De ■ \$/QALY gagné à ■ \$/QALY	n.d.
Analyses de sensibilité probabilistes	La probabilité est de ■ % que le ratio soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.	n.d.

n.d. Résultat non disponible

Une analyse coût-utilité est jugée adéquate, puisque l'INESSS reconnaît que l'association dapagliflozine 10 mg/metformine entraîne, par rapport à un inhibiteur de la DPP-4 associé à de la metformine, une diminution du poids qui pourrait ultimement réduire le risque de complications. En comparaison avec l'insuline seule, l'INESSS est d'avis que l'association dapagliflozine 10 mg/insuline engendre une perte de poids significative et un meilleur contrôle glycémique. Ces différences se traduisent par un gain d'utilité et un gain de survie selon les équations qui sous-tendent le *Cardiff Diabetes Model*. Notons que ce modèle de microsimulation a été validé par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2013). Par contre, il présente plusieurs limites et les principales sont les suivantes :

- Le modèle fait intervenir un très grand nombre de paramètres cliniques et les interactions entre chacun des paramètres ne sont pas clairement documentées.
- La durée des effets bénéfiques sur le poids est inconnue. Toutefois, il a été supposé que cet effet est temporaire et que les sujets reviendront au poids qu'ils auraient eu avant l'usage de la dapagliflozine ou des inhibiteurs de la DPP-4. Par contre, chez les sujets qui prennent de l'insuline seule, le gain de poids observé dans l'étude de Wilding se maintient

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 quarante ans, ce qui génèrent un avantage pour la dapagliflozine sur cet horizon temporel.

- Le modèle ne considère pas la dose de 5 mg de dapagliflozine. Toutefois, les experts consultés estiment qu'en raison de la progression de la maladie, la majorité des patients auront recours à la dose la plus élevée, soit celle de 10 mg.
- Les équations de risques de complications ou de décès sont établies à partir des données de grandes cohortes telles que celle de la *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) qui ne reflètent pas nécessairement les risques actuels pour la population québécoise.

À la suite de son analyse, l'INESSS a effectué les modifications qui suivent :

- Pour le traitement d'appoint à la metformine ou à l'insuline, le décrétement d'utilité pour le gain de poids et l'incrément d'utilité pour la perte de poids provenant de l'étude de Bagust (2005) ont plutôt été utilisés. Le décrétement d'utilité associé au gain de poids employé initialement est élevé selon l'INESSS et avoisine celui associé à certaines complications macrovasculaires et microvasculaires.
- Pour le traitement d'appoint à la metformine, le coût moyen pondéré des quatre inhibiteurs de la DPP-4 qui ont cette indication de paiement a été calculé à l'aide des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} avril 2014 au 31 mars 2015. Il est estimé à 2,41 \$ quotidiennement ou 72,30 \$ mensuellement.

Association avec la metformine : Malgré ces changements, le ratio coût-utilité différentiel entre la dapagliflozine et les inhibiteurs de la DPP-4, tous associés avec de la metformine, demeure favorable (13 763 \$/QALY gagné). Ainsi, la dapagliflozine satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique lorsqu'elle est utilisée en association avec la metformine lorsqu'une sulfonurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace.

Association avec l'insuline : Pour la comparaison de l'association dapagliflozine/insuline avec l'insuline seule, l'effet du changement du décrétement et de l'incrément d'utilité, associé respectivement au gain et à la perte de poids, sur la valeur du ratio est important. Cette valeur atteint un niveau jugé non acceptable par l'INESSS (369 707 \$/QALY gagné). Il en découle que la dapagliflozine ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique lorsqu'elle est utilisée en association avec l'insuline.

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

Le diabète de type 2 diminue l'espérance de vie de 5 ans à 10 ans. Près de 80 % des Canadiens qui en sont atteints décèdent d'une crise cardiaque ou d'un accident vasculaire cérébral. De plus, la majorité des Canadiens atteints de diabète souffrent de surpoids ou d'obésité (Agence de la santé publique du Canada 2011). Le surpoids et l'obésité sont associés à une moins bonne maîtrise de la glycémie, de l'hypertension et des lipides, augmentant ainsi la morbidité liée au diabète (Anderson 2003). Ainsi, un meilleur contrôle glycémique associé à une réduction du poids et de la tension artérielle systolique pourrait contribuer à diminuer la morbidité liée à cette 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).

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire basée sur une approche épidémiologique. La population visée est constituée de diabétiques de type 2 couverts par la RAMQ chez qui la dapagliflozine serait utilisée :

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

Le fabricant suppose que les parts de marché de la dapagliflozine seraient de █ %, █ % et de █ % pour les trois prochaines années. Elles proviendraient principalement des █ des antidiabétiques, excluant la metformine et l'insuline, n'est prévue.

Impact budgétaire net de l'ajout de Forxiga^{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, coûts les plus faibles			█ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			█ \$
INESSS ^b	RAMQ	50 317 \$	55 048 \$	105 727 \$	211 092 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées			-69 690 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			394 864 \$

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

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

Les prévisions de l'INESSS, qui reposent sur l'historique des données de facturation à la RAMQ et d'autres hypothèses, diffèrent grandement de celles du fabricant. Les hypothèses modifiées sont les suivantes :

- Les scénarios concernant l'association de la dapagliflozine avec une sulfonilurée, ainsi que l'association de la dapagliflozine avec l'insuline ne sont pas retenus.
- Les parts de marché proviendraient des inhibiteurs de la DPP-4 et de la canagliflozine.
- Les parts de marché de chacun des inhibiteurs du SGLT-2 sont revues à la baisse.
- Une légèrement expansion du marché de la classe des inhibiteurs du SGLT-2 est considérée à la suite de l'inscription de la dapagliflozine.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 211 092 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription de la dapagliflozine pour l'indication de paiement en association avec la metformine lorsqu'une sulfonilurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace.

RECOMMANDATION

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

En association avec la metformine :

- La dapagliflozine améliore le contrôle glycémique et le poids comparativement au placebo.

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

- La dapagliflozine a un effet semblable à celui des inhibiteurs de la DPP-4 sur le contrôle glycémique. De plus, elle entraîne une réduction du poids par rapport à ce comparateur.
- La dapagliflozine est bien tolérée malgré un risque accru de mycoses génitales et d'infections urinaires comparativement au placebo.
- Le coût de traitement mensuel avec la dapagliflozine est inférieur à celui de la canagliflozine et à celui de la sitagliptine, mais il est plus élevé que celui des autres inhibiteurs de la DPP-4.
- La dapagliflozine est jugée une option efficiente lorsqu'elle est utilisée en association avec la metformine lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace.
- Des coûts additionnels de 211 092 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription de la dapagliflozine pour l'indication de paiement en association avec la metformine.

En association avec une sulfonylurée :

- La dapagliflozine améliore le contrôle glycémique et diminue le poids et la tension artérielle systolique comparativement au placebo.
- Les données présentées ne permettent pas la comparaison entre la dapagliflozine et un inhibiteur de la DPP-4 inscrit aux listes pour cette indication. Cette comparaison est jugée essentielle pour la reconnaissance de la valeur thérapeutique.

En association avec l'insuline :

- La dapagliflozine améliore le contrôle glycémique. Une réduction du poids et de la tension artérielle systolique est observée. De plus, les besoins en insuline n'ont pas augmenté avec l'association dapagliflozine/insuline contrairement à ce qui a été observé avec l'association placebo/insuline.
- La dapagliflozine, utilisée en association avec l'insuline, n'est pas coût-efficace comparativement à l'insuline seule.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Forxiga^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments pour le traitement en association avec la metformine. L'indication reconnue serait 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.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence de la santé publique du Canada.** Diabetes in Canada: Facts and Figures from a Public Health Perspective. 2011. 126p. Disponible à <http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/publications/diabetes-diabete/facts-figures-faits-chiffres-2011/pdf/facts-figures-faits-chiffres-eng.pdf>.
- **Anderson JW, Kendall CW, Jenkins DJ.** Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies. J Am Coll Nutr 2003;22(5):331-9.
- **Bagust A, Beale S,** Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. Health Econ 2005 ; 14(3) : 217-30.
- **Bailey C, Gross JL, Pieters A, et coll.** Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2010;375:2223-33.
- **Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D et coll.** Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. BMC Med 2013;11(43). www.biomedcentral.com/1741-7015/11/43.

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

- **Barnett AH, Orme ME, Fenici P, et coll.** Systematic Review and Network Meta-analysis to Compare Dapagliflozin with other Diabetes Medications in Combination with Metformin for Adults with Type 2 Diabetes. Intern Med [En ligne. Page publiée le 1 octobre 2014] DOI : 10. 4172/2165-8048.S6-006.
- **Del Prato S, Nauck M, Duran-Garcia S, et coll.** Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. Diabetes Obes Metab [En ligne. Page publiée le 4 mars 2015] DOI :10.1111/dom.12459
- **Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et coll.** Dapagliflozin Versus Glipizide as Add-on Therapy in patients With Type 2 Diabetes Who have Inadequate Glycemic Control With Metformin. Diabetes Care 2011;34:2015-22.
- **Nauck MA, Del Prato S, Duran-Garcia S, et coll.** Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. Diabetes, Obesity and Metabolism 2014;16 :1110-20.
- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. NICE technology appraisal guidance 288. Juin 2013. [En ligne. Page consultée le 22 juillet 2015]:www.nice.org.uk/guidance/TA288
- **Orme M, Fenici P, Duprat Lomon I et coll.** A systematic review and mixed-treatment comparison of dapagliflozin with existing anti-diabetes treatments for those with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by sulfonylurea monotherapy. Diabetology Metabolic Syndrome [En ligne. Page publiée le 11 juin 2014] DOI:10.1186/1758-5996-6-73.
- **Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, et coll.** Dapagliflozin Added to Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Sustains Glycemic Control and Weight Loss Over 48 Weeks: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo- Controlled Trial. Diabetes Therapy 2014;5:267-83.
- **Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, et coll.** Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes, Obes Metab 2011;13:928-38.
- **Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, et coll.** Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. Diabetes, Obes Metab 2014;16(124):124-36.
- **Wilding JP, Woo V, Soler NG et coll.** Long-Term Efficacy of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving High Doses of Insulin. Ann Intern Med 2012;156: 405-15.

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).

M-CAL CITRATE LIQUIDE^{MC} – Supplément de calcium

OCTOBRE 2015

Marque de commerce : M-Cal Citrate liquide

Dénomination commune : Calcium (citrate de)

Fabricant : Mantra Ph.

Forme : Solution orale

Teneur : 500 mg / 15 ml

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

M-Cal Citrate liquide^{MC} contient 500 mg de citrate de calcium par 15 ml sous forme de solution orale. Le calcium contribue au développement normal et à l'entretien des os et des dents. Sa consommation, lorsqu'elle s'accompagne d'un apport suffisant en vitamine D, d'une alimentation saine et de la pratique régulière d'une activité physique, peut réduire le risque d'ostéoporose. Différents sels de calcium, disponibles en capsule et en comprimé croquable ou non sont inscrits aux listes. Des solutions orales de calcium contenant 100 mg de gluconolactate de calcium par 5 ml (SoluCAL^{MC}, Nu-Cal Liquide^{MC} et M-Cal Solution^{MC}) sont actuellement inscrites à la section des médicaments d'exception des listes pour les personnes qui ne peuvent recevoir des comprimés. Il s'agit de la première évaluation de M-Cal Citrate liquide^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique du citrate de calcium en solution orale à une teneur de 500 mg lorsqu'il a évalué cette teneur en combinaison avec 1 000 UI de vitamine D (M-Cal Citrate Liquide D 1 000^{MC}). Lors de l'évaluation des solutions orales de gluconolactate de calcium il a aussi reconnu que, malgré quelques particularités distinctives, les divers sels de calcium sont similaires d'un point de vue thérapeutique. L'INESSS est donc d'avis que M-Cal Citrate liquide^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le coût de traitement mensuel avec M-Cal Citrate liquide^{MC}, administré à raison de 15 ml 2 fois par jour, est de 65 \$. Sur la base d'un apport quotidien équivalent à 1 000 mg de calcium, ce coût est légèrement inférieur à celui des autres solutions orales de gluconolactate calcium (66 \$). Ce coût est cependant plus élevé que celui des différents sels de calcium, disponibles en capsule et en comprimé croquable ou non.

Du point de vue pharmacoéconomique, selon l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité équivalentes entre M-Cal Citrate liquide^{MC}, M-Cal Citrate Liquide D 1 000^{MC} et SoluCAL^{MC}, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts. Il ressort de cette dernière que, pour un apport quotidien équivalent en calcium pour chacune des solutions orales, le coût de traitement mensuel avec M-Cal Citrate liquide^{MC} (32,50 \$) est moins élevé que celui de ses comparateurs (33,03 \$ à 34,50 \$).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <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'INESSS est d'avis que seules les solutions orales constituées exclusivement de calcium constituent les comparateurs adéquats; il s'agit de SoluCAL^{MC}, de Nu-Cal Liquide^{MC} et de M-Cal Solution^{MC}. Sur la base d'un apport quotidien de 1 000 mg de calcium, il adhère à la conclusion que M-Cal Citrate liquide^{MC} est moins coûteux que ses comparateurs et est ainsi d'avis qu'il satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Analyse d'impact budgétaire

Pour l'évaluation de l'impact budgétaire de l'inscription de M-Cal Citrate liquide^{MC}, le fabricant a présenté une analyse basée sur les ordonnances. Il est estimé que ■ %, ■ % et ■ % des parts de marché des solutions orales de calcium seraient détenues par le produit à l'étude au cours des trois premières années suivant son inscription. Ces parts proviendraient de ■.

Impact budgétaire net de l'inscription de M-Cal Citrate liquide^{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	-2 397 \$	-3 596 \$	-4 795 \$	-10 789 \$

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

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

L'INESSS est d'avis que le transfert des parts de marché proviendrait exclusivement des trois solutions orales de calcium. Selon les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1^{er} avril 2014 au 31 mars 2015, 6 349 personnes ont reçu ces solutions. En retenant les parts de marché estimées par le fabricant, il ressort que des économies d'environ 11 000 \$ pourraient être encourues sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de M-Cal Citrate liquide^{MC}.

RECOMMANDATION

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

- La valeur thérapeutique d'une solution orale de citrate de calcium combinant de la vitamine D a déjà été reconnue.
- Du point de vue thérapeutique, le citrate de calcium est semblable aux autres sels de calcium.
- Sur la base d'un apport quotidien équivalent de calcium, le coût de traitement mensuel de M-Cal Citrate liquide^{MC} est inférieur à celui des autres solutions orales de calcium.
- Des économies de près de 11 000 \$ sont attendues sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription du produit.

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

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

- ◆ pour les personnes qui ne peuvent recevoir des comprimés.

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).

OTEZLA^{MC} – Traitement du psoriasis en plaques

OCTOBRE 2015

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 d'inscription aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'apremilast est un inhibiteur à petite molécule de la phosphodiesterase 4 (PDE4) qui, par ricochet, fait augmenter la concentration d'AMPc 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 s'administre par voie orale. Doté d'un nouveau mécanisme d'action, il est indiqué « pour le traitement des patients adultes atteints de psoriasis en plaques de modéré à grave qui sont candidats à la photothérapie ou au traitement systémique ». Plusieurs médicaments systémiques figurent sur les listes de médicaments pour le traitement de cette maladie. Il y a d'abord les agents standards, soit l'acitrétine, la cyclosporine et le méthotrexate (MTX). Ensuite sont inscrits, à certaines conditions en cas d'atteinte grave, quatre agents biologiques : l'adalimumab (Humira^{MC}), l'étanercept (Enbrel^{MC}), l'infliximab (Remicade^{MC} et Inflectra^{MC}) et l'ustekinumab (Stelara^{MC}). Notons qu'un nouvel agent de ce genre, le sécukinumab (Cosentyx^{MC}), fait l'objet d'une recommandation dans les présents travaux pour traiter le psoriasis en plaques. Il s'agit de la première évaluation d'Otezla^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

En plus de l'étude ESTEEM 1 (Papp 2015), une affiche relative à celle-ci a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique, celle de Reich présentée en octobre 2013 à l'Annual Meeting of the European Academy of Dermatology and Venereology. De plus, une méta-analyse en réseau non publiée a été considérée.

L'étude ESTEEM 1 consiste en un essai multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé avec placebo. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'apremilast pour le traitement du psoriasis en plaques avec une atteinte modérée à grave. Au total, 844 adultes y ont participé et leur degré d'atteinte devait correspondre à un score à l'échelle *Psoriasis area and severity index* (PASI) supérieur ou égal à 12 et à 10 % ou plus de leur surface corporelle. De plus, le score à l'échelle d'évaluation globale statique du médecin (sPGA, *static Physician's Global Assessment*) devait être égal ou supérieur à 3, sur une échelle de 0 à 4, un score élevé signifiant une atteinte cutanée plus grave. En outre, les sujets devaient être admissibles à recevoir de la photothérapie ou un traitement systémique. L'étude ESTEEM 1 se décline en plusieurs parties de la façon suivante.

- La phase contrôlée (semaines 0 à 16) durant laquelle l'apremilast, à la posologie de 30 mg deux fois par jour, est comparé au placebo, tous deux administrés par voie orale.
- La phase de maintien (semaines 16 à 32) durant laquelle tous les sujets prennent l'apremilast.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 phase de retrait (semaines 32 à 52) durant laquelle les sujets prenant l'apremilast depuis le début et ayant atteint une réponse PASI75 (une amélioration d'au moins 75 % du score PASI) sont répartis pour en continuer la prise, ou la cesser pour recevoir un placebo. Si ces derniers perdent leur réponse, ils reprennent alors l'apremilast.
- La phase ouverte de prolongation (semaines 52 à 208).

Les principaux résultats de cette étude sont présentés dans le tableau qui suit.

Principaux résultats d'efficacité de l'apremilast pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave (Étude ESTEEM 1 - Papp 2015)

PHASE CONTRÔLÉE PAR PLACEBO (SEMAINES 0 À 16)			
Paramètre ^a	Apremilast (n = 562)	Placebo (n = 282)	Valeur p
Résultats à 16 semaines			
PASI75 ^b (LOCF) ^c	31,1 %	5,3 %	p < 0,0001
Réponse à l'échelle sPGA (LOCF) ^e	21,7 %	3,9 %	p < 0,0001
PASI90 ^b	9,8 %	0,4 %	n.d.
Variation moyenne du score au DLQI ^f par rapport à la valeur de base	(n = 556) -6,6	(n = 274) -2,1	p < 0,0001
PHASE DE MAINTIEN (SEMAINES 16 À 32)			
Paramètre ^a	Apremilast→Apremilast (n = 562)	Placebo→Apremilast (n = 282)	
PASI75 ^b (LOCF) (semaine 32)	≈25 %	≈25 %	
PHASE DE RETRAIT (SEMAINES 32 À 52) ^g			
Paramètre ^a	Apremilast→Apremilast →Apremilast (n = 77)	Apremilast→Apremilast →Placebo (n = 77)	
PASI75 (LOCF) (semaine 52)	61 %	n.d.	
Perte de réponse PASI75	n.d.	83,1 %	
PASI75 après rechute et reprise de l'apremilast (52 semaines)	s.o.	(n = 64) 70,3 %	

a À l'exception de la variation du score au DLQI, les résultats sont exprimés en proportion de patients.

b Le *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) est une échelle d'évaluation de la gravité des lésions et de la surface corporelle atteinte dont le score varie de 0 à 72. Les réponses PASI75 ou PASI90 correspondent respectivement à une amélioration d'au moins 75 % ou 90 % de ce score.

c Paramètre d'efficacité principal

d Le *static Physician's Global Assessment* est une évaluation globale de la gravité du psoriasis à un moment donné sur une échelle de 5 points. La réponse est définie par l'atteinte des scores 0 ou 1 signifiant, soit l'élimination complète des lésions, soit leur quasi-élimination. Les patients présentant un score de 1 devaient aussi voir leur score s'améliorer d'au moins 2 points par rapport à la valeur de base.

e Paramètre d'efficacité secondaire principal

f Le DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) est un questionnaire visant à évaluer la qualité de vie. Le score obtenu varie de 0 à 30, la valeur la plus élevée correspondant à une atteinte plus grave. Une variation d'au moins 5 points est jugée cliniquement significative.

g Les résultats concernent les sujets prenant l'apremilast depuis la semaine 0 et ayant obtenu une réponse PASI75 à la semaine 32 (n = 154) qui ont été réassignés à continuer l'apremilast ou à l'interrompre.

LOCF Analyse statistique des données manquantes fondée sur le report en aval de la dernière observation (*Last Observation Carried Forward*)

n.d. Résultat non disponible

s.o. Sans objet

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

Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique. Le double insu a notamment été maintenu pendant les 52 premières semaines. Globalement, son devis ressemble à celui des études récentes portant sur les agents biologiques comme traitement du psoriasis en plaques. Néanmoins, l'INESSS aurait apprécié qu'elle comporte un groupe traité avec l'un de ces agents, afin de comparer directement l'apremilast à ceux-ci. Les paramètres d'évaluation sont considérés comme pertinents. Par ailleurs, les analyses statistiques principales utilisent le report en aval de la dernière observation (*Last Observation Carried Forward*, LOCF) pour l'interprétation des données manquantes. Or, cette méthode n'est pas la plus conservatrice. Cependant, afin d'évaluer la robustesse des résultats, une analyse de sensibilité considérant les données manquantes comme une absence de réponse a été réalisée. Les résultats obtenus avec les deux approches sont cohérents et l'ampleur de l'effet est similaire. Ils indiquent que l'apremilast est plus efficace que le placebo pour obtenir une réponse PASI75, la normalisation et la quasi-normalisation de la peau. La proportion de personnes ayant atteint une réponse PASI90 à la semaine 16 (9,8 %) est faible, d'autant plus que, de l'avis d'experts, un tel objectif est de plus en plus recherché en pratique clinique, les médecins la visent davantage. Au regard des réponses PASI, l'ampleur de l'effet entre les groupes est, à première vue, plus faible que ce qui a été documenté dans les études concernant les agents biologiques. Cependant, il faut prendre en considération qu'une forte proportion des participants (≈ 30 %) avait déjà pris un agent biologique. À court terme, l'apremilast a amélioré la qualité de vie des patients de façon cliniquement significative par rapport à la valeur initiale du score au DLQI. Toutefois, la différence de cette variation entre les deux groupes n'est pas cliniquement significative.

Concernant le maintien de l'efficacité, environ 25 % des patients traités continuellement avec l'apremilast durant les 32 premières semaines de l'essai l'avaient cessé au cours de celles-ci, un pourcentage non négligeable. En outre, une certaine perte de la réponse PASI75 est survenue avec l'apremilast de la semaine 16 à la semaine 32. La phase de retrait de l'étude est d'intérêt, car elle permet notamment de vérifier si, après l'arrêt de l'apremilast, la reprise du médicament procure une bonne réponse en cas de rebond de la maladie. Ainsi, la perte de réponse a eu lieu selon un délai médian de 5,1 semaines, mais la reprise de l'apremilast a permis à 70,3 % des sujets visés d'atteindre à nouveau une réponse PASI75. Du point de vue clinique, les experts ont jugé ce constat important. Enfin, les résultats confirment que, parmi les 77 personnes recevant l'apremilast, 61 % ont maintenu leur réponse PASI75 jusqu'à la semaine 52. De plus, l'affiche de Reich révèle le maintien des bénéfices de l'apremilast sur la qualité de vie, et ce, à 32 semaines.

Innocuité

Au cours des 16 premières semaines de l'étude ESTEEM 1, la proportion de patients ayant éprouvé au moins un effet indésirable était plus élevée avec l'apremilast qu'avec le placebo (69,3 % contre 55,7 %). Par contre, aucune différence significative n'a été observée quant à la survenue d'effets indésirables graves (≈ 3 %). Parmi les effets indésirables rapportés, ceux dont la fréquence se distingue le plus en défaveur de l'apremilast, par rapport au placebo, sont notamment la diarrhée (18,8 % contre 7,1 %), les nausées (15,7 % contre 6,7 %) et les infections des voies respiratoires supérieures (10,2 % contre 7,4 %). Les deux premiers sont survenus principalement au cours des deux premières semaines de traitement avec l'apremilast (≈ 80 %); ils ont été responsables de son arrêt dans 3,1 % des cas. Cependant, ces effets se sont résorbés à l'intérieur d'un mois dans 60 % à 65 % des cas. Pendant la période d'exposition à l'apremilast allant jusqu'à 52 semaines, les résultats n'ont pas révélé de nouveaux effets indésirables, ni de différence marquante dans leur incidence ajustée en fonction du temps

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

d'exposition. Au cours de cette période, une perte de poids a été documentée sans conséquence clinique observable. Enfin, l'usage de l'apremilast n'a pas été associé à l'apparition d'affections malignes ou d'infections opportunistes graves. 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.

Méta-analyse en réseau

Le fabricant a fourni une méta-analyse en réseau non publiée afin de documenter son analyse pharmacoéconomique. Celle-ci nécessitait notamment les résultats d'efficacité contre placebo, de l'apremilast et des agents biologiques suivants, en monothérapie : l'adalimumab, l'étanercept, l'infliximab et l'ustekinumab, quant à l'atteinte de la réponse PASI75. La population ciblée est celle des adultes souffrant de psoriasis en plaques avec une atteinte modérée à grave, expérimentés ou non aux agents biologiques. Au total, la revue systématique a permis d'identifier 22 études à inclure dans la méta-analyse. L'analyse des données a été réalisée selon un modèle binominal au regard des réponses PASI75 et PASI90, aux semaines 12 et 16 et une approche bayésienne avec les modèles à effets aléatoire et fixe. Une analyse de sous-groupes en ciblant les patients n'ayant jamais été traités avec un agent biologique a aussi été effectuée à partir de 21 des 22 études répertoriées. L'appréciation de l'INESSS au regard de cette méta-analyse est la suivante :

- Les populations ciblées, les comparateurs et les paramètres d'évaluation sont bien définis et pertinents.
- La stratégie de recherche est détaillée et reproductible. Toutefois, l'INESSS a répertorié quelques études non incluses dans la méta-analyse qui étaient pertinentes.
- Le type d'analyse choisi par les auteurs est adéquat.
- La présentation détaillée des caractéristiques des études ainsi que l'évaluation de leur qualité sont bien faites.
- La méthode de sélection des études pour faire l'analyse de sous-groupes est appropriée à l'exception d'un des critères de sélection qui peut engendrer de l'imprécision dans les résultats. De fait, il est discutable de considérer les études sans stratification des résultats, dans lesquelles moins de 20 % des sujets avaient été traités avec un agent biologique, comme des études réalisées auprès d'une population qui n'y aurait jamais été exposée. Une analyse de sensibilité pour exclure ces études aurait permis de faire le point sur la variabilité des conclusions de l'analyse de sous-groupes.
- L'INESSS a calculé les valeurs I^2 et leur intervalle de confiance pour quantifier l'hétérogénéité relative aux comparaisons directes. Il appert qu'ils sont très larges, ce qui dénote une forte hétérogénéité.
- Des sources d'hétérogénéité clinique ou méthodologique susceptibles d'influencer les résultats ont été identifiées par les auteurs. Quelques-unes ont fait l'objet d'analyses jugées convenables et certaines d'entre elles ont fait varier les résultats.

Les résultats sont exprimés sous forme de rapports de cotes (*odds ratio*) pour exprimer les probabilités de chaque médicament et du placebo d'atteindre différentes réponses PASI. Ils indiquent notamment que la probabilité d'obtenir une réponse PASI75 avec l'apremilast est inférieure à celles des agents biologiques chez la population globale. En contrepartie, elle devient semblable à celles de l'adalimumab et de l'étanercept chez les patients naïfs à cette classe de médicaments. En tenant compte des forces et des faiblesses de la méta-analyse, l'INESSS estime que le positionnement de la performance de l'apremilast par rapport à celui

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

des agents biologiques et du placebo est réaliste, pour la population totale et le sous-groupe ciblé. C'est pourquoi l'INESSS retient les conclusions de la méta-analyse concernant notamment les résultats requis dans l'analyse pharmacoéconomique, bien que les valeurs numériques des résultats soient empreintes d'incertitude.

Besoin de santé

En plus de la photothérapie, les agents systémiques standards constituent présentement les traitements de base du psoriasis en plaques avec une atteinte modérée à grave. Toutefois, la durée de leur usage est limitée davantage par leur toxicité que par leur inefficacité (Yeung 2013). Citons notamment le risque accru de cancer de la peau avec la photothérapie, la tératogénicité de l'acitrétine et la toxicité hépatique ou rénale du MTX et de la cyclosporine, respectivement. L'arrivée des agents biologiques comme traitement de deuxième intention du psoriasis a constitué une avancée majeure. Toutefois, ceux-ci ont des propriétés immunosuppressives qui rendent leur utilisation risquée notamment chez les patients avec des antécédents de cancer ou de tuberculose. En outre, il est difficile de cesser la prise d'un tel médicament sans qu'il y ait réapparition ou aggravation des symptômes. Cet effet rend difficile l'évaluation de la gravité de la maladie en elle-même qui a pu s'atténuer dans le temps et requérir alors un traitement moins puissant. De surcroît, la reprise d'un traitement avec un agent biologique s'accompagne fréquemment d'une perte d'efficacité. Enfin, leur mode d'administration par voie parentérale ne convient pas à certains patients. De l'avis d'experts, le recours à un traitement non biologique par voie orale, pouvant être cessé et ensuite repris sans perte importante d'efficacité ou retardant l'usage des agents biologiques, constituerait un atout dans l'arsenal thérapeutique. Or, l'apremilast pourrait combler ce besoin. Bien que l'ampleur de son effet s'apparente à celle du MTX et semble inférieure à celle des agents biologiques, les experts estiment qu'un essai avec l'apremilast pourrait être pertinent avant d'envisager un traitement biologique, car il est plutôt rare qu'un cas requière d'emblée une intervention d'urgence avec un traitement puissant en présence d'un échec à un traitement de première intention.

En conclusion, l'apremilast est plus efficace que le placebo pour l'atteinte à court terme de la réponse PASI75, pour obtenir une disparition ou une quasi-disparition des lésions selon l'échelle sPGA. Les réponses PASI75 se maintiennent de la semaine 16 à la semaine 52 chez une certaine proportion de patients. De plus, l'apremilast améliore la qualité de vie de façon cliniquement significative par comparaison avec la valeur de base du score au DLQI. Cependant, il ne se distingue pas du placebo quant à ce paramètre. Enfin, 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. Pour toutes ces raisons, l'INESSS reconnaît sa valeur thérapeutique.

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

Le coût annuel de traitement avec l'apremilast, à la posologie de 30 mg deux fois jour, est de 13 800 \$. Il est supérieur à celui des traitements systémiques standards utilisés pour une atteinte de forme modérée à grave, tels l'acitrétine (1 062 \$ à 2 124 \$), la cyclosporine (5 190 \$ à 9 629 \$) et le MTX (111 \$ à 300 \$). Cependant, il est inférieur à celui des agents remboursés pour une atteinte grave, soit les agents biologiques tels l'adalimumab, l'étaanercept, l'infliximab et l'ustekinumab (17 248 \$ à 37 338 \$). À titre informatif, le coût de traitement avec le sécukinumab est de 23 175 \$ pour la première année et de 18 540 \$ pour les subséquentes.

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

Du point de vue pharmacoéconomique, l'INESSS a identifié deux scénarios. Dans le premier, l'apremilast serait administré chez une population dont le degré d'atteinte est modéré à grave; dans ce cas, les traitements systémiques standards (acitrétine, cyclosporine et MTX), associés ou non à la photothérapie, représentent les comparateurs de choix. Dans le second scénario, l'apremilast serait administré chez une population dont le degré d'atteinte est grave (scores PASI et au DLQI ≥ 15) et qui n'a pas répondu adéquatement à au moins deux traitements systémiques standards et à la photothérapie. Dans ce cas, les agents biologiques constituent les comparateurs valables.

Comparaison avec les agents systémiques standards

L'INESSS ne peut se prononcer sur l'efficacité de l'apremilast chez la population dont le degré d'atteinte est modéré à grave, car une comparaison avec les traitements systémiques standards, associés ou non à la photothérapie, n'a pas été effectuée dans une étude pharmacoéconomique.

Comparaison avec les agents biologiques

Le fabricant a soumis une analyse coût-utilité non publiée réalisée chez une population souffrant de psoriasis en plaques, avec une atteinte modérée à grave. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité de l'apremilast lorsqu'ajouté préalablement à une séquence de traitements constituée d'agents biologiques comparativement à la séquence seule. L'analyse présente les caractéristiques suivantes :

- un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie selon le traitement reçu : une séquence de traitements constituée, dans l'ordre, de l'étanercept, de l'adalimumab, de l'ustekinumab et des meilleurs soins de soutien, précédée ou non par l'apremilast;
- un horizon temporel de 10 ans;
- des données d'efficacité (PASI75) qui proviennent de la méta-analyse en réseau non publiée;
- des valeurs d'utilité spécifiques à quatre catégories de réponse PASI, obtenues par la conversion des résultats au DLQI à l'aide de l'*EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire 5L (EQ-5D)*;
- une perspective sociétale, dans laquelle sont considérés les coûts directs des traitements, des visites médicales et des tests de laboratoire, ainsi que les coûts indirects liés à la perte de productivité du patient.

Ratios coût-utilité différentiels de l'apremilast en ajout à une séquence de traitements par rapport à cette séquence seule pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave, selon la perspective sociétale (fabricant)

Apremilast en ajout à une séquence de traitements comparativement à une séquence seule, cette dernière étant constituée de :	QALY différentiel moyen par patient	Coût différentiel total moyen par patient	Ratio coût-utilité différentiel (\$/QALY gagné)
Étanercept, adalimumab, ustekinumab et meilleurs soins de soutien	0,07	-2 004 \$	Dominant ^a
Analyses de sensibilité			
Univariées	Dominant ^a à 20 226 \$/QALY gagné		
Probabilistes	La probabilité est de 92 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné.		

a Stratégie plus efficace et moins coûteuse que son comparateur

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

L'INESSS convient que l'apremilast constitue une option efficiente lorsqu'il est administré avant une séquence d'agents biologiques chez une population ayant un psoriasis modéré à grave. Toutefois, les agents biologiques actuellement remboursés n'ont pas l'indication de paiement pour le psoriasis en plaques dont l'atteinte est modérée à grave quand les scores à l'échelle PASI et au DLQI sont inférieurs à 15, car ils n'avaient pas été jugés efficaces. Donc, aux fins de comparaison de l'apremilast avec ces derniers, seules les données d'efficacité portant sur la population ayant une atteinte grave doivent être considérées. En raison de l'absence de telles données pour les agents comparateurs, des conclusions sur l'efficacité de l'apremilast ne peuvent être tirées à partir de cette analyse.

Dans ce contexte, l'INESSS a considéré d'autres indicateurs pharmacoéconomiques. Il ressort que, bien que le pourcentage de réponse soit inférieur avec l'apremilast, le coût de traitement chez les patients qui y répondent (13 800 \$ par année) est inférieur à celui qui aurait été encouru s'ils avaient plutôt reçu un agent biologique (17 248 \$ à 37 338 \$ par année). Chez les patients dont les scores à l'échelle PASI et au DLQI sont égaux ou supérieurs à 15, le retard de l'utilisation d'un premier agent biologique est ainsi associé à des économies. Sur cette base, l'INESSS est d'avis que l'apremilast satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement du psoriasis en plaques grave chez les patients qui répondent à l'indication de paiement des agents biologiques mais qui n'en ont jamais reçu.

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)

Outre les considérations avancées à la section traitant du besoin de santé, l'INESSS est particulièrement sensibles aux éléments qui suivent.

Le psoriasis est une maladie dont le fardeau ne se limite pas seulement aux symptômes physiques éprouvés par les patients. Il a des conséquences négatives sur leur qualité de vie notamment sur les composantes physique, psychologique, sociale et sexuelle ainsi que sur l'employabilité. Citons, entre autres, l'insomnie résultant de douleurs ou de démangeaisons, l'incapacité à se servir de ses mains ou de ses jambes, la stigmatisation, la dépression, le rejet, l'inhibition sociale, la diminution de l'estime de soi, le sentiment d'être peu attirant sexuellement, la peur de la réaction du partenaire, la gêne à son égard et la diminution des opportunités d'emploi où l'apparence est importante (Kimball 2005). Ces désagréments peuvent survenir même si l'atteinte n'est pas jugée grave. Selon Choi (2003), les répercussions du psoriasis sur la qualité de vie liée à la santé se sont révélées semblables à celles d'autres maladies chroniques, comme la dépression, les suites de l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque congestive et même certains cancers. En dépit de tout cela, plusieurs patients cessent les traitements systémiques standards non seulement en raison de leur inefficacité, mais principalement en raison d'effets indésirables (Yeung 2013). Dans ce dernier cas, l'apremilast serait une option valable, car il est bien toléré.

Analyse d'impact budgétaire

Pour l'évaluation de l'impact budgétaire de l'apremilast, le fabricant a fourni une analyse basée sur une approche épidémiologique ainsi que sur les demandes de remboursement. La prévalence du psoriasis est estimée à 2 sur 100 et il est anticipé que ■ % des patients auraient une maladie d'intensité modérée à grave. Au cours des trois premières années suivant son

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

inscription, l'apremilast détiendrait ■ %, ■ % et ■ % des parts de marché détenues par les traitements systémiques standards et biologiques, ce qui correspondrait au traitement de ■, ■ et ■ patients. Ces parts proviendraient de ■.

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

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées			■ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			■ \$
INESSS ^b	RAMQ	-569 353 \$	-1 570 878 \$	-1 915 854 \$	-4 056 085 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles			-1 822 476 \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées			-5 938 557 \$

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 et la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon l'INESSS, en raison de l'indication reconnue pour le paiement, la majorité des hypothèses retenues par le fabricant ne sont pas adéquates. Ainsi, les sujets ciblés dans la présente analyse d'impact budgétaire sont ceux n'ayant pas reçu d'agents biologiques, mais étant admissibles à ces derniers, c'est-à-dire avec un degré d'atteinte grave (scores à l'échelle PASI ≥ 15 et au DLQI ≥ 15). Cet élément a un effet majeur sur les estimations. De plus, les principaux éléments suivants ont été retenus.

- Données épidémiologiques : afin de circonscrire la population pouvant bénéficier de l'apremilast, les statistiques de facturation de la RAMQ ont été privilégiées. Il ressort de ces dernières que, pour la période allant du 1^{er} avril 2014 au 31 mars 2015, 222 personnes ont reçu leur premier agent biologique pour le psoriasis en plaques de forme grave, ce qui est inférieur aux estimations du fabricant.
- Provenance des parts de marché : les parts de marché de l'apremilast proviendraient des quatre agents biologiques inscrits sur les listes, d'une manière proportionnelle au marché de première intention détenu par chacun.
- Parts de marché de l'apremilast : il est estimé qu'elles atteindraient 60 % à la troisième année, ce qui est légèrement inférieur aux estimations du fabricant lorsque le marché considéré est seulement celui des agents biologiques.
- Durée de traitement : la durée moyenne retenue pour la détermination du coût des traitements provient de l'analyse pharmacoéconomique.
- Croissance du marché : une augmentation d'environ 15 % du nombre de patients traités est anticipée à la suite de l'inscription de l'apremilast, car il s'agit d'un agent oral non biologique.

Sur cette base, des économies d'environ 4 M\$ pourraient être observées sur le budget de la RAMQ. Ces estimations sont basées sur un nombre total de 518 patients qui recevraient le médicament au cours des trois 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).

RECOMMANDATION

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

- L'apremilast est plus efficace que le placebo pour l'atteinte à court terme de la réponse PASI75. Il en est de même pour obtenir une disparition ou une quasi-disparition des lésions selon l'échelle sPGA.
- La réponse PASI75 se maintient de la semaine 16 à la semaine 52 chez la majorité des patients ayant été traités continuellement avec l'apremilast.
- L'apremilast améliore la qualité de vie de façon cliniquement significative par comparaison avec la valeur de base du score au DLQI. Cependant, il ne se distingue pas du placebo à cet égard.
- L'apremilast est bien toléré, en tenant compte du fait que les effets indésirables les plus fréquents surviennent au tout début du traitement et disparaissent généralement rapidement.
- En raison de son mécanisme d'action différent, l'apremilast pourrait combler un besoin de santé auprès des patients ayant une atteinte modérée à grave de psoriasis qui ne répondent pas suffisamment aux traitements standards. Il pourrait aussi le faire auprès de ceux chez qui les traitements systémiques standards sont non tolérés.
- Compte tenu de l'absence d'une comparaison contre les traitements systémiques standards pour le psoriasis avec une atteinte modérée à grave et contre les agents biologiques spécifiquement pour le psoriasis grave, l'INESSS ne peut se prononcer sur l'efficacité de l'apremilast utilisé dans ces contextes.
- Sur la base d'une comparaison des coûts de traitement, il appert que l'administration de l'apremilast permettant de retarder l'utilisation d'un premier agent biologique est associée à des économies chez une population ayant une atteinte grave (scores à l'échelle PASI ≥ 15 et au DLQI ≥ 15).
- Des économies d'environ 4 M\$ sont attendues sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de l'apremilast.

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

- ♦ pour le traitement des personnes atteintes d'une forme grave de psoriasis en plaques chronique, avant d'avoir recours à un agent biologique inscrit sur les listes de médicaments pour soigner cette maladie :
 - en présence d'un score égal ou supérieur à 15 sur l'échelle de sévérité du psoriasis (PASI) ou de plaques importantes au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale;
et
 - en présence d'un score égal ou supérieur à 15 au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie (DLQI);
et
 - lorsqu'un traitement de photothérapie de 30 séances ou plus pendant 3 mois n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie, à moins que ce traitement soit contre-indiqué, ne soit pas toléré, ne soit pas accessible ou qu'un traitement de 12 séances ou plus pendant 1 mois n'ait pas procuré d'amélioration significative des lésions;
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).

- lorsqu'un traitement avec 2 agents de rémission, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, ces 2 agents doivent être :
 - le méthotrexate à la dose de 15 mg ou plus par semaine;
 - ou
 - la cyclosporine à la dose de 3 mg/kg ou plus par jour;
 - ou
 - l'acitrétine à la dose de 25 mg ou plus par jour.

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

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

- une amélioration d'au moins 75 % du score PASI;
- ou
- une amélioration d'au moins 50 % du score PASI et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI;
- ou
- une amélioration significative des lésions au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 6 mois.

Les autorisations pour l'apremilast sont données à raison d'un maximum de 30 mg 2 fois par jour.

Il est à noter que l'apremilast n'est pas autorisé s'il est administré en concomitance avec un traitement systémique standard ou biologique indiqués pour le traitement du psoriasis en plaques.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Choi J, Koo JY.** Quality of life issues in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(2 Suppl):S57-61.
- **Kimball AB, Jacobson C, Weiss S, et coll.** The psychosocial burden of psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2005;6(6):383-92.
- **Papp K, Reich K, Leonardi CL, et coll.** Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol* 2015;73(1):37-49.
- **Papp K, Reich K, Leonardi C, et coll.** Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in nail and scalp psoriasis: 52-week results from the ESTEEM 1 study. Affiche présentée au 22nd Annual Meeting of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Istanbul, Turquie, octobre 2013.
- **Reich K, Papp K, Leonardi CL, et coll.** Effect of apremilast on health-related quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results from the ESTEEM 1 study. Affiche présentée au 22nd Annual Meeting of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Istanbul, Turquie, octobre 2013.

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

- **Yeung H, Wan J, Van Voorhees AS, et coll.** Patient-reported reasons for the discontinuation of commonly used treatments for moderate to severe psoriasis. J Am Acad Dermatol 2013;68(1):64-72.

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).

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

INVOKANA^{MC} – Diabète de type 2

OCTOBRE 2015

Marque de commerce : Invokana

Dénomination commune : Canagliflozine

Fabricant : Janss. Inc

Forme : Comprimé

Teneurs : 100 mg et 300 mg

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

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. Elle est indiquée chez les adultes diabétiques de type 2, en monothérapie, en association avec la metformine ou une sulfonilurée, en association avec la metformine et une sulfonilurée ou la pioglitazone, ainsi qu'en association avec de l'insuline (avec ou sans metformine). Actuellement, la canagliflozine est inscrite aux listes en association avec la metformine lorsqu'une sulfonilurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace. Le fabricant demande que la canagliflozine soit inscrite pour les diabétiques de type 2, en monothérapie, lorsque la metformine et une sulfonilurée sont contre-indiquées ou non tolérées.

Plusieurs antidiabétiques oraux tels la metformine (Glucophage^{MC} et versions génériques), des sulfonilurées, ainsi que des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), (alogliptine (Nesina^{MC}), linagliptine (Trajenta^{MC}) et sitagliptine (Januvia^{MC})) sont inscrits sur les listes pour le traitement du diabète de type 2, dont certains en médicament d'exception, notamment en monothérapie. Il s'agit de la première évaluation d'Invokana^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique, l'étude de Stenlöf (2013) et sa prolongation (Stenlöf 2014) ainsi qu'une méta-analyse en réseau non publiée sont retenues.

L'essai de Stenlöf est une étude multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à double insu, qui compare l'efficacité et l'innocuité de la canagliflozine à la dose de 100 mg par jour à celles de la dose de 300 mg par jour ainsi qu'au placebo chez 584 personnes diabétiques de type 2. Près de la moitié des sujets recevaient au préalable un antidiabétique oral, qui a été cessé 8 semaines avant le début de l'étude. Les principaux résultats à 26 semaines, en intention de traitement modifiée, sont les suivants.

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

Principaux résultats de l'étude Stenlöf (2013) à 26 semaines

Paramètre d'évaluation	Canagliflozine 100 mg (n = 195)	Canagliflozine 300 mg (n = 197)	Placebo (n = 192)
OBJECTIF D'ÉVALUATION PRINCIPAL			
Hémoglobine glyquée (%) Différence ^a p/r valeur de base p/r placebo (IC95% ^b)	-0,77 -0,91 (-1,1 à -0,7)	-1,03 -1,16 (-1,3 à -1)	0,14
OBJECTIF D'ÉVALUATION SECONDAIRE			
Hémoglobine glyquée < 7 % (%) ^c p/r placebo (valeur p)	44,5 (p < 0,001)	62,4 (p < 0,001)	20,6
Poids (kg) Différence ^a p/r valeur de base p/r placebo (valeur p)	-2,5 -1,9 (p < 0,001)	-3,4 -2,9 (p < 0,001)	-0,5
TA ^d (mmHg) Différence ^a p/r valeur de base p/r placebo (IC 95% ^b)	-3,3 -3,7 (-5,9 à -1,6)	-5 -5,4 (-7,6 à -3,3)	0,4
Hypoglycémies légères ou modérées ^c	3,6 %	3 %	2,6 %

a Exprimée par la moyenne des moindres carrés

b Intervalle de confiance à 95 %

c Proportion de sujets

d Tension artérielle systolique

p/r par rapport à

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Les caractéristiques de base des patients sont détaillées, la répartition aléatoire et la validité externe de l'étude sont jugées adéquates. L'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) moyenne au départ était de 8 % alors que le poids moyen était de 87 kg. Les résultats démontrent que, jusqu'à 26 semaines, l'usage de la canagliflozine 100 mg et 300 mg en monothérapie permet d'améliorer le contrôle glycémique de façon cliniquement significative comparativement au placebo. De plus, on constate qu'elle entraîne une réduction de la tension artérielle systolique ainsi que du poids. Ces effets sont plus marqués avec la dose de 300 mg. Des modifications lipidiques sont constatées dont une augmentation du C-LDL, entre 2 % et 6 % selon la dose. Enfin, une légère augmentation de la créatinine sérique a été observée.

Quant aux effets indésirables observés avec le médicament à l'étude, la fréquence des mycoses génitales est importante. Elle est de 7 % et 9 % chez les femmes ainsi que de 3 % et 6 % chez les hommes qui reçoivent la canagliflozine 100 mg et 300 mg, respectivement. On note également une fréquence plus élevée de pollakiurie (3 %) et de polyurie (0 % à 3 %) dans les groupes ayant reçu la canagliflozine ainsi qu'un plus grand nombre d'infections urinaires (5 % à 7 %). Ces effets indésirables sont liés au mécanisme d'action de cette dernière qui provoque une diurèse osmotique. Toutefois, peu d'abandons au traitement sont liés à ces

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

effets. Finalement, le pourcentage d'épisodes d'hypoglycémie est semblable entre les groupes qui reçoivent la canagliflozine 100 mg et 300 mg et le placebo. Aucun épisode d'hypoglycémie grave n'a été signalé.

La publication de Stenlöf 2014 rapporte les données de prolongation à 52 semaines de l'étude de Stenlöf (2013). Parmi les sujets ayant terminé la première phase de l'étude de Stenlöf (2013), 495 sujets intègrent cette phase de prolongation d'une durée supplémentaire de 26 semaines. Il s'agit de personnes qui n'ont pas utilisé de médicament de secours. Les résultats démontrent que l'effet de la canagliflozine sur le contrôle glycémique (-0,81% et -1,11%) ainsi que sur la diminution de la tension artérielle systolique (-1,4 mmHg et -3,9 mmHg) et du poids (-2,8 kg et -3,9 kg) se maintient jusqu'à 52 semaines. Quant aux effets indésirables, l'incidence des mycoses génitales légères ou modérées ainsi que les infections urinaires ont légèrement augmenté entre la 26^e semaine et la 52^e semaine.

Efficacité relative aux inhibiteurs de la DPP-4

Une méta-analyse en réseau non publiée compare l'efficacité et l'innocuité de la canagliflozine 100 mg et 300 mg à celles de l'alogliptine 25 mg, de la linagliptine 5 mg et de la sitagliptine 100 mg, en monothérapie. Les données pour cette comparaison proviennent d'études contrôlées à répartition aléatoire dont la durée est d'environ 26 semaines. Le comparateur commun est le placebo. La comparaison avec la sitagliptine est celle qui est privilégiée puisque cet inhibiteur de la DPP-4 est le plus prescrit au Québec. Les principaux résultats sont :

- La canagliflozine 100 mg et 300 mg diminue l'HbA_{1c}, par rapport à la sitagliptine, de ■ % (IC95 % : ■ % à ■ %) et de ■ % (IC95 % : ■ % à ■ %), respectivement.
- La canagliflozine 100 mg et 300 mg diminue la tension artérielle systolique, par rapport à la sitagliptine, de ■ mmHg (IC95 % : ■ à ■) et de ■ mmHg (IC95 % : ■ à ■), respectivement.
- La canagliflozine 100 mg et 300 mg diminue le poids, par rapport à la sitagliptine, de ■ kg (IC95 % : ■ à ■) et de ■ kg (IC95 % : ■ % à ■ %), respectivement.

La qualité méthodologique de cette méta-analyse en réseau est jugée adéquate. En effet, elle s'appuie sur une revue systématique pertinente quant à la recherche des essais cliniques, leur sélection et l'extraction des données. Les populations des études se ressemblent et les objectifs d'évaluation sont comparables. La méthode d'analyse préconisée est jugée adéquate. Selon les experts, les résultats démontrent que la canagliflozine, à la dose quotidienne de 100 mg et 300 mg, est d'efficacité semblable à la sitagliptine, en monothérapie, quant à la réduction de l'HbA_{1c}. La tension artérielle systolique et le poids sont diminués lorsque la canagliflozine aux doses de 100 mg et de 300 mg est comparée à la sitagliptine. Par ailleurs, la proportion de patients ayant eu au moins un épisode d'hypoglycémie est semblable entre les groupes.

Besoin de santé

En monothérapie, la canagliflozine représente une option de traitement supplémentaire lorsque la metformine et une sulfonurée ne peuvent être utilisées pour assurer le contrôle glycémique. Les données démontrent que la canagliflozine entraîne une réduction de la tension artérielle systolique et une perte de poids, sans causer d'hypoglycémie majeure. Sa prise unique quotidienne en facilite l'administration. Toutefois, 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 *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

En conclusion, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de la canagliflozine aux teneurs de 100 mg et 300 mg, en monothérapie, pour le traitement du diabète de type 2. Par rapport au placebo, les résultats jusqu'à 26 semaines démontrent que l'usage de la canagliflozine 100 mg et 300 mg, en monothérapie, permet d'améliorer le contrôle glycémique et de diminuer la tension artérielle systolique ainsi que le poids. Ces effets sont plus marqués avec la dose de 300 mg. Cet inhibiteur de la SGLT2 est bien toléré malgré un risque accru de mycoses génitales, d'infections urinaires basses, de pollakiurie et de polyurie. Sur la base des résultats d'une méta-analyse en réseau, l'INESSS est d'avis que la canagliflozine procure des bénéfices semblables à ceux de la sitagliptine 100 mg au regard du contrôle glycémique. De plus, elle induit une perte de poids et une baisse de la tension artérielle systolique par rapport à la sitagliptine jusqu'à 26 semaines.

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

Le coût mensuel d'un traitement avec une dose quotidienne de 100 mg ou 300 mg de canagliflozine est de 79 \$. Ce coût est équivalent à celui de la sitagliptine (79 \$), mais il est plus élevé que ceux de l'alogliptine et de la linagliptine, qui varient de 63 \$ à 68 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude non publiée est évaluée. Elle estime le ratio coût-utilité différentiel de la canagliflozine comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4, utilisés en monothérapie, chez des adultes atteints de diabète de type 2. Cette analyse :

- se base sur un modèle de microsimulation, l'*Economic and Health Outcomes Model of T2DM* (ECHO-T2DM). Les paramètres pris en compte incluent l'HbA_{1c}, la tension artérielle systolique, l'indice de masse corporelle (IMC) ainsi que les valeurs des lipides. Le modèle tient aussi compte de la survenue des effets indésirables suivants : hypoglycémies, infections urinaires (hautes et basses) et mycoses génitales;
- porte sur un horizon temporel de 40 ans;
- intègre les données d'efficacité et d'innocuité qui proviennent principalement d'une méta-analyse en réseau et de l'étude de Stenlöf à 26 semaines. Notons que l'efficacité de la sitagliptine est celle retenue pour la classe des inhibiteurs de la DPP-4, selon l'hypothèse que l'efficacité et l'innocuité des inhibiteurs de la DPP-4 sont semblables;
- considère les pertes d'utilité associées aux caractéristiques des patients, aux complications macrovasculaires et microvasculaires, aux effets indésirables ainsi qu'aux variations de poids;
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés les coûts directs, notamment ceux des traitements associés au diabète, à l'hypertension, à la dyslipidémie ainsi que ceux liés à la prise en charge d'effets indésirables. Le coût des complications macrovasculaires et microvasculaires est aussi incorporé.

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

Ratio coût-utilité différentiel de la canagliflozine par rapport aux inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 pour le traitement en monothérapie du diabète de type 2, selon la perspective d'un ministère de la santé

	Fabricant	INESSS
Coût différentiel total moyen (par patient)	■ \$	-1 426 \$
QALY différentiel moyen gagné (par patient)	■	0,076
Ratio coût-utilité différentiel	■	Dominant ^a
Analyses de sensibilité déterministes	■	n.d.

a Stratégie plus efficace et moins coûteuse que son comparateur

n.d. Non disponible

Une analyse coût-utilité constitue un devis adéquat, puisque l'INESSS reconnaît que la canagliflozine entraîne, par rapport à ses comparateurs, une diminution de la tension artérielle systolique et du poids. Aucun avantage en ce qui a trait au contrôle glycémique n'est accordé par l'INESSS à la canagliflozine. Le modèle ECHO-T2DM étudie l'effet de cette diminution sur la qualité de vie et la survie. Notons que ce modèle de microsimulation a été récemment reconnu valide par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2014). Par contre, il présente plusieurs limites, dont les principales sont les suivantes :

- Les résultats d'une méta-analyse en réseau à 26 semaines sont extrapolés sur un horizon temporel de 40 ans. L'INESSS se questionne sur la durée de l'effet bénéfique réel de la canagliflozine sur la tension artérielle à long terme.
- Le modèle fait intervenir un très grand nombre de paramètres cliniques et les interactions entre chacun ne sont pas clairement documentées.
- Les équations de risques de complications ou de décès sont établies à partir des données de grandes cohortes telles que celle de la *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) qui ne reflètent pas nécessairement les risques actuels pour la population québécoise.
- Le modèle ne tient pas compte de la polyurie et de la pollakiurie.

En somme, la canagliflozine est une option dominante lorsque comparée avec les inhibiteurs de la DPP-4 administrés en monothérapie chez les personnes qui ne peuvent utiliser la metformine et une sulfonurée. Ainsi, l'INESSS juge que la canagliflozine satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique lorsqu'elle est utilisée en monothérapie chez cette population.

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 maladie cardiovasculaire est la principale cause de décès chez les personnes atteintes de diabète de type 2 (Roglic 2005). De plus, l'enquête de 2009-2010 sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) a montré qu'environ 37 % des adultes canadiens atteints de diabète signalaient avoir au moins deux affections chroniques graves supplémentaires telles l'hypertension ou la cardiopathie et près de 48 % des diabétiques étaient obèses (Agence de la santé publique du Canada). Ainsi un meilleur contrôle glycémique associé à une réduction du poids et de la tension artérielle systolique pourrait contribuer à améliorer la santé des personnes atteintes de diabète de type 2.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 fabricant présente une analyse d'impact budgétaire basée sur l'historique des demandes de remboursement. La population visée est constituée de diabétiques de type 2 chez qui la canagliflozine est utilisée en monothérapie. Il suppose que la proportion de ces patients serait de ■ % sur l'ensemble des patients diabétiques. Les parts de marché prévues pour la canagliflozine en monothérapie seraient de ■ %, ■ % et ■ % pour les années 1 à 3, respectivement. La canagliflozine remplacerait principalement les ■

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

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

- Les parts de marché proviendraient uniquement des inhibiteurs de la DPP-4.
- Le nombre d'ordonnances d'inhibiteurs de la DPP-4 administrés en monothérapie est revu à la baisse.
- Les parts de marché prises par la canagliflozine seraient légèrement plus faibles.

- La canagliflozine en monothérapie améliore le contrôle glycémique de façon cliniquement significative par rapport au placebo sur une période de 52 semaines. De plus, elle entraîne une réduction de la tension artérielle systolique ainsi que du poids. Ces effets sont plus marqués avec la dose de 300 mg.
- Les mycoses génitales sont l'effet indésirable le plus fréquent. L'incidence d'épisodes d'hypoglycémie légère ou modérée est semblable entre les groupes recevant la canagliflozine ou le placebo.
- En monothérapie, la canagliflozine procure des bénéfices semblables à ceux de la sitagliptine 100 mg au regard du contrôle glycémique. De plus, elle induit une baisse de la tension artérielle systolique et du poids par rapport à la sitagliptine jusqu'à 26 semaines.

65

- Le coût de traitement mensuel avec la canagliflozine est semblable à celui de la sitagliptine, mais supérieur à celui des autres inhibiteurs de la DPP-4.
- Du point de vue pharmacoéconomique, la canagliflozine est une option qui est plus efficace et moins coûteuse que les inhibiteurs de la DPP-4.
- Des coûts additionnels de 2 204 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'ajout d'une indication de paiement à la *Liste de médicaments* pour le traitement en monothérapie du diabète de type 2

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue pour le traitement du diabète de type 2 à Invokana^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. L'indication reconnue serait la suivante :

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence de la santé publique du Canada.** Diabetes in Canada: Facts and Figures from a Public Health Perspective. 2011. 126p. [En ligne. Page consultée le 1 mai 2015] www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/publications/diabetes-diabete/facts-figures-faits-chiffres-2011/pdf/facts-figures-faits-chiffres-eng.pdf.
- **Canadian Diabetes Association (CDA).** Clinical Practice Guidelines for Diabetes. Can J Diabetes 2013;37(suppl1):S1-S212.
- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. NICE technology appraisal guidance 315. Juin 2014. [En ligne. Page consultée le 22 juillet 2015]: www.nice.org.uk/guidance/ta315
- **Roglić G, Unwin N, Bennett PH, et coll.** The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. Diabetes Care 2005;28:2130-5.
- **Statistique Canada.** Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes-composante annuelle (ESCC). Publié le 15 juin 2010. [En ligne. Page consultée le 1 mai 2015] www23.statcan.gc.ca/imdb/p2SV_f.pl?Function=getSurvey&SurvId=50653&InstalId=67251&SDDS=3226
- **Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, et coll.** Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. Diabetes Obes Metab 2013;15(4):372-82.
- **Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, et coll.** Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: findings from the 52-week CANTATA-M study. Curr Med Res Opin 2014;30(2):163-75.

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 AVIS DE REFUS

3.1 RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS – VALEUR THÉRAPEUTIQUE

LODALIS^{MC} – Hypercholestérolémie

OCTOBRE 2015

Marque de commerce : Lodalis

Dénomination commune : Colésévélam (chlorhydrate de)

Fabricant : Valeant

Forme : Poudre pour suspension orale

Teneur : 3,75 g/sachet

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le colésévélam est maintenant disponible sous forme de sachet contenant de la poudre pour suspension orale. C'est un chélateur (résine) des acides biliaires dans le tractus intestinal, utilisé comme hypocholestérolémiant. Il est indiqué « comme traitement d'appoint au régime alimentaire et aux modifications du mode de vie lorsque ces dernières mesures ne suffisent pas à réduire le taux de cholestérol sanguin chez les patients atteints d'hypercholestérolémie de type IIa (selon la classification de Friedrickson) dont l'état n'est pas adéquatement maîtrisé par un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statines) utilisé seul ou chez les patients intolérants aux statines ». Le colésévélam sous forme de comprimé (Lodalis^{MC}) est déjà inscrit sur les listes de médicaments. Deux autres agents séquestrants des acides biliaires, la cholestyramine (Olestyr^{MC}) et le colestipol (Colestid^{MC}), en comprimés ou en poudre orale, y figurent également. Il s'agit de la première évaluation des sachets de Lodalis^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

À partir des études d'Insull (2001), de Davidson (2001), de Hunninghake (2001), de Knapp (2001) et de Huijgen (2010), l'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique d'un traitement avec les comprimés de colésévélam, seuls ou en association avec une statine, pour réduire la concentration sanguine de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL). De plus, chez certaines personnes, dont celles atteintes d'hypercholestérolémie familiale, l'ajout de colésévélam à un traitement associant une statine et l'ézétimibe permet une diminution supplémentaire de la concentration sanguine de C-LDL.

Aux fins de l'évaluation de la valeur thérapeutique de la poudre pour suspension orale de colésévélam, l'INESSS a retenu une étude *in vitro* non publiée. De plus, l'étude de Hanus (2006), répertoriée par l'INESSS, a été considérée.

Il importe de souligner que, compte tenu du fait que le colésévélam produit son effet par une action locale dans le tractus gastro-intestinal sans être absorbé, les études pharmacocinétiques *in vivo* usuelles sont inappropriées pour comparer ses deux formes pharmaceutiques. Santé Canada n'a pas encore élaboré de guide concernant les modalités requises pour démontrer

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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'équivalence thérapeutique en de tels cas. Cependant, la Food and Drug Administration (FDA) l'a fait pour la cholestyramine et pour le colésévélam. Le fabricant s'est basé sur la version de 1998, et non celle de 2013, du guide émis pour la cholestyramine intitulé *Cholestyramine Powder In Vitro Bioequivalence*, en raison du moment de sa soumission à cet organisme et du fait que le guide sur le colésévélam n'était pas encore conçu. Notons que la dernière version du guide relatif à ce dernier (2013) se différencie de celui de la cholestyramine (1998) par la nécessité de répéter les expériences 12 fois au lieu de 6 et d'évaluer l'influence de la dilution du colésévélam dans différents breuvages sur ses propriétés séquestrantes. Les devis et les paramètres d'évaluation exigés sont intégrés dans l'analyse ci-dessous.

L'étude *in vitro* a donc pour but de comparer les propriétés séquestrantes de la poudre pour suspension orale de colésévélam à celles des comprimés de la même substance, à doses équivalentes. Elle se décline en deux volets. Le premier consiste en l'étude de liaison à l'équilibre, avec et sans prétraitement à l'acide, l'établissement d'une équivalence thérapeutique entre les formulations reposant toutefois essentiellement sur les expériences sans prétraitement. Le second est une étude de cinétique de liaison sans prétraitement à l'acide utilisée pour appuyer l'étude pivot de liaison à l'équilibre.

L'étude de liaison mesure la capacité de liaison spécifique du colésévélam, à partir des comprimés ou de la poudre, à trois acides biliaires, en l'occurrence l'acide glycocholique, l'acide glycochenodésoxycholique et l'acide taurodésoxycholique. Une quantité de 80 mg de colésévélam a été ajoutée à des solutions de chacun de ces acides à différentes concentrations. Chaque expérience devait être répétée six fois. L'étude de liaison avec prétraitement à l'acide a été réalisée de la même façon, à la différence que le colésévélam a d'abord été mis en suspension pendant une heure dans une solution d'acide chlorhydrique pour mimer le passage du médicament dans l'estomac. Enfin, la capacité maximale de liaison des acides biliaires au colésévélam, à l'état d'équilibre, est calculée selon le modèle d'adsorption de Langmuir qui permet de calculer deux constantes, en vue de comparer celles de la poudre à celles des comprimés : la constante d'affinité k_1 reflète la facilité avec laquelle les acides biliaires se lient au colésévélam et la constante de capacité de liaison k_2 exprime l'importance de la quantité d'acides qu'il est capable de séquestrer. C'est sur la comparaison des constantes k_2 que repose la démonstration de l'équivalence thérapeutique; un intervalle de confiance à 90 % compris entre 80 % et 120 % de la constante k_2 , pour le total des acides biliaires, confirme cette équivalence. De plus, aux fins de la comparaison des constantes k_1 des deux formulations, celles-ci doivent également être calculées pour le total des acides biliaires.

L'étude de cinétique de liaison consiste à ajouter chacune des formulations de colésévélam à des solutions contenant les trois acides biliaires précités, à des concentrations de 0,3 mM et de 3 mM, afin de comparer sous forme de ratio la quantité d'acides biliaires séquestrés en fonction du temps à huit moments différents avec chaque forme pharmaceutique. Chaque expérience devait être répétée six fois.

À la lumière de l'analyse des résultats des deux volets de l'étude *in vitro* (études de liaison à l'équilibre et de cinétique de liaison), les auteurs ont conclu à l'équivalence thérapeutique des deux formulations de colésévélam.

L'INESSS reconnaît le bien-fondé du recours aux types d'études *in vitro* recommandées par la FDA et effectuées pour démontrer l'équivalence thérapeutique des deux formulations de colésévélam. Cependant, il déplore l'absence de certains résultats essentiels dans l'information

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

fournie, de même que certaines faiblesses méthodologiques en lien notamment avec les calculs des constantes k_1 et k_2 pour être conforme aux récentes exigences de la FDA, entre autres :

- Les constantes ont été calculées pour chacun des acides biliaires. La somme des constantes k_2 obtenues avec chacune des formes pharmaceutiques a servi à déterminer leur équivalence, au lieu de calculer une seule constante k_2 en regroupant les données brutes de l'ensemble des acides biliaires, et ce, pour chacune des formes. La même méthode a été utilisée pour la constante k_1 . Il s'agit là d'une faille méthodologique significative.
- Aucune analyse statistique n'est présentée pour les expériences avec prétraitement à l'acide exigées par la FDA.
- Les résultats de l'étude de cinétique de liaison n'ont pas été présentés pour l'ensemble des acides biliaires. De plus, les expériences n'ont été répétées qu'à cinq reprises au lieu des six exigées dans le guide de 1998.
- Le nombre de répétitions des expériences est insuffisant pour s'assurer d'une précision sur la moyenne et la variance, et d'une puissance statistique suffisante. Aussi, un nombre minimal de 12 serait requis pour procéder à une juste évaluation d'équivalence comme recommandé dans le guide américain de 2013.

Eu égard à ce qui précède, l'INESSS n'est pas en mesure de conclure à l'équivalence thérapeutique entre les comprimés et la poudre pour suspension orale de colésévélam.

L'étude de Hanus vise à évaluer les propriétés séquestrantes de la poudre pour suspension orale de colésévélam, selon qu'elle soit mélangée à de l'eau ou à d'autres liquides, tels les jus de raisin, d'orange et de tomate, le lait ou différentes boissons gazeuses. Ce type d'étude est exigé dans le guide américain de 2013 et son devis doit être semblable à celui de l'étude *in vitro* précitée. Les auteurs rapportent que les résultats indiquent qu'aucun liquide n'a affecté les propriétés séquestrantes du colésévélam, à l'exception du lait pour lequel aucune conclusion n'a pu être tirée. Or, tout comme dans l'étude précédente, les constantes k_1 et k_2 n'ont pas été calculées à partir des données brutes de l'ensemble des acides biliaires, mais plutôt pour chacun d'eux séparément. Encore ici, l'INESSS ne peut entériner les conclusions des auteurs en raison de cette lacune.

Besoin de santé

Il existe d'autres poudres séquestrantes des acides biliaires, inscrites sur les listes, indiquées pour le traitement de l'hypercholestérolémie, si bien que celle de colésévélam ne constitue pas une avancée thérapeutique majeure. Cependant, pour les personnes chez qui il peut être requis à cette fin, le régime posologique des comprimés peut être une source de désagrément. De fait, la monographie recommande la prise de six ou sept comprimés quotidiennement, en une ou deux prises. Au surplus, le volume des comprimés est important, de telle sorte que la déglutition peut en être affectée. Quant à la poudre de colésévélam, elle s'administre une fois par jour et la grande diversité de liquides dans laquelle elle peut être mise en suspension est susceptible d'en faciliter la prise chez certains patients. Ainsi, la disponibilité des deux formulations de colésévélam permettrait de choisir laquelle conviendrait le mieux, en tenant compte de facteurs comme la dose quotidienne, la présence de dysphagie, la fréquence des prises et les préférences personnelles.

À la lumière de la documentation examinée, l'INESSS est d'avis que la valeur thérapeutique de la poudre pour suspension orale de colésévélam n'est pas clairement 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).

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire les sachets de poudre pour suspension orale de Lodalis^{MC} sur les listes de médicaments, car ils ne satisfont pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'hypercholestérolémie.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Davidson MH, Toth P, Weiss S, et coll.** Low-dose combination therapy with colesvelam hydrochloride and lovastatin effectively decreases low-density lipoprotein cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia. Clin Cardiol 2001;24(6):467-74.
- **Food and Drug Administration.** Draft Guidance on Colesevelam Hydrochloride. Version révisée en juin 2013. [En ligne. Page consultée le 20 juillet 2015] www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm224204.pdf
- **Huijgen R, Abbink EJ, Bruckert E, et coll.** Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. Clin Ther 2010;32(4):615-25.
- **Hunninghake D, Insull W Jr, Toth P, et coll.** Coadministration of colesvelam hydrochloride with atorvastatin lowers LDL cholesterol additively. Atherosclerosis 2001;158(2):407-16.
- **Hanus M, Zhorov E.** Bile acid salt binding with colesvelam HCl is not affected by suspension in common beverages. J Pharm Sci 2006;95(12):2751-9.
- **Insull W Jr, Toth P, Mullican W, et coll.** Effectiveness of colesvelam hydrochloride in decreasing LDL cholesterol in patients with hypercholesterolemia: a 24-weeks randomized controlled trial. Mayo Clin Proc 2001;76(10):971-82.
- **Knapp HH, Schrott H, Ma P, et coll.** Efficacy and safety of combination simvastatin and colesvelam in patients with primary hypercholesterolemia. Am J Med 2001;110(5):352-60.

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

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

3.2 RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS

ASMANEX TWISTHALER^{MC} – Asthme (enfants)

OCTOBRE 2015

Marque de commerce : Asmanex Twisthaler

Dénomination commune : Mométasone (furoate de)

Fabricant : Merck

Forme : Poudre pour inhalation

Teneur : 100 mcg

Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Asmanex Twisthaler^{MC} est un dispositif permettant de libérer des doses de mométasone, un corticostéroïde ayant un effet anti-inflammatoire, sous forme de poudre sèche pour inhalation orale. À la teneur de 100 mcg, il est indiqué « pour le traitement prophylactique de l'asthme bronchique sensible aux corticostéroïdes chez les patients de 4 ans et plus ». D'autres corticostéroïdes pour inhalation orale, sous forme de poudre sèche ou d'aérosol, indiqués pour le traitement des enfants à partir de 4 ans ou de 6 ans, selon les cas, figurent sur les listes de médicaments, soit la béclo méthasone (Qvar^{MC}), le budésonide (Pulmicort Turbuhaler^{MC}), le cyclésone (Alvesco^{MC}) et la fluticasone (Flovent HFA^{MC} et Flovent Diskus^{MC}). De plus, les teneurs de 200 mcg et de 400 mcg d'Asmanex Twisthaler^{MC}, destinées à des patients de 12 ans ou plus, sont inscrites à la section régulière des listes de médicaments. Il s'agit de la première évaluation de la teneur de 100 mcg d'Asmanex Twisthaler^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées pour évaluer la valeur thérapeutique de la mométasone 100 mcg pour inhalation orale, l'INESSS a retenu les études de Berger (2006), de Meltzer (2007) et de Skoner (2011).

L'étude de Berger est un essai de 12 semaines, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé avec un placebo ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la mométasone chez des patients âgés de 4 ans à 11 ans. Il regroupe 296 enfants atteints d'asthme léger à modéré, tel que confirmé par des tests de la fonction respiratoire démontrant un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) compris entre 60 % et 90 % de la valeur prédite, ainsi qu'une amélioration minimale du VEMS de 12 % au test de réversibilité aux bronchodilatateurs. Ces enfants, qui reçoivent des corticostéroïdes inhalés depuis au moins 60 jours, sont répartis pour recevoir à partir du premier jour de l'étude, en remplacement de leur médicament habituel, l'un des traitements suivants : la mométasone 100 mcg une fois par jour le soir, la mométasone 100 mcg deux fois par jour ou un placebo. Le paramètre d'évaluation principal est le changement, en pourcentage, de la valeur prédite du VEMS après 12 semaines de traitement. Le VEMS est mesuré le matin, juste avant l'administration des traitements. Comparativement aux valeurs initiales, les principaux résultats à 12 semaines, sont les suivants :

- La valeur prédite du VEMS augmente de 4,73 % et de 5,52 % pour les groupes recevant la mométasone 100 mcg, une fois par jour le soir et deux fois par jour, respectivement,

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

alors qu'elle diminue de 1,77 % pour le groupe recevant le placebo. Par rapport au placebo, il s'agit d'une différence absolue de 8,3 % ($p = 0,002$) pour le groupe mométasone 100 mcg une fois le soir et de 8,8 % ($p \leq 0,001$) pour le groupe mométasone 100 mcg deux fois par jour. Il n'y a pas de différence significative entre les groupes recevant la mométasone.

- Le VEMS augmente de 0,09 l pour chaque groupe recevant la mométasone, tandis qu'il diminue de 0,04 l avec le placebo. Les différences d'efficacité entre chacun des groupes traités et le placebo sont statistiquement significatives ($p \leq 0,001$ dans les deux cas).
- La consommation d'agoniste β_2 à courte durée d'action (BACA) diminue dans les groupes recevant la mométasone tandis qu'elle augmente dans le groupe recevant le placebo. Comparativement au placebo, on observe une diminution de 0,7 inhalations par jour ($p = 0,006$) pour le groupe mométasone 100 mcg une fois le soir et de 0,8 inhalations par jour ($p = 0,003$) pour le groupe mométasone 100 mcg deux fois par jour.
- L'effet de la mométasone sur la qualité de vie a été mesuré de deux façons, d'une part avec le questionnaire sur la santé de l'enfant à l'usage des parents CHQ-PF28 (*28-item short Child Health Questionnaire-parent form*) et d'autre part avec un questionnaire spécifique à l'asthme (*Asthma-Specific Questionnaire*). Seule la comparaison entre la mométasone 100 mcg, une fois par jour le soir, et le placebo a fait l'objet d'une analyse statistique. On observe une amélioration des scores de qualité de vie dans certains domaines du CHQ-PF28 (dont l'indice sommaire physique) et du questionnaire spécifique à l'asthme (incapacité, symptômes diurnes et symptômes nocturnes).
- La proportion de patients n'ayant pas complété l'étude est de 19 %, 21 % et 32 %, respectivement, pour les groupes recevant la mométasone 100 mcg, une fois par jour le soir, la mométasone 100 mcg deux fois par jour, ou le placebo. Le pourcentage d'attrition en raison de l'échec du traitement est de 18 % pour le groupe placebo alors qu'il est de 9 % pour les groupes recevant la mométasone. La situation d'échec au traitement est notamment motivée par une détérioration significative de l'asthme ou par un épisode d'exacerbation.
- On ne rapporte, pour cette étude, qu'un seul cas de candidose orale et il s'agit d'un patient du groupe placebo.

La méthodologie de cette étude est jugée adéquate. L'ensemble des résultats démontre que la mométasone, à la posologie de 100 mcg une fois par jour le soir, telle que recommandée par la monographie, est plus efficace que le placebo pour contrôler la fonction respiratoire des enfants atteints d'asthme léger à modéré. Cette différence est jugée cliniquement significative, d'autant plus qu'elle est observée dans un contexte où la mométasone se substitue à un traitement stable avec d'autres corticostéroïdes inhalés. Les résultats indiquent non seulement que l'effet des traitements antérieurs est préservé, mais que la transition vers la mométasone s'accompagne de bénéfices supplémentaires. Cependant, l'utilisation deux fois par jour de la dose de 100 mcg n'a démontré aucun avantage par rapport à 100 mcg une fois par jour le soir, puisqu'il n'y a pas de différence d'efficacité entre les groupes traités.

Le devis de l'essai de Meltzer est semblable à celui de l'étude de Berger et il porte sur une population similaire. Les 290 enfants sélectionnés pour cette étude sont traités avec des corticostéroïdes inhalés depuis au moins 30 jours et sont répartis pour recevoir chaque matin à partir du premier jour de l'étude, en remplacement de leur médicament habituel, l'un des traitements suivants : mométasone 100 mcg, mométasone 200 mcg ou un placebo. Le paramètre d'évaluation principal est le changement, en pourcentage et après 12 semaines 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, de la valeur prédite du VEMS, mesuré en période de creux. Les principaux résultats sont les suivants :

- La valeur prédite du VEMS augmente de 5,74 % et de 5 % pour les groupes recevant la mométasone 100 mcg et 200 mcg, respectivement, alors qu'elle diminue de 1,84 % pour le groupe recevant le placebo. Dans les deux cas, l'effet de la mométasone se distingue de celui du placebo ($p \leq 0,01$).
- Le VEMS augmente de 0,09 l et de 0,11 l avec la mométasone 100 mcg et 200 mcg, respectivement, tandis qu'il diminue de 0,02 l avec le placebo. Les différences d'efficacité entre les groupes traités et le placebo sont statistiquement significatives ($p \leq 0,05$ pour la mométasone 100 mcg et $p \leq 0,01$ pour la mométasone 200 mcg).
- On observe une réduction de la consommation de BACA dans les groupes recevant la mométasone. Comparativement au placebo, cette réduction n'est significative que pour la dose de 100 mcg ($p \leq 0,05$). Cependant, l'effet de chacune des doses de mométasone est supérieur à celui du placebo au regard de la diminution du nombre de réveils nocturnes nécessitant l'utilisation d'un BACA ($p \leq 0,05$).
- La proportion de patients ayant terminé l'étude est de 84 %, 75 % et 61 %, respectivement, pour les groupes recevant la mométasone 100 mcg, la mométasone 200 mcg et le placebo. Le pourcentage d'attrition en raison de l'échec du traitement est de 27 % pour le groupe placebo alors qu'il est de 13 % et de 11 % avec la mométasone 100 mcg et 200 mcg, respectivement. La situation d'échec au traitement est notamment motivée par une détérioration significative de l'asthme ou par un épisode d'exacerbation.
- Deux cas de candidose orale sont rapportés dans le groupe recevant la mométasone 100 mcg et un seul cas dans chacun des autres groupes.

La méthodologie de cette étude est jugée adéquate, bien que son devis ne soit pas représentatif du mode d'administration recommandé par la monographie, à savoir que la dose de 100 mcg de mométasone devrait être prise le soir. Cependant, les résultats indiquent que la mométasone, à la posologie de 100 mcg une fois par jour, est plus efficace que le placebo pour contrôler la fonction respiratoire des enfants atteints d'asthme léger à modéré et que l'utilisation d'une dose 200 mcg n'apporte aucun bénéfice supplémentaire.

L'innocuité de la dose de 100 mcg chez de jeunes enfants est appuyée par les résultats de l'étude de Skoner, un essai multicentrique de 52 semaines contrôlé par placebo, à répartition aléatoire et à double-insu ayant pour objectif d'évaluer l'effet de trois doses de mométasone sur la vitesse de croissance et la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) d'enfants âgés de 4 ans à 9 ans. Il regroupe 187 enfants atteints d'asthme léger, n'utilisant pas de BACA sur une base régulière, dont le VEMS se situe à 75 % ou plus de la valeur prédite, dont la grandeur (entre le 5^e et le 95^e percentile) ainsi que la croissance sont jugées normales pour leur âge et qui n'ont pas encore atteint la puberté. Ces enfants sont répartis pour recevoir l'un des traitements suivants : la mométasone 100 mcg une fois par jour le matin, la mométasone 200 mcg une fois par jour le matin, la mométasone 100 mcg deux fois par jour ou un placebo. Le paramètre d'évaluation principal est la vitesse de croissance, définie comme la pente, ou la variation, obtenue selon un modèle de régression linéaire de la grandeur en fonction du temps et est calculée à partir des mesures de grandeur obtenues pendant les 52 semaines de traitement. La vitesse de croissance a aussi été calculée à l'aide d'une autre méthode, mais l'INESSS ne retient que les résultats obtenus avec la première méthode, prévue au protocole et qu'il juge plus pertinente. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats de l'étude de Skoner (2011)

	Mométasone 100 mcg DIE am (n = 48)	Mométasone 200 mcg DIE am (n = 50)	Mométasone 100 mcg BID (n = 44)	Placebo (n = 45)
AVANT LE TRAITEMENT				
Vitesse de croissance	5,59 cm/an	6,21 cm/an	6,14 cm/an	5,85 cm/an
À 52 SEMAINES				
Vitesse de croissance ^a p/r au placebo (valeur p)	6,42 cm/an -0,10 (0,76)	5,82 cm/an -0,70 (0,02)	5,88 cm/an -0,64 (0,10)	6,52 cm/an
<i>Marqueurs de l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien</i>				
Cortisol plasmatique ^{b,c}	13,2 %	6,4 %	13,5 %	10,4 %
Cortisol/créatinine urinaire ^{b,d}	-30,8 %	2,3 %	-30,0 %	-36,3 %
<i>Marqueurs du métabolisme osseux</i>				
Ostéocalcine sérique ^b	4,9 %	0,9 %	7,3 %	7,3 %
Télopeptide N urinaire ^b	11,9 %	41,6 %	-63,5 % ^e	77,0 %
APRÈS LE SUIVI DE 3 MOIS				
Vitesse de croissance ^a p/r au placebo (valeur p)	7,66 cm/an 0,75 (0,67)	4,50 cm/an -2,42 (0,05)	5,96 cm/an -0,95 (0,53)	6,91 cm/an

a Calculée selon le modèle *longitudinal random slope* (LRS) où la vitesse de croissance est définie comme la pente obtenue selon un modèle de régression linéaire de la grandeur en fonction du temps. L'imputation des données manquantes résulte de l'utilisation de ce modèle longitudinal qui emprunte l'information provenant des sujets du même groupe de traitement ayant terminé l'étude.

b Variation par rapport aux valeurs initiales.

c Concentration de cortisol plasmatique mesurée le matin (8 h).

d Mesures sur 12 heures des concentrations urinaires de cortisol ajustées pour la créatinine.

e Différence statistiquement significative comparativement à celle du groupe placebo et du groupe mométasone 200 mcg une fois par jour le matin.

am Le médicament est administré le matin.

BID Le médicament est administré deux fois par jour.

DIE Le médicament est administré une fois par jour.

Au début de l'étude, les concentrations moyennes de cortisol plasmatique de chaque groupe se situent dans les valeurs normales et le sont toujours après 52 semaines de traitement.

De façon générale, les résultats montrent que l'utilisation d'une dose quotidienne de 100 mcg de mométasone pendant un an n'a pas d'effet sur la vitesse de croissance des enfants de 4 ans à 9 ans et que ses effets systémiques, tant sur l'activité de l'axe HHS que sur le métabolisme osseux, sont négligeables. Cependant, on observe un ralentissement de la vitesse de croissance avec l'utilisation d'une dose quotidienne de 200 mcg et cette différence est statistiquement significative lorsqu'elle est prise en une seule dose. Toutefois, cette observation ne s'accompagne pas de changements significatifs sur les marqueurs de la fonction HHS indiquant que les évaluations de croissance sont plus représentatives de l'effet systémique des corticostéroïdes chez les enfants prépubères. Par ailleurs, les traitements semblent avoir été bien tolérés. La plupart des effets indésirables rapportés durant l'étude ont été jugés sans lien avec les médicaments à l'étude et sont représentatifs des problèmes de santé couramment associés à cette population.

La méthodologie de cette étude est jugée adéquate, bien qu'il ait été préférable que la dose de 100 mcg une fois par jour ait été administrée le soir, tel que recommandé. De plus, 52 enfants sur 187 (28 %) n'ont pas complété l'étude et la plupart des retraits ont eu lieu au début de l'étude, si bien que l'on ne dispose, pour ces sujets, que de quelques mesures de grandeur.

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

Cependant, l'utilisation d'un modèle longitudinal qui emprunte l'information provenant des sujets du même groupe de traitement ayant terminé l'étude permet d'attribuer les données manquantes. De façon générale, les résultats de cette étude montrent que l'utilisation de la mométasone, à la dose recommandée, est sécuritaire.

Besoin de santé

D'autres corticostéroïdes pour inhalation orale, sous forme de poudre sèche ou d'aérosol, indiqués pour le traitement des enfants à partir de 4 ans ou de 6 ans, selon les cas, figurent sur les listes de médicaments. L'ajout du dispositif pour inhalation orale de mométasone, à la teneur de 100 mcg, ne comblerait pas un besoin de santé, mais pourrait représenter une option thérapeutique supplémentaire.

En conclusion, les résultats d'études cliniques démontrent que l'utilisation d'une dose quotidienne de 100 mcg de mométasone permet de contrôler des symptômes de l'asthme chez des enfants de 4 ans à 11 ans. À cette dose, les effets systémiques associés à l'utilisation de corticostéroïdes inhalés sont négligeables et le médicament est bien toléré. En conséquence, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de la mométasone en inhalation orale à raison d'une inhalation de 100 mcg, une fois par jour le soir, chez les enfants de 4 ans ou plus atteints d'asthme léger ou modéré.

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

Le coût d'un dispositif Asmanex Twisthaler^{MC} contenant 30 doses de 100 mcg de mométasone est de █ \$. À la posologie indiquée pour des enfants de 4 ans à 11 ans, le coût d'un traitement mensuel à raison de 100 mcg par jour est de █ \$. Ce coût est supérieur à celui des autres corticostéroïdes inhalés utilisés aux doses recommandées pour cette même population. À titre informatif, le coût d'un dispositif Asmanex Twisthaler^{MC} 100 mcg est █ celui des dispositifs contenant 60 doses de 200 mcg ou 30 doses de 400 mcg. De fait, le coût par microgramme d'Asmanex Twisthaler^{MC} 100 mcg █ plus élevé que celui des autres dispositifs (0,0027 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée est soumise par le fabricant. Elle compare le coût du dispositif Asmanex Twisthaler^{MC} de 100 mcg à celui du dispositif de 200 mcg et de 400 mcg. Un coût moyen pondéré selon les données d'utilisation réelle de chacun des dispositifs est calculé. Cette analyse et ses résultats ne sont pas retenus puisque, notamment, les dispositifs comparés n'ont pas été jugés des comparateurs valables pour cette population.

Lors de l'évaluation d'Asmanex Twisthaler^{MC} 200 mcg et 400 mcg, l'INESSS avait reconnu que l'efficacité et l'innocuité de la mométasone étaient semblables à celles des autres corticostéroïdes inhalés pris à des doses correspondantes. Retenant cette hypothèse, l'INESSS a réalisé une analyse de minimisation des coûts comparant Asmanex Twisthaler^{MC} 100 mcg à l'ensemble des corticostéroïdes inhalés utilisés chez les enfants âgés de 4 ans à 11 ans. Cette analyse présente les caractéristiques suivantes :

- l'hypothèse d'une équivalence de l'efficacité et du profil d'innocuité de la mométasone par rapport aux corticostéroïdes inhalés inscrits aux listes de médicaments, à l'exception du budésonide pour nébulisation;
- un horizon temporel d'un jour;

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

- une comparaison des corticostéroïdes inhalés entre eux selon une correspondance théorique des doses faibles, modérées et élevées utilisées chez les enfants âgés de 4 à 11 ans, basée sur les recommandations de l'INESSS (2014) et du groupe Global Initiative for Asthma (2015);
- une perspective du régime public d'assurance médicaments où seuls les coûts directs en médicaments sont comparés.

Comparaison des coûts quotidiens des corticostéroïdes inhalés selon les niveaux de doses théoriques pour le traitement de l'asthme chez les enfants âgés de 4 ans à 11 ans (INESSS)

	Correspondance théorique des doses quotidiennes de corticostéroïdes inhalés et coûts associés ^{a,b,c}		
Corticostéroïde inhalé	Dose faible	Dose moyenne	Dose élevée
Mométasone Asmanex Twisthaler ^{MC}	110 mcg (100 mcg) ^d ■ \$	≥ 220 mcg - < 440 mcg (≥ 200 mcg - < 400 mcg) ^d ≥ 0,53 \$ à < 1,07 \$	≥ 400 mcg ^e 1,07 \$ à 2,13 \$
Béclométhasone Qvar ^{MC}	≤ 200 mcg ≤ 0,59 \$	201 mcg à 400 mcg 0,59 \$ - 1,17 \$	> 400 mcg > 1,17 \$
Budésonide Pulmicort Turbuhaler ^{MC}	≤ 400 mcg ≤ 0,63 \$	401 mcg à 800 mcg 0,63 \$ - 1,24 \$	> 800 mcg > 1,24 \$
Ciclésone Alvesco ^{MC}	≤ 200 mcg ≤ 0,74 \$	201 mcg à 400 mcg ^b 0,74 \$ - 1,21 \$	> 400 mcg ^f > 1,21 \$
Fluticasone Flovent HFA ^{MC} et Diskus ^{MC}	≤ 200 mcg ≤ 0,76 \$	201 mcg à 400 mcg 0,76 \$ - 1,51 \$	> 400 mcg ^f > 1,51 \$

a Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* de février 2015 ou le prix soumis par le fabricant. Ce coût n'inclut pas celui des services professionnels du pharmacien.

b Correspondance théorique des doses selon les recommandations de l'INESSS (2014).

c L'INESSS ne s'est pas prononcé sur la correspondance théorique des doses de la mométasone 100 mcg chez les enfants de 4 à 11 ans. Les recommandations du Global Initiative for Asthma 2015 sont retenues pour ce produit.

d Doses possibles avec les teneurs commercialisées au Canada

e Pour un maximum de 800 mcg par jour

f L'utilisation de doses quotidiennes de plus de 200 mcg/jour de béclométhasone, de plus de 200 mcg/jour de ciclésone et de plus de 400 mcg/jour de fluticasone n'est pas approuvée pour les enfants au Canada.

Il ressort de cette analyse que le coût quotidien d'Asmanex Twisthaler^{MC} 100 mcg est plus élevé que celui des autres corticostéroïdes inhalés pour le traitement de l'asthme chez les enfants âgés de 4 ans à 11 ans nécessitant une dose faible. Les doses quotidiennes moyennes à élevées peuvent être obtenues au moyen d'Asmanex Twisthaler^{MC} 200 mcg et d'Asmanex Twisthaler^{MC} 400 mcg. Par conséquent, pour l'ensemble des raisons évoquées ci-dessus, l'INESSS est d'avis qu'Asmanex Twisthaler^{MC} 100 mcg 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 éléments mentionnés dans la section portant sur le besoin de santé, aucun autre point n'a été retenu.

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

RECOMMANDATION

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

- Les résultats d'études cliniques démontrent que l'utilisation d'une dose quotidienne de 100 mcg de mométasone permet de contrôler des symptômes de l'asthme chez des enfants de 4 ans à 11 ans.
- À cette dose, les effets systémiques associés à l'utilisation de la mométasone inhalée sont négligeables et le médicament est bien toléré.
- Le coût quotidien d'Asmanex Twisthaler^{MC} 100 mcg est plus élevé que celui des autres corticostéroïdes inhalés utilisés, à des doses correspondantes, pour le traitement de l'asthme chez les enfants âgés de 4 ans à 11 ans nécessitant une dose faible.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre ne pas inscrire la teneur de 100 mcg d'Asmanex Twisthaler^{MC} sur les listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Berger WE, Milgrom H, Chervinsky P, et coll.** Effects of treatment with mometasone furoate dry powder inhaler in children with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:672-80.
- **Global Initiative for Asthma (GINA).** Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2015. [En ligne. Page consultée le 1^{er} mai 2015]: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Outil d'aide à la décision dans le traitement de l'asthme. Janvier 2014. [En ligne. Page consultée le 1^{er} mai 2015]: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Outils/Asthme_2011/outil_asthme_20111031.pdf
- **Meltzer EO, Baena-Cagnani CE, Chervinsky P, et coll.** Once-daily mometasone furoate administered by dry powder inhaler for the treatment of children with persistent asthma. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 2007;20(2):67-81.
- **Skoner DP, Meltzer EO, Milgrom H, et coll.** Effects of inhaled mometasone furoate on growth velocity and adrenal function: A placebo-controlled trial in children 4-9 years old with mild persistent asthma. *J Asthma* 2011; 48(8):848-59.

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).

ATROPINE SULFATE INJECTION^{MC} – Plusieurs indications

OCTOBRE 2015

Marque de commerce : Atropine Sulfate Injection

Dénomination commune : Atropine (sulfate d')

Fabricant : BioSyent

Forme : Solution injectable (seringue)

Teneurs : 0,1 mg/ml (5 ml) et 0,2 mg/ml (5 ml)

Avis de refus d'inscription à la Liste Établissements

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Atropine Sulfate Injection^{MC} est une solution injectable d'atropine présentée sous forme de seringues préremplies et à usage unique. L'atropine est un anticholinergique ayant pour principaux effets une accélération du rythme cardiaque, une diminution des spasmes et une réduction de certaines sécrétions. Elle agit en se fixant aux récepteurs muscariniques de l'acétylcholine dans le système nerveux central et périphérique. D'autres préparations de solution injectable d'atropine (versions génériques), contenues dans des ampoules, figurent à la *Liste de médicaments – Établissements*. L'atropine est approuvée par Santé Canada pour plusieurs indications dont certaines nécessitent une intervention rapide, notamment :

- pour prévenir les effets cholinergiques de la stimulation vagale durant la chirurgie (p. ex., bradycardie, hypotension, arythmies cardiaques);
- pour s'opposer aux effets cardiaques (diminution de la fréquence cardiaque, de la pression sanguine et de la résistance vasculaire générale) associés à une hypertonie vagale;
- pour traiter la bradycardie sinusale causée par des médicaments ou des substances toxiques ayant des effets cholinergiques.

Il s'agit de la première évaluation des seringues préremplies d'Atropine Sulfate Injection^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de l'atropine a déjà été reconnue.

Pertinence des teneurs

Les seringues préremplies d'atropine aux teneurs de 0,1 mg/ml (5 ml) et de 0,2 mg/ml (5 ml) sont jugées pertinentes puisque leur contenu est bien adapté aux posologies recommandées avec ce produit.

Pertinence des seringues préremplies d'Atropine Sulfate Injection^{MC}

Les préparations de solution injectable d'atropine figurant sur la *Liste de médicaments – Établissements* sont contenues dans des ampoules et doivent être transférées dans des seringues avant d'être utilisées. Celles-ci sont habituellement préparées sur demande, par le personnel médical et selon les normes en vigueur, dès que la situation l'exige et pour un usage immédiat. La dose transférée dans les seringues dépend de plusieurs facteurs dont l'âge et le poids du patient, la voie d'administration et l'indication pour laquelle l'atropine est utilisée. Les seringues n'ayant pas été utilisées, tout comme le contenu des ampoules entamées, ne peuvent être conservés. L'utilisation de produits prêts à l'emploi, fabriqués en industrie selon

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

des normes strictes, est généralement associée à une garantie de qualité du médicament et à une dose précise. En effet, la préparation de seringues dans un contexte manufacturier, plutôt que par du personnel médical, permet de réduire le risque d'erreurs humaines associées à la mesure, à la préparation et à la dilution du produit ainsi que le risque de contamination ou d'exposition lors du transfert du médicament de l'ampoule à la seringue. De plus, en situation d'urgence, l'utilisation de seringues déjà remplies pourrait permettre une intervention plus rapide.

En conclusion, l'INESSS est d'avis que les seringues préremplies d'Atropine Sulfate Injection^{MC} satisfont au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le prix pour une seringue préremplie d'Atropine Sulfate Injection^{MC} aux teneurs de 0,1 mg/ml (5 ml) ou de 0,2 mg/ml (5 ml) est de 13 \$. Il est supérieur à celui des ampoules de solution injectable d'atropine figurant sur la *Liste de médicaments – Établissements*. En effet, le prix pour une ampoule de 0,4 mg/ml ou de 0,6 mg/ml est de 0,73 \$, d'où un coût de 0,91 \$ pour une dose de 0,5 mg et de 1,22 \$ pour une dose de 1 mg.

Une analyse coût-conséquences non publiée est soumise par le fabricant. Elle suppose que l'atropine contenue dans les seringues préremplies et celle dans les ampoules sont d'efficacité équivalente, mais que des différences existent entre ces produits au regard de certains paramètres cliniques. Selon la perspective d'un ministère de la santé, les coûts considérés sont ceux de l'atropine en seringues préremplies ou en ampoules et ceux liés à la préparation des seringues à partir des ampoules, qui incluent le temps infirmier ainsi que le matériel nécessaire pour la préparation et le nettoyage.

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

Analyse coût-conséquences comparant la seringue préremplie d'Atropine Sulfate Injection^{MC} aux ampoules d'atropine pour injection mises en seringue

	Fabricant	INESSS
CONSÉQUENCES		
Efficacité	Similaire	
Innocuité	Similaire	
Utilisation du produit	En raison des manipulations réduites : - diminution des risques de blessures; - diminution du temps requis pour préparer le médicament; - réduction des risques d'erreurs humaines associées à la mesure, à la préparation et à la dilution du produit. Conservation des seringues pendant trois ans	
Pourcentage des seringues préparées à l'avance pour l'usage sur les chariots d'urgence qui sont gaspillées	■ %	≈0 % ^a
COÛTS		
Coût d'Atropine Sulfate Injection ^{MC} pour une dose de 0,5 mg ou de 1,0 mg	■ \$	13 \$
Prix de l'atropine pour injection en ampoule	■ \$ pour une ampoule de 0,4 ml ou de 0,6 ml	0,73 \$ pour une ampoule de 0,4 ml ou de 0,6 ml ^b
Coût par dose d'atropine pour injection en ampoule	s.o.	0,91 \$ pour une dose de 0,5 mg et 1,22 \$ pour une dose de 1 mg ^c
Coût de nettoyage, de préparation et du temps infirmier pour la mise en seringue de l'atropine en ampoule	■ \$ à ■ \$	1,09 \$ à 2,04 \$
Coût total de préparation d'une seringue d'atropine à partir d'ampoules	■ \$ à ■ \$ ^c	2 \$ à 3,26 \$ ^d
Coût de revient d'une seringue d'atropine préparée à partir d'ampoules	■ \$ ^e	s.o.
Différence de coût d'une seringue préremplie d'Atropine Sulfate Injection ^{MC} c. à une seringue d'atropine préparée à partir d'ampoules	■ \$ ^f	Entre 9,74 \$ et 11 \$ ^d

a Selon l'opinion des experts consultés, il ne serait pas d'usage dans les hôpitaux du Québec de préparer à l'avance des seringues de sulfate d'atropine pour leur utilisation sur les chariots d'urgence.

b Coût établi selon la moyenne des prix du regroupement d'achats des établissements de santé des régions de Québec et de Montréal (mai 2015)

c Pour une dose de 0,4 ml ou de 0,6 ml à partir d'une ampoule

d Pour une dose de 0,5 mg et de 1 mg

e Coût établi en tenant compte du fait que ■ % des seringues préparées à partir des ampoules d'atropine sont gaspillées, en supposant un coût de préparation de ■ \$ par seringue.

f Différence de coût qui tient compte d'un taux de gaspillage de ■ % des seringues préparées à l'avance

c. Comparativement

s.o. Sans objet

L'INESSS retient le devis de l'analyse pharmacoéconomique soumise par le fabricant, étant en accord avec l'efficacité et l'innocuité similaires entre ces présentations de solution injectable d'atropine, ainsi que les avantages associés à l'utilisation des seringues préremplies. Les seringues préparées à partir des ampoules, dans le respect des normes de préparation,

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

constituent le comparateur adéquat et le calcul de leur coût tient compte de ces particularités. Cependant, les experts consultés sont d'avis que la préparation à l'avance de seringues d'atropine à partir des ampoules n'est pas représentative des pratiques actuelles en milieu hospitalier, celles-ci étant habituellement préparées au moment où elles sont requises. Dans les rares cas où des seringues seraient préparées à l'avance, il est difficile d'estimer dans quelle proportion celles-ci pourraient être gaspillées.

Malgré les avantages cliniques pouvant être associés à l'utilisation d'Atropine Sulfate Injection^{MC}, l'INESSS juge qu'ils ne contrebalancent pas son coût plus élevé. En effet, pour une dose de 0,5 mg ou de 1 mg, son coût est supérieur de 9,74 \$ et 11 \$, respectivement, comparativement à la mise en seringue de l'atropine à partir des ampoules. Ainsi, Atropine Sulfate Injection^{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)

À titre informatif, bien qu'elles ne soient pas inscrites sur la *Liste de médicaments – Établissements*, des ententes conclues par le groupe d'approvisionnement pour la région de Montréal font en sorte que des seringues préremplies d'atropine sont actuellement disponibles dans certains hôpitaux du Québec.

RECOMMANDATION

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

- La valeur thérapeutique de la solution injectable d'atropine a déjà été reconnue.
- Les seringues préremplies, aux teneurs de 0,1 mg/ml (5 ml) et de 0,2 mg/ml (5 ml), sont jugées pertinentes, car elles sont adaptées aux posologies recommandées pour ce produit.
- L'utilisation de seringues préremplies procure certains avantages comparativement à celle de seringues préparées à partir d'ampoules et pourrait permettre une intervention plus rapide lors de situations d'urgence.
- Le coût d'une seringue, dosée à 0,5 mg ou à 1 mg, est de 13 \$ pour celle préremplie d'Atropine Sulfate Injection^{MC}. Il est supérieur à celui d'une seringue préparée à partir de la solution injectable de sulfate d'atropine en ampoule, dont le coût est respectivement de 2 \$ et 3,26 \$ lorsque les coûts associés au temps de préparation sont inclus.
- Les avantages cliniques associés à l'utilisation des seringues préremplies d'Atropine Sulfate Injection^{MC} ne permettent pas de contrebalancer son coût de traitement plus élevé.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire les seringues préremplies d'Atropine Sulfate Injection^{MC} sur la *Liste de médicaments – Établissements*.

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).

CONSTELLA^{MC} – Traitement du syndrome du côlon irritable avec constipation

OCTOBRE 2015

Marque de commerce : Constella
Dénomination commune : Linaclotide
Fabricant : Actavis
Forme : Capsule
Teneur : 290 mcg

Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le linaclotide est le premier agent de la classe des agonistes de la guanylate-cyclase de type C (GC-C). Il s'agit d'un peptide très faiblement absorbé au niveau intestinal. L'activation de la GC-C stimule la synthèse de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) qui elle-même favorise celle de chlorure et de bicarbonate, ce qui a pour effet d'accroître la quantité de fluides dans la lumière intestinale. L'augmentation de la GMPc pourrait également réduire l'hyperalgésie viscérale. Constella^{MC} est notamment indiqué « pour le traitement du syndrome du côlon irritable avec constipation (SCI-C) chez les adultes ». Actuellement, aucun médicament indiqué pour le traitement de cette condition n'est inscrit aux listes. La prise en charge thérapeutique actuelle du SCI-C est symptomatique. Le traitement de la constipation repose principalement sur les agents de charge (psyllium) et les laxatifs osmotiques (polyéthylène glycol, lactulose, hydroxyde de magnésium). Des antispasmodiques intestinaux non inscrits sur les listes de médicaments sont utilisés pour la prise en charge de la douleur abdominale épisodique. La douleur abdominale chronique et invalidante peut justifier l'utilisation hors indication d'antidépresseurs inscrits à la section régulière des listes de médicaments. Il s'agit de la première évaluation de Constella^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études de Rao (2012) et de Chey (2012) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Concernant les conséquences sur la qualité de vie, l'abrégié de Carson (2011) ainsi que des données non publiées ont été analysés.

L'étude de Rao est un essai multicentrique, à répartition aléatoire, réalisé à double insu et en groupes parallèles. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du linaclotide administré à raison de 290 mcg une fois par jour par rapport à celles d'un placebo chez 800 patients souffrant du SCI-C pendant une période de traitement de 12 semaines suivie d'une période de retrait de 4 semaines. Les paramètres d'évaluation sont fondés sur la réponse hebdomadaire au traitement des patients. La réponse selon le paramètre de la Food and Drug Administration (FDA) se définit comme une réduction d'au moins 30 % de la pire douleur abdominale et une augmentation d'au moins une émission fécale spontanée et complète (EFSC) par semaine pendant au moins 6 des 12 semaines de traitement (FDA 2012). La réponse hebdomadaire des patients définie comme une réduction d'au moins 30 % de la douleur abdominale combinée ou non à l'atteinte d'au moins 3 EFSC hebdomadaires avec une augmentation d'au moins 1 EFSC par semaine pendant 9 des 12 semaines a également été évaluée. L'étude de Chey est un essai multicentrique, à répartition aléatoire, réalisé à double insu et en groupes parallèles. Elle

Notez que les informations 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).

a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du linaclotide administré à raison de 290 mcg une fois par jour par rapport à celles d'un placebo chez 804 patients souffrant de SCI-C pendant une période de traitement de 26 semaines. La méthodologie et le devis d'étude sont très similaires à ceux de l'étude de Rao et les paramètres évalués sont identiques. Les principaux résultats à 12 semaines, en intention de traiter, sont les suivants.

Principaux résultats d'efficacité du linaclotide pour le traitement du syndrome du côlon irritable avec constipation (SCI-C) (Rao 2012 et Chey 2012)

Paramètre d'évaluation	Rao 2012		Chey 2012	
	Linacotide n = 405	Placebo n = 395	Linacotide n = 401	Placebo n = 403
PARAMÈTRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL				
Proportion de patients répondants selon le paramètre de la FDA ^a	33,6 %	21,0 %	33,7 %	13,9 %
RC (IC 95%) ^b	1,9 (1,4 à 2,7)		n.d.	
Valeur p	p < 0,0001		p < 0,0001	
Proportion de patients répondants – douleur abdominale ^c	34,3 %	27,1 %	38,9 %	19,6 %
RC (IC 95%) ^b	1,4 (1,0 à 1,9)		n.d.	
Valeur p	p = 0,0262		p < 0,0001	
Proportion de patients répondants – fonction intestinale ^d	19,5 %	6,3 %	18,0 %	5,0 %
RC (IC 95%) ^b	3,7 (2,3 à 5,9)		n.d.	
Valeur p	p < 0,0001		p < 0,0001	
Proportion de patients répondants – paramètre combiné ^e	12,1 %	5,1 %	12,7 %	3,0 %
RC (IC 95%) ^b	2,6 (1,5 à 4,5)		n.d.	
Valeur p	p = 0,0004		p < 0,0001	

a Un patient est considéré comme répondant selon le paramètre de la FDA s'il connaît une réduction d'au moins 30 % de la douleur abdominale et une augmentation d'au moins une émission fécale spontanée et complète (EFSC) par semaine pendant au moins 6 des 12 semaines de traitement.

b Rapport de cotes (*odds ratio*) et intervalle de confiance à 95 %

c Proportion de patients ayant eu une réduction de 30 % ou plus de la pire douleur abdominale par rapport au début de l'étude pendant au moins 9 des 12 semaines de traitement

d Proportion de patients ayant eu au moins 3 émissions fécales spontanées et complètes (EFSC) par semaine ainsi qu'une augmentation d'au moins 1 EFSC hebdomadaire par rapport au début de l'étude pendant au moins 9 des 12 semaines

e Proportion de patients ayant répondu aux paramètres mentionnés dans les notes c et d ci-dessus

n.d. Non disponible

Les résultats de cette étude démontrent également que :

- Le groupe traité par le linaclotide a connu une réduction de la sensation d'inconfort abdominal, des crampes abdominales, de la sensation de plénitude et de la gravité de la constipation par rapport au début de l'étude ainsi que par rapport au placebo.
- L'efficacité du linaclotide se maintient jusqu'à 26 semaines de traitement.
- L'arrêt du linaclotide s'accompagne d'un retour des symptômes ressentis au départ sans toutefois que ces derniers s'aggravent. À la fin de la période de traitement, 52 % des patients ayant reçu le linaclotide se sont dits très satisfaits ou plutôt satisfaits de leur traitement contre 23 % des patients ayant reçu le placebo (p < 0,0001).
- Les diarrhées, les flatulences et les douleurs abdominales sont les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les sujets du groupe linaclotide. Ils étaient de gravité

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

faible à modérée. Les diarrhées ont causé l'arrêt du traitement chez environ 5 % des patients ayant reçu le linaclotide.

- Les données jusqu'à 26 semaines confirment le caractère acceptable du profil d'innocuité du linaclotide.

La méthodologie de ces études est adéquate. Toutefois, elles comportent plusieurs limites :

- Le délai depuis le diagnostic de SCI-C, les traitements antérieurs, la nature et la répartition des traitements concomitants reçus au cours de l'étude ne sont pas précisés.
- La proportion de patients ayant obtenu une réduction plus importante de la douleur que l'exigence du paramètre de la FDA (de 40 % ou 50 % par exemple) n'est pas précisée. En raison du fait que la réduction de la douleur de 30 % n'est pas validée comme seuil cliniquement significatif (FDA 2012), ces données auraient permis de mieux juger de l'ampleur de l'effet du linaclotide sur la douleur.
- L'absence de comparateur actif fait en sorte qu'il est difficile d'apprécier les bénéfices procurés par le linaclotide par rapport aux autres traitements disponibles.
- L'horizon temporel de 26 semaines des données disponibles est relativement court considérant la chronicité par laquelle se caractérise habituellement le SCI-C.

Les données cliniques évaluées permettent de conclure que le linaclotide est supérieur au placebo pour l'amélioration des symptômes incommodants du SCI-C. Un tiers des patients répondent au traitement selon le critère de la FDA. L'ampleur de l'effet du linaclotide semble être plus importante sur les symptômes de la constipation que sur la douleur abdominale, qui est liée à la gravité du syndrome. Les bénéfices cliniques observés sont donc d'ampleur modeste. Bien qu'une comparaison avec un comparateur actif eut été souhaitable, de l'avis des experts, l'utilisation d'un placebo est acceptable puisque les traitements actuellement utilisés apportent peu de soulagement satisfaisant. Les données jusqu'à 26 semaines confirment le caractère acceptable du profil d'innocuité du linaclotide.

Les données publiées dans l'abrégé de Carson rapportent les données de qualité de vie regroupées des deux études principales recueillies grâce au questionnaire sur la qualité de vie liée au syndrome du côlon irritable (IBS-QOL), un outil validé pour cette indication de traitement. Les patients ayant reçu le linaclotide ont obtenu une plus grande amélioration du score global que ceux du groupe placebo (17,5 c. 13,1; $p < 0,0001$). La variation moyenne du score global considérée comme cliniquement significative à ce questionnaire correspond à une différence de 14 points par rapport au score de départ (Drossman 2000). Une amélioration statistiquement significative du score de qualité de vie en faveur du groupe linaclotide par rapport au groupe placebo a été mesurée pour 7 des 8 sous-échelles du questionnaire. Toutefois, la différence n'était pas statistiquement significative pour la sous-échelle évaluant l'interférence avec les activités (12,8 c. 11,3; $p = 0,0747$). Or, l'objectif recherché lors de la mise en place d'une thérapie chez un patient souffrant de SCI réside dans l'amélioration de sa capacité à réaliser ses activités quotidiennes et professionnelles. L'amélioration observée du score global à l'IBS-QOL par rapport à celle du placebo est toutefois jugée modeste. En raison de sa nature, cet abrégé comporte des données parcellaires dont le contenu et l'analyse n'ont pas fait l'objet d'une révision par les pairs. Le nombre important de données manquantes limite également la portée de ses résultats.

Des données de qualité de vie non publiées recueillies grâce à l'*EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire 5L* (EQ-5D) ont été demandées au fabricant et analysées. Ces

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

dernières montrent une différence statistiquement significative du score d'EQ-5D pour le groupe ayant reçu le linaclotide par rapport au groupe ayant reçu le placebo. La différence dans la variation du score entre les deux groupes n'atteint toutefois pas le seuil de signification clinique généralement accepté (Walters 2005). De l'avis d'experts, les différences observées pour l'EQ-5D sont d'une ampleur modeste et ne peuvent être qualifiées de significatives sur le plan clinique.

Besoin de santé

L'adoption d'une alimentation et d'un mode de vie adapté (exercice, sommeil, etc.) ainsi que les traitements disponibles, soit les laxatifs et les antispasmodiques intestinaux, permettent de soulager bon nombre de patients souffrant de symptômes légers du SCI-C. Les antidépresseurs permettent d'atténuer la douleur des patients atteints de SCI-C modéré à grave, dont le fonctionnement et la qualité de vie se trouvent altérés. Toutefois, ces traitements s'avèrent décevants pour certains patients. De plus, en soulageant l'un des symptômes du SCI-C, ils peuvent avoir pour effet d'en accentuer d'autres. En effet, les laxatifs soulagent les symptômes de la constipation, mais peuvent provoquer ballonnements, douleur abdominale et flatulences. Les antispasmodiques et les antidépresseurs soulagent la douleur, mais peuvent aggraver la constipation. Ainsi, il existe actuellement un besoin de santé jugé important dans le traitement du SCI-C pour les patients répondant mal aux traitements disponibles et dont le fonctionnement social, professionnel et la qualité de vie sont affectés.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) sont majoritairement d'avis que le linaclotide satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du SCI-C.

Motifs de la position majoritaire

- Les données cliniques évaluées permettent de conclure que le linaclotide est supérieur au placebo pour l'amélioration des symptômes incommodants du SCI-C. Ces bénéfices sont jugés d'ampleur modeste.
- L'efficacité du linaclotide se maintient jusqu'à 26 semaines de traitement.
- À la fin de la période de traitement, 52 % des patients ayant reçu le linaclotide se sont dits très satisfaits ou plutôt satisfaits de leur traitement contre 23 % des patients ayant reçu le placebo ($p < 0,0001$).
- De l'avis d'experts, l'ampleur de l'amélioration de la qualité de vie procurée par le linaclotide par rapport au placebo est cliniquement modeste.
- Les données jusqu'à 26 semaines confirment le caractère acceptable du profil d'innocuité du linaclotide.
- Il existe actuellement un besoin de santé jugé important dans le traitement du SCI-C pour les patients répondant mal aux traitements disponibles et dont le fonctionnement social, professionnel et la qualité de vie sont affectés.

Motifs de la position minoritaire

- Bien que la qualité méthodologique des études pivots soit adéquate, elle présente certaines limites importantes.
- Seuls le tiers des patients répondent au traitement selon le critère de la FDA.

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

- L'ampleur de l'effet du linaclotide semble être plus importante sur les symptômes de la constipation que sur la douleur abdominale, qui est reliée à la gravité du syndrome.
- De l'avis d'experts, l'ampleur de l'amélioration de la qualité de vie procurée par le linaclotide par rapport au placebo est cliniquement modeste.

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

Le coût de traitement mensuel avec le linaclotide administré à raison d'une capsule de 290 mcg par jour est de 159 \$. Il est supérieur à celui des médicaments inscrits sur les listes pour la prise en charge de la constipation liée à une condition médicale tels que l'hydroxyde de magnésium (entre 4 \$ et 9 \$), le lactulose (entre 7 \$ et 26 \$) et le polyéthylène glycol (13 \$ à 25 \$). Il est également supérieur à celui des médicaments inscrits et utilisés pour la prise en charge de la douleur chronique associée au SCI-C, tels la paroxétine (entre 14 \$ et 50 \$), l'amitriptyline (entre 1 \$ et 7 \$), la nortriptyline (entre 3 \$ et 18 \$) et le citalopram (7 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude coût-utilité non publiée est évaluée. Elle estime le ratio différentiel entre le linaclotide et le placebo chez des patients adultes atteints du SCI-C. L'INESSS ne retient pas les conclusions de cette analyse, puisque la différence observée dans le score EQ-5D, utilisé pour dériver les mesures d'utilité, entre le linaclotide et le placebo n'est pas jugée cliniquement significative. De surcroît, l'ampleur de l'effet sur la qualité de vie entre les répondants et les non répondants, tels que définis selon le paramètre de la FDA, est difficilement appréciable et repose sur des données internes. Ainsi, les gains d'utilité modélisés ne peuvent être considérés. Compte tenu de ce dernier aspect, l'INESSS n'est pas en mesure d'apprécier l'efficacité du linaclotide comparativement au placebo dans le traitement du SCI-C.

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)

Outre les considérations avancées dans la section traitant du besoin de santé, certains autres éléments d'information ont été considérés.

Le SCI-C est une cause fréquente de consultations médicales et est associé à un fardeau important en termes d'utilisation des ressources de santé. Ce syndrome constitue également une cause fréquente d'absentéisme professionnel et académique et peut nuire de façon importante à la productivité et à la qualité de vie des patients. Il est attendu que l'amélioration des symptômes du SCI-C procure une amélioration de la qualité de vie des patients ainsi que de leur fonctionnement social et professionnel.

Les données de qualité de vie analysées semblent toutefois montrer que le linaclotide améliore de façon modeste la qualité de vie des patients l'ayant reçu. De plus, son effet sur l'altération des activités engendrée par les symptômes du SCI-C ne se distingue pas de celui du placebo. Les résultats d'analyses post-hoc portant sur les réponses des patients inclus dans les études de Rao et Chey au questionnaire évaluant la productivité au travail et l'altération des activités des patients souffrant de SCI-C (WPAI :IBS-C) ont été consultés (Buono 2014). Ces derniers laissent croire à une absence de différence entre le linaclotide et le placebo pour l'absentéisme au travail. Une différence statistiquement significative pour l'effet sur l'altération des activités quotidiennes, sur le présentéisme et sur la perte de productivité globale est observée, mais

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

l'ampleur de l'effet est cliniquement modeste. En outre, les résultats sont basés sur des analyses post-hoc, ce qui limite leur portée.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du CSEMI sont majoritairement d'avis que le linaclotide ne représente pas une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur les listes de médicaments pour le traitement du SCI-C. En conséquence, en tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Constella^{MC} sur les listes de médicaments.

Motifs de la position majoritaire :

- Les données cliniques évaluées permettent de conclure que le linaclotide est supérieur au placebo pour l'amélioration des symptômes inconfortants du SCI-C. Ces bénéfices sont jugés d'ampleur modeste.
- L'efficacité du linaclotide se maintient jusqu'à 26 semaines de traitement.
- Les données jusqu'à 26 semaines confirment le caractère acceptable du profil d'innocuité du linaclotide.
- Il existe actuellement un besoin de santé jugé important dans le traitement du SCI-C pour les patients répondant mal aux traitements disponibles et dont le fonctionnement social, professionnel et la qualité de vie sont affectés.
- De l'avis d'experts, l'ampleur de l'amélioration de la qualité de vie procurée par le linaclotide par rapport au placebo est cliniquement modeste.
- Le coût mensuel du linaclotide est nettement supérieur à celui des médicaments inscrits sur les listes pour le traitement de la constipation chronique liée à une condition médicale ou utilisés pour le traitement de la douleur liée au SCI-C.
- Compte tenu du fait que les différences observées pour le score EQ-5D, utilisé pour dériver les mesures d'utilité, ne sont pas cliniquement significatives, les conclusions de l'analyse coût-utilité ne peuvent être retenues. Ainsi, l'INESSS ne dispose pas des données nécessaires pour juger de l'efficience du linaclotide chez une population atteinte du SCI-C.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Buono JL, Tourkodimitris S, Sarocco P et coll.** Impact of linaclotide treatment on work productivity and activity impairment in adults with irritable bowel syndrome with constipation: results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Am Health Drug Benefits*. 2014; 7(5):289-97.
- **Carson R., Tourkodimitris S., Lewis BE.** Effect of linaclotide on quality of life in adults with irritable bowel syndrome with constipation: pooled results from two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Gastroenterology* 2011, 140(5), S-51.
- **Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ et coll.** Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(11):1702-12.
- **Drossman DA, Patrick DL, Whitehead WE et coll.** Further validation of the IBS-QOL: a disease-specific quality-of-life questionnaire. *Am J Gastroenterol*. 2000 95(4):999-1007.
- **Food and drug administration.** Guidance for Industry Irritable Bowel Syndrome — Clinical Evaluation of Drugs for Treatment. [En ligne. Page consultée le 15 mai 2015]: www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM205269.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).

- **Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ et coll.** A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107(11):1714-24.
- **Walters SJ, Brazier JE.** Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res.* 2005;14(6):1523-32.

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).

FIRAZYR^{MC} – Angio-œdème héréditaire

OCTOBRE 2015

Marque de commerce : Firazyr

Dénomination commune : Icatibant (acétate d')

Fabricant : Shire HGT

Forme : Solution pour injection sous-cutanée (seringue)

Teneur : 10 mg/ml (3 ml)

Avis de refus de modification d'une indication reconnue aux listes de médicaments – Médicament d'exception – 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 modifier l'indication reconnue de Firazyr^{MC} pour le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez l'adulte ayant un déficit en inhibiteur de la C1 estérase, à moins que la condition suivante soit respectée, et cela, 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.

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre son coût acceptable.

Indication reconnue pour le paiement :

La modification de l'indication reconnue proposée pour le paiement de l'icatibant est la suivante :

- ♦ pour le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire (AOH) causées par un déficit en inhibiteur de la C1 estérase chez les adultes :
 - dont le diagnostic d'AOH de type I ou II a été confirmé par un dosage antigénique ou un dosage fonctionnel de l'inhibiteur de la C1 estérase inférieur aux valeurs normales;
et
 - ayant subi au moins une crise aiguë d'AOH confirmée médicalement.

Les autorisations seront données pour un maximum de **12** seringues par période 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).

À l'intention du public

Firazyr^{MC} est utilisé pour diminuer la durée et la gravité des symptômes lors de crises aiguës d'angio-œdème héréditaire (AOH), une maladie rare qui affecte environ 1 personne sur 50 000. Les personnes qui en sont atteintes peuvent développer des œdèmes localisés au niveau de la peau, de l'abdomen et, dans de rares cas, des voies respiratoires.

La valeur thérapeutique de Firazyr^{MC} a été reconnue par l'INESSS lors d'une précédente évaluation. Celle-ci était basée notamment sur une étude de qualité méthodologique acceptable dont les résultats démontrent que Firazyr^{MC} permet de diminuer la durée des crises.

Actuellement, les crises sont principalement traitées avec Berinert^{MC}, un traitement qui se donne par voie intra-veineuse et qui est distribué par Héma-Québec. Les patients atteints d'AOH peuvent en avoir en leur possession et se l'administrer eux-mêmes, mais certains peuvent avoir de la difficulté à le faire. Firazyr^{MC} est également disponible pour un maximum de 3 seringues par période de 12 mois. Il est plus facile à administrer que Berinert^{MC} car il s'injecte sous la peau, et non dans une veine. De plus, il est plus simple à transporter puisque son administration demande moins de matériel.

Le coût de traitement avec Firazyr^{MC} est élevé. Pour l'analyse du rapport entre le coût de ce médicament et son efficacité, le fabricant l'a comparé à Berinert^{MC}. Or, ce dernier ne peut être utilisé comme comparateur puisque le rapport entre son coût et son efficacité n'a pu être déterminé. C'est pourquoi il compare plutôt Firazyr^{MC} aux traitements habituellement utilisés pour soulager les symptômes des crises. Ainsi, le rapport entre son coût et son efficacité (durée des symptômes lors d'une crise et qualité de vie) varie en fonction du nombre de seringues utilisées. Bien que ce rapport soit élevé lorsqu'on compare Firazyr^{MC} aux meilleurs soins de soutien, il est acceptable si on considère un nombre maximal de 3 seringues par année.

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'icatibant est un antagoniste des récepteurs B2 de la bradykinine qui possède une affinité pour ce récepteur semblable à celle de la bradykinine d'origine endogène. Il est indiqué « pour le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire chez l'adulte ayant un déficit en inhibiteur de la C1 estérase ».

Il s'agit de la deuxième évaluation de Firazyr^{MC} par l'INESSS. La présente évaluation découle de l'opportunité qu'il a offerte au fabricant de soumettre une demande de réévaluation à la suite de l'ajout de Firazyr^{MC} sur les listes de médicaments pour un maximum de 3 seringues par période de 12 mois. Le fabricant demande que l'indication reconnue pour le paiement soit modifiée pour retirer la limite de remboursement annuel de 3 seringues.

BREF HISTORIQUE

Juin 2015 [Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'AOH est une maladie rare causée par l'absence (type I) ou le dysfonctionnement (type II) de l'inhibiteur de la C1 estérase. Ce dernier est un régulateur de la libération de la bradykinine. Par conséquent, son absence ou son dysfonctionnement se traduit par une libération accrue de bradykinine qui entraîne la formation de l'œdème. D'un point de vue clinique, les types I et II de la maladie ne peuvent être distingués. La prévalence exacte de l'AOH est inconnue. Les meilleures estimations portent à croire qu'au niveau mondial, elle serait de 1/50 000 et qu'elle serait similaire au Canada de même qu'au Québec.

La maladie est caractérisée par une récurrence d'œdème non prurigineux de la peau et des tissus sous-muqueux et, dans de rares cas, des voies respiratoires. En fonction de sa localisation, l'œdème peut être associé à de la douleur, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Un œdème abdominal peut être très douloureux alors que celui touchant le visage peut être défigurant et embarrassant. L'AOH est également associé à une baisse de productivité; la résorption complète des symptômes liés aux crises aiguës peut parfois ne survenir que quelques jours après leur déclenchement. Les crises aiguës laryngées sont moins fréquentes; représentant environ 1 % de tous les types de crises, mais elles peuvent menacer la vie. Les patients peuvent avoir plusieurs crises au cours de leur vie. Leur fréquence est toutefois très variable, pouvant aller de moins d'une crise aiguë par année à plus d'une par semaine. Les crises aiguës d'AOH demeurent largement imprévisibles, mais certains facteurs peuvent précipiter leur déclenchement, notamment le stress, les interventions chirurgicales et dentaires, les chutes et les accidents.

Les crises aiguës peuvent être traitées avec de l'icatibant ou avec un inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH) dérivé du plasma humain (Berinert^{MC}, identifié par l'abréviation suivante : C1-INHdp). Ce dernier s'administre par voie intraveineuse et il est distribué par Héma-Québec. Les patients peuvent avoir avec eux ces médicaments et procéder à une auto-administration lors de crises aiguës. Pour certains, une prophylaxie à long terme peut être envisagée avec un androgène atténué, un antifibrinolytique ainsi qu'un dérivé plasmatique du C1-INH

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

(Betschel 2014). Plusieurs facteurs tels la fréquence des crises, leur gravité et leur durée, l'accès à un traitement d'urgence ainsi que la capacité du patient à s'administrer le traitement sont pris en compte. Puisqu'aucune prophylaxie n'est associée à une élimination complète des crises aiguës d'AOH, la médication au besoin peut alors être requise lors de la survenue de ces dernières.

Analyse des données

Lors de l'évaluation précédente, l'INESSS a reconnu la valeur thérapeutique de l'icatibant pour le traitement des crises aiguës d'AOH. Les données d'efficacité proviennent entre autres de l'étude FAST-3 (Lumry 2011) qui est un essai multicentrique à répartition aléatoire et à double insu de qualité méthodologique acceptable. Les résultats démontrent que, pour les crises aiguës abdominales et cutanées modérées à graves, le temps médian requis avant l'obtention d'un soulagement des symptômes est de 2 heures pour l'icatibant comparativement à 19,8 heures pour le placebo. Ce bénéfice est jugé cliniquement significatif. De plus, des données à long terme (Bas 2013 et Malbrán 2014) montrent que l'utilisation répétée de l'icatibant n'entraîne pas de perte d'efficacité. En ce qui concerne l'innocuité, la grande majorité des patients ont présenté une réaction au site d'injection caractérisée principalement par de l'enflure et de l'érythème transitoire d'intensité légère à modérée. Le profil d'innocuité de l'icatibant est donc jugé satisfaisant. Par ailleurs, aucune mesure de la qualité de vie n'a été effectuée, ce qui aurait été souhaitable pour cette maladie dont les symptômes peuvent être invalidants lors d'une crise aiguë.

De plus, les données cliniques du C1-INHdp utilisé au Québec pour traiter les crises aiguës d'AOH ont été évaluées afin de mieux comprendre la place de l'icatibant dans le traitement de cette maladie. Toutefois, il n'a pas été possible d'évaluer l'efficacité comparative entre celui-ci et l'icatibant sur la base des études cliniques de chacun, principalement en raison de l'hétérogénéité des objectifs principal et secondaires. L'INESSS a également évalué une méta-analyse en réseau non publiée qui compare les différents traitements pour les crises aiguës d'AOH, notamment le C1-INHdp et l'icatibant. Toutefois, elle comporte trop de limites pour que ses conclusions puissent être retenues.

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

Besoin de santé

Les crises aiguës peuvent être traitées avec de l'icatibant ou du C1-INHdp. L'auto-administration intraveineuse du C1-INHdp est possible après avoir reçu une formation adéquate. Plusieurs patients peuvent donc l'avoir en leur possession et l'utiliser de façon sécuritaire lors d'une crise aiguë. Par contre, pour certains d'entre eux, l'auto-administration intraveineuse n'est pas possible, notamment pour des raisons d'accès veineux ou de dextérité. De plus, les personnes qui ne reçoivent pas le C1-INHdp en prophylaxie sont moins familières avec cette technique, ce qui rend l'auto-administration intraveineuse plus difficile. Ces patients peuvent avoir recours au système de santé pour recevoir leur traitement. L'icatibant a l'avantage de s'administrer par voie sous-cutanée dans la région abdominale, donc son administration et l'enseignement qui s'y rattache sont moins complexes qu'avec le C1-INHdp. En outre, le matériel nécessaire pour l'injection intraveineuse de ce dernier peut être encombrant à transporter lors de certaines activités. L'icatibant est offert en seringue préremplie facilement transportable et qui nécessite moins de manipulations avant l'injection. Ces éléments favorisent donc une administration dans un délai plus court. Actuellement, l'icatibant est inscrit

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

aux listes de médicaments, avec une limite de 3 seringues remboursées par période de 12 mois. Cette quantité limitée implique que les patients doivent cibler les crises où l'administration de l'icatibant est favorisée par rapport au C1-INHdp. L'augmentation du nombre de seringues d'icatibant pourrait répondre à un besoin de santé, particulièrement chez les patients moins familiers avec l'auto-administration intraveineuse.

En conclusion, l'INESSS reconnaît toujours la valeur thérapeutique de l'icatibant pour le traitement des crises aiguës d'AOH chez l'adulte ayant un déficit en inhibiteur de la C1 estérase.

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

Le prix d'une seringue à usage unique d'icatibant de 30 mg est de ■ \$. Si la réponse est inadéquate à la suite de la première dose de 30 mg ou si les symptômes réapparaissent, des doses additionnelles peuvent être administrées à des intervalles de 6 heures, pour un maximum de 3 doses par période de 24 heures. À titre informatif, le coût de traitement avec le C1-INHdp est de 2 340 \$ par crise aiguë pour un patient dont le poids se situe entre 50 kg et 75 kg, et s'élève à 3 120 \$ pour un patient de 75 kg à 100 kg. Ce coût est basé sur le prix fourni par Héma-Québec et il inclut des coûts administratifs.

Du point de vue pharmacoéconomique, lors de la dernière évaluation, l'INESSS avait retenu l'analyse fournie à sa demande. Elle avait pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité différentiel de l'icatibant comparativement aux meilleurs soins de soutien pour le traitement des crises aiguës d'AOH. Les conclusions étaient que, malgré l'incertitude liée notamment aux valeurs d'utilité, le ratio (environ 55 000 \$/année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné)) se situait dans les limites jugées acceptables pour un total annuel de 3 seringues. Au-delà de cette quantité, l'icatibant ne représenterait plus une option efficiente et pourrait atteindre plus de 228 000 \$/QALY gagné pour le traitement de 12 crises.

Pour cette évaluation, le fabricant soumet de nouveau l'analyse coût-utilité non publiée, avec certaines modifications. En plus d'avoir pour objectif d'estimer le ratio différentiel de l'icatibant comparativement aux meilleurs soins de soutien pour le traitement des crises aiguës d'AOH, elle a maintenant celui d'évaluer le ratio différentiel du C1-INHdp comparativement aux meilleurs soins de soutien. De plus, le nombre de crises modélisées est dorénavant de 12 plutôt que de 3. Le modèle présente les caractéristiques suivantes :

- un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie selon quatre états de santé : l'absence de crise ou encore la présence d'une crise aiguë cutanée, abdominale ou laryngée;
- en présence d'une crise laryngée, les meilleurs soins de soutien correspondent à l'usage du C1-INHdp;
- en présence d'une crise abdominale ou laryngée pour laquelle la réponse est inadéquate à la suite d'une première dose, un second traitement peut être administré. Il s'agit :
 - d'une deuxième dose d'icatibant chez les patients qui ont reçu ce dernier;
 - d'une dose de C1-INHdp chez les patients qui ont reçu ce dernier ou les meilleurs soins de soutien;
- un horizon temporel d'un an;
- des données d'efficacité qui proviennent principalement de FAST-1 et FAST-3 pour l'icatibant et qui se basent sur l'hypothèse d'une équivalence d'efficacité à ce dernier pour le C1-INHdp;

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

- des valeurs d'utilité spécifiques aux traitements pour l'état de santé sans crise, obtenues à l'aide du questionnaire de qualité de vie EQ-5D (Cottrell 2011). Un décrétement d'utilité est retenu pour l'état de crise, peu importe la localisation de cette dernière;
- une perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés les coûts en médicaments, en traitements de secours et en visites à l'urgence.

Tel que mentionné lors de l'évaluation précédente, le C1-INHdp ne peut être retenu comme un comparateur adéquat dans l'analyse pharmacoéconomique. De fait, l'INESSS n'a pu se prononcer sur son efficacité relative à l'icatibant et ne peut ainsi adhérer à l'hypothèse qu'elle serait comparable. De surcroît, le C1-INHdp ne peut être retenu, car l'INESSS n'a jamais été en mesure d'apprécier son efficience.

Ratios coût-utilité différentiels de l'icatibant par rapport aux meilleurs soins de soutien pour le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire

	Fabricant ^a	INESSS ^b
Coût différentiel total	■ \$	19 281 \$
QALY différentiel gagné	■	0,0041
Ratio coût-utilité différentiel	■ \$/QALY gagné	4,76 M\$/QALY gagné

a Le comparateur est constitué des meilleurs soins de soutien seulement.

b Le comparateur est constitué des meilleurs soins de soutien et de 3 seringues d'icatibant.

De l'avis de l'INESSS, en plus des limites soulevées lors de l'évaluation précédente, un élément additionnel doit être considéré. De fait, puisque l'icatibant est maintenant remboursé pour le traitement de l'AOH jusqu'à concurrence de 3 seringues par patient par année, cela doit être tenu en compte dans le modèle. Les modifications suivantes sont ainsi apportées pour les meilleurs soins de soutien.

- Ils incluent l'usage de 3 seringues d'icatibant permettant le traitement de jusqu'à 3 crises.
- Puisque les patients ont accès à l'icatibant, la valeur d'utilité de ■ est retenue pour l'état de santé sans crise. Cette valeur a été reconnue par le passé, malgré l'incertitude l'entourant, pour les patients qui ont en leur possession 3 seringues permettant une auto-administration. Pour les patients qui auraient accès à 12 seringues, la valeur d'utilité pourrait être supérieure mais, en absence de donnée probante, un incrément ne peut être appliqué.

En prenant en considération l'ensemble des éléments, il ressort que l'utilisation additionnelle de 9 seringues d'icatibant par année est associée à des coûts supplémentaires qui ne peuvent être contrebalancés par les bénéfices observés. Il convient de noter que, lors de l'évaluation antérieure, l'ampleur du différentiel d'efficacité (■ jours additionnels en santé parfaite) reposait sur la valeur d'utilité de l'état de santé sans crise : un avantage à cet égard avait été reconnu à l'icatibant dû au fait que les patients se sentent rassurés d'avoir en leur possession un traitement permettant une auto-administration simple. Ainsi, malgré que le coût de traitement soit élevé, les ratios avaient été jugés acceptables pour 3 seringues. Toutefois, pour l'évaluation pharmacoéconomique actuelle, les bénéfices différentiels estimés sont marginaux. Ceci s'explique par le fait que, bien que le nombre de seringues diffère entre les groupes de comparaison, tous les patients ont la même valeur d'utilité pour l'état de santé sans crise puisque chacun a des seringues d'icatibant en sa possession. Les coûts encourus pour l'utilisation des seringues additionnelles ne sont donc pas compensés par les faibles bénéfices annuels qui ne reposent maintenant que sur l'amélioration de la qualité de vie découlant de la réduction de la durée des crises aiguës. En conclusion, l'INESSS juge que les critères

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

économique et pharmacoéconomique ne sont pas satisfaits pour une utilisation de 12 seringues d'icatibant par année pour les crises aiguës d'AOH.

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'AOH est une maladie rare caractérisée par des épisodes de crises aiguës imprévisibles quant à leur début, leur gravité, leur fréquence et leur durée. Celles-ci finissent d'ailleurs par se résoudre de façon naturelle après une durée de quelques heures à quelques jours. Les patients atteints de cette maladie peuvent ressentir de l'anxiété face aux crises futures. Un mauvais contrôle de la maladie peut conduire à de l'absentéisme au travail et à des visites répétées à l'urgence. La facilité et la rapidité d'emploi de l'icatibant permettent aux patients de mieux gérer leur anxiété et de diminuer les contraintes que la maladie impose sur leur vie et leur liberté. De plus, l'administration sous-cutanée de l'icatibant est avantageuse comparativement à l'usage du C1-INHdp qui doit s'administrer de façon intraveineuse. Comme énoncé dans la section traitant du besoin de santé, certains patients pour qui l'auto-administration intraveineuse n'est pas possible peuvent avoir recours au système de santé pour recevoir leur traitement. Par sa facilité d'administration, l'icatibant sous-cutané permet une plus grande autonomie dans le traitement de cette maladie, ce qui pourrait entraîner un recours moindre au système de santé. Toutefois, l'accès à un maximum de 3 seringues par période de 12 mois diminue ces bénéfices puisque les patients sont contraints de cibler les crises d'AOH pour lesquelles ils réservent leur seringue. Par ailleurs, cette limite encourage l'utilisation judicieuse de l'icatibant. L'accès à un nombre plus élevé de seringues pourrait conduire au traitement de crises qui n'auraient autrement pas été traitées si le patient avait eu à utiliser le C1-INHdp puisque ce dernier, par sa complexité d'administration intraveineuse, incite les patients à évaluer les bénéfices qu'ils peuvent en retirer. Certains patients pourraient également garder des seringues à des endroits différents par inquiétude, ce qui conduirait au remboursement de seringues supplémentaires qui risqueraient d'expirer avant leur utilisation, entraînant ainsi des coûts additionnels.



Analyse d'impact budgétaire

Pour évaluer l'impact budgétaire de la modification de l'indication reconnue visant à retirer le nombre maximal de seringues par patient par année, aucune analyse n'a été fournie par le fabricant. De son côté, l'INESSS s'est basé sur des hypothèses émises lors de son évaluation antérieure. Puisque la variabilité interindividuelle du nombre de crises est très importante et qu'un nombre moyen réel ne peut toujours pas être retenu pour tous les patients ciblés, les scénarios extrêmes sont de nouveau présentés.

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

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
INESSS ^a	RAMQ, le plus faible	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$
	RAMQ, le plus élevé	1 411 649 \$	1 422 017 \$	1 432 488 \$	4 266 154 \$

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

En ce qui a trait au scénario le plus faible, la modification à l'indication reconnue aurait un impact nul sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années. De fait, puisque le calcul est effectué avec un nombre fixe de deux seringues par patients, le changement apporté au regard du nombre maximal de seringues n'aurait pas d'effet. Toutefois, pour le scénario le plus élevé, l'impact sur le budget pourrait être majeur advenant le cas où tous les patients nécessiteraient une quantité supérieure à 3 seringues par année. À titre d'exemple, en se basant sur le nombre annuel arbitraire retenu dans l'analyse pharmacoéconomique, soit 12 seringues par patient, des coûts additionnels de 4,3 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant la modification de l'indication reconnue de l'icatibant. Ce montant s'ajouterait au 1,4 M\$ estimé à l'évaluation précédente.

Perspective du clinicien

Les patients ayant des crises aiguës d'AOH vivent avec le fardeau d'une maladie rare. Face à eux, le clinicien est dans une situation difficile, car les options thérapeutiques sont limitées. L'absence de remboursement pour plus de 3 seringues d'icatibant par période de 12 mois place les cliniciens dans une position délicate des points de vue juridique, éthique et déontologique. Le médecin se voit dans l'obligation d'exposer la décision ministérielle et ses motifs. Il est empathique devant le patient qui n'a accès qu'à un nombre limité de seringues et pour qui les autres crises devront être traitées par le C1-INHdp s'administrant de façon intraveineuse.

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.

Le patient atteint d'AOH ne sait pas quand la prochaine crise se produira, quel organe sera atteint, quelle sera la gravité des symptômes et comment la crise va progresser. Le traitement principalement utilisé lors de crises aiguës est le C1-INHdp, qui s'administre de façon intraveineuse. Le patient a également accès à 3 seringues d'icatibant par période de 12 mois qui ont l'avantage de s'administrer de façon sous-cutanée. Ce mode d'administration permet aux patients de se sentir plus libres dans leurs déplacements sans avoir à penser s'ils se trouvent dans un endroit approprié pour s'injecter un médicament intraveineux. De plus, certains patients ont de la difficulté à effectuer l'injection intraveineuse, ce qui limite l'auto-administration. Une option de traitement non intraveineuse permet de diminuer leur dépendance à de l'aide extérieure, d'accroître leur qualité de vie et de diminuer leur angoisse face à la maladie. Toutefois, l'accès limité à l'icatibant amenuise ces bénéfices puisque le patient est contraint de cibler les crises pour lesquelles il le réserve.

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.

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

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, car la santé est considérée comme une valeur importante et 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.

À cet égard, prenant acte de cet a priori, l'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen, il serait raisonnable de convenir que l'icatibant utilisé pour le traitement des crises aiguës d'angio-œdème représente une avancée clinique. Celles-ci, quoique débilitantes, sont cependant temporaires et régressent de façon naturelle sans traitement, la vie étant rarement menacée. Le citoyen est certainement empathique face à la douleur, l'inconfort et l'angoisse que peuvent ressentir les patients lors de crises aiguës. Pour les citoyens, ce médicament apporte des bénéfices cliniques aux patients atteints d'AOH. Néanmoins, en plus des 3 seringues d'icatibant remboursés par période de 12 mois, le C1-INHdp est une autre option de traitement disponible. Le besoin médical est donc actuellement comblé pour une majorité des personnes atteintes d'AOH. Or, la seringue d'icatibant est avantageuse puisqu'elle permet une facilité d'administration par son usage sous-cutané. Cependant, dans une perspective de justice distributive, le remboursement de plus de 3 seringues par année ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable compte tenu du coût soumis par le fabricant.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis qu'il n'est pas responsable de rembourser plus de 3 seringues de Firazyr^{MC} par période de 12 mois, à moins que la condition suivante soit respectée :

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

- Le traitement d'une crise aiguë avec l'icatibant est coûteux (■ \$ par seringue).
- Le ratio se situe dans les limites jugées acceptables pour un total annuel de 3 seringues; au-delà de cette quantité, l'icatibant ne représenterait plus une option efficiente comparativement aux meilleurs soins de soutien.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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'augmentation du nombre de seringues au-delà de 3 se traduit par une élévation des coûts qui ne peut être contrebalancée par les bénéfices marginaux encourus. Ainsi, le nombre annuel maximal de seringues pourrait être modifié en fonction du niveau d'atténuation du fardeau économique.
- Une modification de l'indication de paiement pour permettre l'utilisation de 12 seringues conduirait à un impact budgétaire net notable (4,3 M\$).

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

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

Motifs de la position unanime

- Les données d'efficacité proviennent entre autres d'une étude de qualité méthodologique acceptable qui montre que le temps médian avant l'obtention d'un soulagement des symptômes avec l'icatibant est diminué comparativement au placebo pour les crises cutanées ou abdominales modérées à graves.
- L'icatibant est bien toléré et son utilisation répétée n'entraîne pas de perte d'efficacité tout en conservant son profil d'innocuité favorable.
- Le remboursement de plus de 3 seringues d'icatibant par période de 12 mois pourrait combler un besoin de santé chez les patients qui ne peuvent s'administrer le C1-INHdp.
- Le coût de traitement par crise aiguë est élevé avec l'icatibant.
- Du point de vue pharmacoéconomique, le C1-INHdp ne peut être considéré comme un comparateur adéquat puisque son efficacité relative avec l'icatibant n'est pas établie et, de surcroît, son efficience n'a jamais été évaluée par l'INESSS.
- L'utilisation de 12 seringues d'icatibant par année est associée à des coûts supplémentaires qui ne peuvent être contrebalancés par les bénéfices différentiels observés.
- Le remboursement de l'icatibant pourrait diminuer les sommes actuellement investies pour le financement du C1-INHdp par Héma-Québec.
- Selon les estimations obtenues à l'aide des scénarios extrêmes, des coûts additionnels pouvant aller jusqu'à 4,3 M\$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant la modification de l'indication reconnue.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bas M, Greve J, Hoofmann TK, et coll.** Repeat treatment with icatibant for multiple hereditary angioedema attacks : FAST-2 open-label study. *Allergy* 2013;68:1452-9.
- **Betschel S, Badiou J, Binkley K, et coll.** Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol* [En ligne. Publiée le 24 octobre 2014] DOI : 10.1186/1710-1492-10-50.
- **Cottrell S, Tilden D, Jayaram N, et coll.** Hereditary angioedema health state utility valuation study from the perspective of a representative sample of the Australian general public. *ISPOR 14th Annual European Congress*, 5-8 November 2011, Madrid, Spain.
- **Lumry WR, Li HH, Levy RJ, et coll.** Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B₂ receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema : the FAST-3 trial *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:529-537.

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

- **Malbrán A, Riedl M, Ritchie B, et coll.** Repeat treatment of acute hereditary angioedema attacks with open-label icatibant in the FAST-1 trial. Clin Exp Immunol. 2014;177:544-553.

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).

LIQUIPROTEIN^{MC} – Formule nutritive

OCTOBRE 2015

Marque de commerce : LiquiProtein

Dénomination commune : Formules nutritives - protéines

Fabricant : Abbott

Forme : Liquide

Format : 54 ml

Avis de refus d'inscription à la Liste du RGAM

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

LiquiProtein^{MC} est un supplément protéique liquide et stérile destiné aux patients alimentés par sonde entérale qui ont des besoins accrus en protéines. Un autre supplément protéique est inscrit à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* du régime général, soit Beneprotein^{MC}. L'indication reconnue pour le paiement de ce produit est : pour augmenter la teneur protéique des autres formules nutritives. Il s'agit de la première évaluation de LiquiProtein^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

LiquiProtein^{MC} se distingue de Beneprotein^{MC} du fait qu'il est composé de protéines hydrolysées plutôt que de protéines intactes. De plus, il est disponible sous forme de liquide stérile plutôt que sous forme de poudre. Selon la documentation scientifique consultée, la digestibilité, l'absorption et la biodisponibilité des protéines hydrolysées seraient meilleures que celles des protéines intactes. La tolérance serait aussi améliorée. En effet, les diarrhées seraient moindres. Ces bénéfices apportent peu cliniquement considérant que LiquiProtein^{MC} devrait être utilisé en combinaison avec des solutions de nutrition entérale standards qui contiennent des protéines intactes (Koopman 2009). Par ailleurs, bien que la préparation de Beneprotein^{MC} soit relativement simple, le format liquide de LiquiProtein^{MC} nécessite moins de manipulation de la part du patient. Toutefois, le fabricant recommande de diluer le produit (1:1) dans l'eau. Cela compromet la stérilité du produit et complexifie la préparation.

En conclusion, bien que LiquiProtein^{MC} présente des caractéristiques distinctes de Beneprotein^{MC}, l'INESSS juge que les bénéfices qu'il procure sont comparables. Par conséquent, LiquiProtein^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le prix de LiquiProtein^{MC} est de 1,25 \$ pour un format de 54 ml. Son coût par gramme de protéine est de 0,1389 \$; il est plus élevé que celui de Beneprotein^{MC} (0,0787 \$). Ainsi, sur la base de bénéfices semblables à ceux de son comparateur, LiquiProtein^{MC} ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

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

Comme un supplément protéique est inscrit à la *Liste de médicaments*, LiquiProtein^{MC} ne permet pas de combler un besoin de santé.

RECOMMANDATION

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

- La valeur thérapeutique des suppléments protéiques pour augmenter la teneur protéique des autres formules nutritives a déjà été reconnue.
- Du point de vue thérapeutique, quoique LiquiProtein^{MC} présente des caractéristiques distinctes de son comparateur, l'INESSS juge que les bénéfices qu'il procure sont comparables.
- Sur la base de bénéfices semblables à son comparateur, le coût par gramme de protéine de LiquiProtein^{MC} est plus élevé.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire LiquiProtein^{MC} à la *Liste de médicaments* du régime général.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Koopman R, Crombach, Gijsen, et coll.** Ingestion of a protein hydrolysate is accompanied by an accelerated in vivo digestion and absorption rate when compared with its intact protein. *Am J Clin Nutr* 2009;90:106-15.

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).

NEUPRO^{MC} – Traitement du syndrome des jambes sans repos

OCTOBRE 2015

Marque de commerce : Neupro

Dénomination commune : Rotigotine

Fabricant : U.C.B.

Forme : Timbre cutané

Teneurs : 1 mg/24 h, 2 mg/24 h, 3 mg/24 h

Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Neupro^{MC} est un timbre transdermique à libération sur 24 heures contenant de la rotigotine, un agoniste des récepteurs D3, D2 et D1 de la dopamine. Il est indiqué pour « traiter les signes et les symptômes des cas modérés ou graves du syndrome des jambes sans repos (SJSR) ». Un autre agoniste dopaminergique autorisé pour le traitement de cette condition, le pramipexole à libération immédiate (Mirapex^{MC}), figure sur les listes de médicaments. Il s'agit de la première évaluation de la rotigotine pour cette indication par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Le fabricant demande l'inscription pour les personnes chez qui les agonistes de la dopamine à libération immédiate ne sont pas tolérés ou ne maîtrisent pas adéquatement les signes et les symptômes de la maladie.

Le syndrome des jambes sans repos, ou maladie de Willis-Ekbom, est un trouble neurologique assez fréquent, mais peu connu et sous diagnostiqué. Sa prévalence est estimée à 10 % de la population canadienne avec un ratio hommes/femmes de 1:2, mais seulement 3 % des personnes touchées seraient traitées (Legris 2010). Selon l'International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) (Allen 2014), cette maladie est caractérisée par un besoin irrésistible de bouger les jambes, habituellement en raison de sensations inconfortables. Ces symptômes apparaissent ou s'aggravent lors des périodes de repos ou d'inactivité, principalement en soirée ou durant la nuit, et sont soulagés, du moins partiellement, par le mouvement ou l'activité. Cette maladie peut être de forme primaire (idiopathique) ou secondaire (consécutive à un autre trouble médical) et son expression, très variable tant par la nature, l'intensité et la fréquence des symptômes, peut être influencée par des facteurs génétiques, environnementaux ou médicaux. Quelle qu'en soit la cause, elle perturbe la qualité de vie et le sommeil des personnes atteintes de façon importante et peut être source de détresse, d'incapacité à accomplir certaines activités de nature sociale ou de la vie courante en raison, notamment, de la somnolence diurne, de la fatigue et des troubles de l'humeur qui y sont associés.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les documents examinés pour évaluer la valeur thérapeutique de la rotigotine, les études de Trenkwalder (2008), de Hening (2010), d'Oertel (2008; 2011), de Benes (2012) ainsi que deux méta-analyses, l'une du groupe Cochrane (Scholz 2011) et l'autre non publiée, ont été retenues.

L'étude de Trenkwalder est un essai réalisé dans plusieurs centres européens, contrôlé par placebo, à répartition aléatoire et à double insu ayant pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité

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

de trois doses fixes de rotigotine. Elle regroupe des adultes répondant aux critères diagnostiques de l'IRLSSG pour la forme idiopathique du syndrome des jambes sans repos, et qui présentent des symptômes d'intensité modérée ou grave, soit un score de 15 ou plus à l'IRLSSG *Severity Rating Scale* (IRLS) et un score de 4 ou plus à l'item 1 (gravité des symptômes) de l'échelle *Clinical Global Impressions* (CGI). L'essai préalable d'un traitement dopaminergique n'est pas nécessaire à l'admissibilité, mais pour les patients qui en ont déjà fait l'essai, seuls ceux ayant obtenu une réponse positive sont inclus dans l'étude. Les sujets sont répartis pour recevoir l'un des traitements suivants : la rotigotine 1 mg/24 h, la rotigotine 2 mg/24 h, la rotigotine 3 mg/24 h ou un placebo. L'étude est précédée d'une période de sevrage de quatre semaines et d'une période de titration de trois semaines, afin de parvenir graduellement aux doses de 2 mg/24 h et de 3 mg/24 h de rotigotine. Après six mois, deux paramètres d'évaluation principaux sont utilisés pour apprécier l'efficacité des traitements, soit la variation, comparativement aux valeurs initiales, du score total de l'échelle IRLS et du score de l'item 1 de l'échelle CGI. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude de Trenkwalder (2008)

	Rotigotine 1 mg/24 h (n = 112)	Rotigotine 2 mg/24 h (n = 109)	Rotigotine 3 mg/24 h (n = 112)	Placebo (n = 114)
PARAMÈTRES D'ÉVALUATION PRINCIPAUX^a : Différence entre les résultats à 6 mois et les valeurs initiales^b				
Score total IRLS ^c – moyenne	-13,7	-16,2	-16,8	-8,6
Différence p/r au placebo	-5,1 ^e	-7,5 ^e	-8,2 ^e	s.o.
Score CGI-item 1 ^d - moyenne	-2,09	-2,41	-2,55	-1,34
Différence p/r au placebo	-0,76 ^e	-1,07 ^e	-1,21 ^e	s.o.
PARAMÈTRES D'ÉVALUATION SECONDAIRES : Résultats à 6 mois				
Score total IRLS ^c - % de répondants ^f	51,8 %	57,8 %	55,4 %	25,4 %
Score total IRLS ^c - % de rémission ^g	41,1 %	45,9 %	47,3 %	22,8 %
Score CGI-item 1 ^d - % de répondants ^f	50,9 %	53,2 %	61,6 %	31,6 %

a Analyse statistique portant sur l'échantillon complet (*full set analysis*). L'imputation des données manquantes est fondée sur le rapport prospectif de la dernière observation (LOCF).

b Calculée selon la méthode des moindres carrés

c L'IRLSSG *Severity Rating Scale*, soit 10 questions cotées de 0 à 4 qui évaluent la fréquence, l'intensité et l'effet des symptômes sur le sommeil et la vie quotidienne. Le score augmente avec la gravité des symptômes; ils sont graves si le score se situe entre 21 et 30.

d Le score *Clinical Global Impressions*-item 1 est une évaluation par le médecin de la gravité des symptômes du patient sur une échelle de 1 (normal) à 7 (extrêmement malade).

e Différence statistiquement significative par rapport au groupe recevant le placebo

f Proportion de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 50 % pour le score précité

g Proportion de patients ayant obtenu un score total à l'échelle IRLS de 10 ou moins

s.o. Sans objet

Les caractéristiques de base des patients de chaque groupe sont similaires et la population de cette étude est bien représentative de la clientèle visée par l'indication. En effet, les valeurs initiales, soit une moyenne de 28 points pour le score total de l'IRLS et de 5 points pour l'item 1 du CGI, indiquent que les participants ont des symptômes graves. Il s'agit d'une étude de bonne qualité, dont les paramètres d'évaluation sont adéquats et qui, en dépit d'un effet placebo important, offre une démonstration claire de l'efficacité de la rotigotine aux doses recommandées. En effet, une différence absolue de 6 points, pour le score total de l'IRLS, est jugée cliniquement significative (Trenkwalder 2007). Quant à l'ampleur de l'effet placebo

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

observé durant cette étude, elle ne serait pas surprenante. En effet, les auteurs d'une méta-analyse (Fulda 2008) évaluant l'effet placebo mesuré durant des études portant sur le syndrome des jambes sans repos font état de l'importance de cet effet lorsqu'il est associé à l'utilisation du score IRLS, tandis qu'il est de moindre ampleur selon d'autres échelles. Le caractère subjectif et multidimensionnel de ce paramètre le rendrait plus sensible à cet effet. De plus, en raison de sa nature fluctuante et épisodique, le syndrome des jambes sans repos prédisposerait aussi à une sensibilité accrue à l'effet des traitements et du placebo (Fulda; Walters 2014). Pour conclure, il aurait été intéressant de pouvoir apprécier l'efficacité comparative des trois doses de rotigotine.

Au chapitre de l'innocuité, on rapporte au moins un effet indésirable chez 73 % des sujets recevant la dose de 1 mg/24 h de rotigotine, chez 80 % des sujets des groupes recevant les doses de 2 mg/24 h ou de 3 mg/24 h, comparativement à 55 % des patients du groupe placebo. On note une augmentation de la fréquence des effets indésirables graves et de ceux ayant mené à l'arrêt du traitement avec l'augmentation de la dose de rotigotine. Parmi les effets indésirables les plus souvent rapportés avec la rotigotine on trouve les effets caractéristiques des agonistes dopaminergiques, soit les nausées, les céphalées, la fatigue et la sécheresse buccale. Toutefois, ce sont les réactions cutanées sur le site d'application du timbre qui sont le plus fréquemment rapportées avec la rotigotine, soit dans une proportion de 35 %, 41 % et 52 % pour les doses de 1 mg/24 h, 2 mg/24 h et 3 mg/24 h, respectivement, comparativement à 2 % pour le groupe placebo. Ces réactions ont été jugées graves chez 6 patients des groupes rotigotine et ont mené à l'arrêt du traitement, mais elles se seraient résolues rapidement, sans autre intervention. En fait, de 25 à 40 patients des groupes rotigotine et 49 sujets du groupe placebo n'ont pas terminé l'étude. Les effets indésirables sont le plus souvent invoqués pour justifier l'abandon du traitement avec la rotigotine alors que les retraits du groupe placebo sont majoritairement causés par un manque d'efficacité.

Le devis de l'étude de Hening, réalisée dans plusieurs centres aux États-Unis, est semblable à celui de la précédente : les patients sont sélectionnés de la même façon et les paramètres d'évaluation sont similaires. Cette étude inclut cependant un groupe supplémentaire recevant une dose de 0,5 mg/24 h de rotigotine. Les résultats obtenus pour ce groupe ne sont pas retenus pour l'évaluation de la valeur thérapeutique de la rotigotine puisque cette posologie n'est pas approuvée par Santé Canada. Les principaux résultats de l'étude de Hening sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats de l'étude de Hening (2010)

	Rotigotine 1 mg/24 h (n = 99)	Rotigotine 2 mg/24 h (n = 95)	Rotigotine 3 mg/24 h (n = 103)	Placebo (n = 99)
PARAMÈTRES D'ÉVALUATION PRINCIPAUX^a : Différence entre les résultats à 6 mois et les valeurs initiales ^b				
Score total IRLS ^c – moyenne	-11,2	-13,5	-14,2	-9,0
Différence p/r au placebo	-2,3	-4,5 ^e	-5,2 ^e	s.o.
Score CGI-item 1 ^d - moyenne	-1,72	-2,05	-2,31	-1,40
Différence p/r au placebo	-0,32	-0,65 ^e	-0,9 ^e	s.o.
PARAMÈTRES D'ÉVALUATION SECONDAIRES : Résultats à 6 mois				
Score total IRLS ^c - % de répondants ^f	51,5 %	60,0 %	67,0 %	37,4 %
Score total IRLS ^c - % de rémission ^g	49,5 %	53,7 %	62,1 %	32,3 %
Score CGI-item 1 ^d - % de répondants ^f	46,5 %	52,6 %	59,2 %	30,3 %

a Analyse statistique portant sur l'échantillon complet (*full set analysis*). L'imputation des données manquantes est fondée sur le rapport prospectif de la dernière observation (LOCF).

b Calculée selon la méthode des moindres carrés

c L'*IRLSSG Severity Rating Scale*, soit 10 questions cotées de 0 à 4 qui évaluent la fréquence, l'intensité et l'effet des symptômes sur le sommeil et la vie quotidienne. Le score augmente avec la gravité des symptômes; ils sont graves si le score se situe entre 21 et 30.

d Le score *Clinical Global Impressions*-item 1 est une évaluation par le médecin de la gravité des symptômes du patient sur une échelle de 1 (normal) à 7 (extrêmement malade).

e Différence statistiquement significative par rapport au groupe recevant le placebo

f Proportion de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 50 % pour le score précité

g Proportion de patients ayant obtenu un score total à l'échelle IRLS de 10 ou moins

s.o. Sans objet

L'analyse des caractéristiques initiales des patients montre que la répartition des sujets est adéquate. Ceux-ci présentent des symptômes graves, comme en témoigne le score d'environ 23 points obtenu pour l'IRLS et, selon le score de l'item 1 du CGI, de 4,7 points, ils sont au moins modérément atteints. Cependant, ces résultats portent à croire que la population de l'étude de Hening est, de façon générale, moins gravement atteinte que celle de l'étude de Trenkwalder. De plus, la population de l'étude de Hening est majoritairement composée de patients ayant été récemment diagnostiqués. En fait, il s'agit d'un premier traitement dopaminergique pour près de 64 % des sujets de cette étude alors que c'était le cas pour 30 % des patients de l'étude de Trenkwalder. L'étude de Hening est de bonne qualité, mais ses conclusions sont moins solides que celles de l'étude précédente. D'une part, les auteurs ne sont pas parvenus à démontrer la supériorité de la dose de 1 mg/24 h de rotigotine par rapport au placebo et d'autre part, l'effet clinique de la rotigotine sur l'amélioration est modeste. Du reste, l'effet placebo observé durant cette étude est supérieur à celui mesuré durant l'étude précédente.

Selon les auteurs, ces disparités s'expliquent par la présence, dans l'étude de Hening, d'une plus grande proportion de patients récemment diagnostiqués et de symptômes un peu moins graves au départ. De plus, ils soulignent le fait que la publicité était la principale source de recrutement pour l'étude américaine et que ceci peut avoir contribué à la sélection de patients moins malades. Une analyse de sous-groupe a été produite *a posteriori* afin d'appuyer l'hypothèse selon laquelle la présence d'une plus grande proportion de patients récemment diagnostiqués a nui à l'atteinte de leurs objectifs. Les résultats descriptifs confirment que les patients récemment diagnostiqués ont eu une meilleure réponse avec le placebo que les

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

patients déjà traités. À la lumière des conclusions émises par Fulda et Walters, l'INESSS décèle, parmi ces résultats, l'indice de la sensibilité accrue à l'effet des traitements inhérente au syndrome des jambes sans repos. Rappelons que la sensibilité à l'effet des traitements serait causée par sa présentation fluctuante et épisodique, laquelle doit être particulièrement anxiogène pour des patients récemment diagnostiqués.

Sur le plan de l'innocuité, le profil d'effets indésirables de la rotigotine est semblable à celui de l'étude précédente. Cependant, on remarque avec étonnement que l'incidence des effets indésirables, qu'ils soient jugés graves ou non, est sensiblement la même pour les groupes recevant la rotigotine ou le placebo. En effet, entre 88 % et 90 % des sujets des groupes rotigotine ont rapporté au moins un effet indésirable, lequel était grave dans une proportion de 2 % à 6 %, comparativement à 84 % des sujets du groupe placebo, dont 4 % sont jugés graves. Toutefois, comparativement au placebo, les effets indésirables associés à la rotigotine ont plus souvent mené à l'arrêt des traitements et la fréquence de ces abandons augmente avec la dose. Au final, entre 36 et 46 patients des groupes recevant la rotigotine n'ont pas terminé l'étude comparativement à 33 sujets du groupe placebo. Pour la rotigotine, ces abandons demeurent le plus souvent justifiés par la présence d'effets indésirables, mais pour le groupe placebo, en contradiction avec l'étude de Trenkwalder, le manque d'efficacité n'est plus le premier motif d'abandon. En fait, 8 sujets n'ont pas terminé l'étude pour cette raison alors que 9 autres ont plutôt retiré leur consentement.

Dans l'ensemble, les résultats des études de Trenkwalder et de Hening démontrent que la rotigotine, aux doses quotidiennes recommandées, est plus efficace que le placebo pour réduire les signes et les symptômes des cas modérés ou graves du syndrome des jambes sans repos.

Résultats à long terme

La publication d'Oertel (2011) présente les résultats d'une étude de prolongation de 5 ans, à devis ouvert. La population à l'étude provient d'un essai pilote de 6 semaines (Oertel 2008) ayant pour objectif d'identifier les doses efficaces de rotigotine en comparant l'efficacité de doses allant de 0,5 mg/24 h à 4 mg/24 h à celle d'un placebo. À l'exception du critère de gravité des symptômes selon l'item 1 du CGI, les sujets de cette étude répondent aux mêmes critères de sélection que ceux des essais précédents. Tous les patients ayant terminé l'essai à double-insu ont la possibilité de participer à l'étude de prolongation durant laquelle tous les patients reçoivent la rotigotine. Après une période de sevrage, la rotigotine est titrée sur 4 semaines jusqu'à concurrence de 4 mg/24 h et les doses optimales individuelles sont déterminées à partir des scores obtenus pour l'index thérapeutique du CGI, soit une mesure de l'efficacité clinique et des effets indésirables. Des ajustements de dose étaient possibles par la suite, à la discrétion de l'investigateur. Les patients sont rencontrés chaque mois la première année, puis tous les 3 mois les années suivantes. L'un des principaux objectifs de cette étude est d'évaluer l'innocuité de la rotigotine.

Cette étude regroupe 295 patients provenant de 33 sites cliniques européens. La plupart (84 %) ont déjà reçu un traitement dopaminergique et selon la moyenne du score total de l'IRLS, de 27,8 points, leurs symptômes sont graves. La distribution des doses de rotigotine, au départ, est de 8 %, 18 %, 27 %, 19 % et 27 % pour les doses de 0,5 mg/24 h, 1 mg/24 h, 2 mg/24 h, 3 mg/24 h et 4 mg/24 h, respectivement. Après 5 ans, elle est de 5 %, 7 %, 20 %, 20 % et 49 %, respectivement. Une forte proportion de patients (57 %) n'a pas terminé l'essai de 5 ans,

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

principalement en raison d'un effet indésirable (30 %), mais aussi pour manque d'efficacité (11 %). Cependant, l'INESSS juge préoccupant que près de la moitié des sujets ayant terminé l'étude de prolongation reçoivent une dose de 4 mg/24 h. L'utilisation d'une posologie dépassant la dose maximale recommandée de 3 mg/24 h pourrait être l'indice d'une possible diminution de l'effet du traitement ou l'apparition du phénomène d'augmentation.

Phénomène d'augmentation

Selon le critère défini par l'Institut Max Planck (Garcia-Borreguero 2007), ce phénomène est caractérisé par une intensification des symptômes pendant 5 jours d'une même semaine, par une réponse paradoxale au traitement, c'est-à-dire qu'une intensification des symptômes est observée quelques temps après l'augmentation de la dose de médicament ou qu'une amélioration de l'état du patient est observée quelques temps après l'avoir diminuée, et par l'apparition plus hâtive des symptômes durant la journée, soit en avance d'au moins 4 heures sur l'horaire habituel, avant le début du traitement. Parmi les autres manifestations du phénomène d'augmentation, on note une augmentation de la fréquence des symptômes au repos, leur apparition dans les bras ou d'autres parties du corps et une diminution de l'efficacité du traitement.

La prévalence de l'augmentation est difficile à évaluer puisque son identification est assez récente (Allen 1996), que ses symptômes peuvent être aisément confondus avec ceux de la maladie en progression ou qui est à un stade avancé, et que sa définition varie selon les études. Benes (2012) et ses collègues ont passé en revue les résultats de nombreuses études évaluant l'efficacité et l'innocuité d'agonistes dopaminergiques pour le traitement des symptômes du syndrome des jambes sans repos afin d'identifier les mesures prises pour quantifier ce phénomène et d'en déterminer la prévalence. Ils ont aussi réalisé une analyse rétrospective des résultats d'études portant sur la rotigotine à partir du critère d'augmentation défini par l'Institut Max Planck (Garcia-Borreguero 2007).

D'une part, au regard de la prévalence associée aux différents agonistes dopaminergiques, une mise en garde est exprimée à propos du manque de spécificité des critères diagnostiques utilisés, incluant celui de l'Institut Max Planck. En effet, plusieurs études rapportent des cas d'augmentation parmi les patients ayant reçu un placebo. L'augmentation étant essentiellement définie comme une complication du traitement dopaminergique, ces observations démontrent bien la nécessité de ne considérer que la différence entre le taux d'augmentation obtenu avec le médicament et celui obtenu avec le placebo. Pour conclure, considérant les différentes méthodes employées et le fait qu'aucune étude n'a été conçue pour évaluer ce phénomène, Benes rapporte les résultats d'une seule étude portant sur le pramipexole (Hogl 2011) qui montrent que la prévalence relative du phénomène d'augmentation serait de 3 % environ, six mois après le début du traitement.

D'autre part, au sujet de la rotigotine, l'analyse des résultats combinés des études de Trenkwalder et de Hening indique un taux de prévalence de 1,5 %, six mois après le début du traitement, alors qu'il est estimé à 2,9 % après un an, selon les résultats d'un essai ouvert portant sur cette période. L'INESSS reste prudent au sujet de l'interprétation de données issues d'études rétrospectives en général, et plus particulièrement dans ce cas où on se questionne sur la pertinence d'utiliser des résultats à 6 mois et à 12 mois afin de déterminer la prévalence d'un événement survenant à long terme.

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

Quant aux experts consultés, ils affirment qu'il s'agit d'un phénomène rare. En effet, l'utilisation de petites doses d'agonistes dopaminergiques à courte action, une fois par jour, en soirée, suffirait au contrôle des symptômes de la plupart des patients, pendant plusieurs années. Des ajustements de dose pourraient être requis par la suite, chez certains patients, mais pas nécessairement en présence de symptômes graves d'augmentation.

Notons qu'aucun cas d'augmentation n'avait été signalé dans l'étude de Trenkwalder alors que dans l'étude de Hening, 6 cas avec la rotigotine et 1 cas avec le placebo ont été identifiés *a posteriori*. Finalement, 15 cas d'augmentation cliniquement significative ont été rapportés dans l'étude d'Oertel (2011) chez les patients recevant la rotigotine aux doses recommandées et 24 cas chez les patients recevant la dose de 4 mg/24 h. Douze patients ont abandonné l'étude pour cette raison dont 8 recevaient la dose de 4 mg/24 h.

Les causes exactes du phénomène d'augmentation demeurent inconnues. Cependant, l'identification de facteurs de risque a mené à l'élaboration de stratégies de traitement préventives. L'une d'elles, largement acceptée, est de favoriser l'utilisation de petites doses d'agonistes dopaminergiques (Garcia-Borreguero 2015), ce que tend à appuyer les résultats d'Oertel (2011) qui montrent bien qu'au-delà des doses recommandées, les risques outrepassent les bénéfices anticipés.

Une autre stratégie, dont l'efficacité reste à démontrer, consiste en l'utilisation de formes à longue action d'agonistes dopaminergiques afin de réduire la fréquence de l'augmentation (Garcia-Borreguero 2015). Le fabricant fait valoir les avantages que pourrait présenter, dans ce contexte, son timbre de rotigotine comparativement au pramipexole à libération immédiate. Citant les résultats de deux études rétrospectives fondées sur l'analyse de dossiers médicaux (Silber 2003, Winkelman 2004), il estime que près d'un tiers des patients traités avec le pramipexole sont touchés par ce problème et que des symptômes d'augmentation seraient présents dès six mois après le début du traitement. Ces études étant antérieures à l'énoncé du critère d'augmentation de l'Institut Max Planck, la fréquence de l'augmentation y était évaluée différemment et selon une définition propre à chaque étude. Eu égard à ce qui précède, le fabricant accorde à son produit un bénéfice qui n'est pas appuyé par des données probantes.

Comparaison indirecte avec d'autres agonistes dopaminergiques

En l'absence d'étude de comparaison directe opposant la rotigotine à un autre agoniste dopaminergique, l'INESSS a évalué les résultats d'une méta-analyse Cochrane. L'analyse de Scholz a pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des agonistes dopaminergiques pour le traitement des symptômes du syndrome des jambes sans repos. Elle passe en revue toutes les études contrôlées, à répartition aléatoire et à double-insu d'au moins une semaine, disponibles jusqu'en décembre 2008. Les résultats de 38 études sont retenus, dont 35 études contrôlées par placebo. À l'exception d'une seule, ces études incluent des patients atteints de la forme idiopathique du syndrome des jambes sans repos et, dans tous les cas, ceux-ci présentent des symptômes d'intensité modérée à très grave (scores moyens de l'IRLS de 21 à 31,5, selon les études). Cinq études portant sur la rotigotine sont incluses dans l'analyse de Scholz, dont trois ont été décrites précédemment : les études de Trenkwalder, de Hening et de Oertel (2008). On compte également 10 études portant sur le pramipexole et 12 sur le ropinirole. Les résultats de cette méta-analyse de bonne qualité confirment la supériorité des agonistes dopaminergiques sur le placebo avec une réduction supplémentaire de l'intensité des symptômes de 5,7 points selon le score IRLS. Cependant, aucune différence significative n'est observée entre les

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

traitements, ce qui porte à croire que ceux-ci sont d'efficacité semblable. D'ailleurs, ces résultats sont appuyés par ceux d'une méta-analyse en réseau non publiée, soumise par le fabricant. À la lumière de ce qui précède et de l'avis des experts consultés, l'INESSS estime que l'efficacité de la rotigotine est semblable à celle des autres agonistes dopaminergiques utilisés pour le traitement du syndrome des jambes sans repos, dont le pramipexole. Cependant, en plus des effets indésirables normalement attendus avec cette classe de médicaments, la rotigotine entraîne de nombreuses réactions au site d'application du timbre.

Besoin de santé

Le traitement des signes et symptômes du syndrome des jambes sans repos est principalement fondé sur l'utilisation de traitements dopaminergiques. Puisque les symptômes apparaissent généralement en fin de soirée et durant la nuit, la plupart des patients sont soulagés par la prise d'une seule dose d'une formule à courte action d'agoniste dopaminergique, quelques heures avant le coucher. Cependant, l'usage de la lévodopa est déconseillé en raison de l'apparition fréquente du phénomène d'augmentation, une complication majeure du traitement dopaminergique à long terme, décrite précédemment et dont on ignore les causes exactes.

L'INESSS reconnaît que le phénomène d'augmentation peut être une importante source de perturbation et d'inconfort. Bien qu'on dispose déjà de stratégies de traitement permettant d'atténuer les effets de ce phénomène, l'identification de médicaments ne le causant pas, ou très peu, est souhaitable. Cependant, on ne dispose actuellement d'aucune information permettant d'affirmer que l'utilisation des timbres de rotigotine comble ce besoin de santé.

En conclusion, les résultats d'études cliniques démontrent que la rotigotine, aux doses quotidiennes recommandées, est plus efficace que le placebo pour réduire les signes et les symptômes des cas modérés ou graves du syndrome des jambes sans repos. De plus, l'INESSS considère que son efficacité est semblable à celle des agonistes dopaminergiques à libération immédiate. Cependant, en plus des effets indésirables normalement attendus avec cette classe de médicaments, la rotigotine est associée à de nombreuses réactions cutanées au site d'application du timbre. Par ailleurs, on ne reconnaît pas d'avantage à la rotigotine quant à la diminution de la fréquence du phénomène d'augmentation. Néanmoins, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de la rotigotine pour le traitement, chez l'adulte, des signes et des symptômes des cas modérés ou graves du syndrome des jambes sans repos de forme idiopathique.

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

Le coût de traitement mensuel avec la rotigotine à une posologie journalière de 1 mg/24 h à 3 mg/24 h varie de ■ \$ à ■ \$. Ce coût est supérieur à celui du pramipexole qui se situe entre 17 \$ et 58 \$ lorsqu'il est administré quotidiennement à une dose variant de 0,125 mg à 0,75 mg, soit les doses les plus utilisées. Il en est de même avec le ropinirole dont le coût varie de 17 \$ à 36 \$ selon qu'il est administré en une ou plusieurs doses.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée de minimisation des coûts est évaluée, basée sur l'hypothèse d'une efficacité similaire de la rotigotine et du pramipexole chez les sujets atteints du syndrome des jambes sans repos modéré ou grave. Cette dernière :

- porte sur un horizon temporel d'un an;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité provenant d'une méta-analyse en réseau non publiée;

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

- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle les coûts directs en médicaments et en visites médicales associées au phénomène d'augmentation sont considérés.

Analyse de minimisation des coûts comparant la rotigotine au pramipexole utilisé pour le traitement du syndrome des jambes sans repos

	Fabricant ^a	INESSS ^b
Médicaments	Coût d'usage ^c	Coût de traitement mensuel
Rotigotine	\$	De \$ à \$
Pramipexole	\$	De 17 \$ à 58 \$
Différentiel de coût	\$	De \$ à \$

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

b Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* de février 2015 ou selon le prix soumis par le fabricant, excluant celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste

c Le coût d'usage inclut non seulement celui en médicaments, mais aussi celui en visites médicales associées au phénomène d'augmentation.

De l'avis de l'INESSS, le devis de cette étude n'est pas optimal. Il reconnaît que la rotigotine a une efficacité semblable à celle du pramipexole. Toutefois, en plus des effets systémiques attendus avec les agonistes de la dopamine, la rotigotine occasionne des réactions au site d'application. Il est important de mentionner que le plus faible nombre de visites médicales accordé à la rotigotine au regard du phénomène d'augmentation n'a pas été retenu. En effet, cet avantage est documenté par une comparaison indirecte sans ajustement de faible niveau de preuve. Il en résulte que l'INESSS a comparé le coût de traitement mensuel avec la rotigotine à celui avec le pramipexole. Puisqu'elle est beaucoup plus coûteuse que son comparateur et qu'elle présente une innocuité moins favorable, la rotigotine ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement du syndrome des jambes sans repos modéré ou grave.

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)

Le fabricant suggère que l'utilisation du timbre soit réservée aux patients chez qui les agonistes de la dopamine à libération immédiate ne sont pas tolérés ou ne maîtrisent pas adéquatement les signes et les symptômes de la maladie. Or, ayant précédemment remarqué que, mises à part les réactions cutanées au site d'application du timbre, les effets indésirables attribués à la rotigotine sont ceux typiquement associés à l'utilisation des agonistes dopaminergiques, on s'explique difficilement comment l'intolérance à l'un de ces agents pourrait justifier l'utilisation d'un autre médicament de la même classe pharmacologique. Par ailleurs, on ne dispose d'aucune donnée démontrant l'efficacité de la rotigotine après l'échec d'un premier traitement dopaminergique. D'ailleurs, pour les patients en ayant déjà fait l'essai, l'admissibilité aux études portant sur la rotigotine était conditionnelle à la démonstration d'une réponse positive aux agonistes dopaminergiques. Il s'agit de surcroît d'une manière probante de confirmer le diagnostic du syndrome des jambes sans repos.

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

RECOMMANDATION

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

- La rotigotine, aux doses quotidiennes recommandées, est plus efficace que le placebo pour réduire les signes et les symptômes des cas modérés ou graves du syndrome des jambes sans repos.
- Son efficacité est semblable à celle des agonistes dopaminergiques à libération immédiate.
- En plus des effets indésirables normalement attendus avec cette classe de médicaments, la rotigotine entraîne de nombreuses réactions cutanées au site d'application du timbre.
- On ne reconnaît pas d'avantage à la rotigotine quant à la diminution de la fréquence du phénomène d'augmentation.
- La rotigotine n'est pas une option efficiente comparativement au pramipexole, puisqu'elle est plus coûteuse, procure une efficacité semblable et a une innocuité moins favorable.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Allen RP, Picchiatti DL, Garcia-Borreguero D, et coll.** Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria – history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 2014;15:860–73.
- **Allen RP, Earley CJ.** Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep*. 1996;19(3):205–13.
- **Benes H, Garcia-Borreguero D, Ferini-Strambi L, et coll.** Augmentation in the treatment of restless legs syndrome with transdermal rotigotine. *Sleep Med* 2012;13:589–97.
- **Fulda S, Wetter TC.** Where dopamine meets opioids: a meta-analysis of the placebo effect in restless legs syndrome treatment studies. *Brain* 2008;131:902-17.
- **Garcia-Borreguero D, Allen RP, Kohnen R, et coll.** Diagnostic standards for dopaminergic augmentation of restless legs syndrome: report from a World Association of Sleep Medicine-International Restless Legs Syndrome Study Group consensus conference at the Max Planck Institute. *Sleep Med*.2007;8(5):520–30.
- **Garcia-Borreguero D, Allen RP, Silber MH et coll.** White paper summary of recommendations for the prevention and treatment of RLS/WED augmentation. A combined task force of the IRLSSG, EURLSSG and the RLS-foundation. May 2015 [En ligne. Page consultée le 16 juillet 2015] : <http://irlssg.org/augmentation/>
- **Hening WA, Allen RP, Ondo WG, et coll.** Rotigotine improves restless legs syndrome: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial in the United States. *Mov Disord* 2010;25(11):1675-83.
- **Hogl B, Garcia-Borreguero D, Trenkwalder C, et coll.** Efficacy and augmentation during 6 months of double-blind pramipexole for restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2011;12(4):351–60.
- **Legris ME, Morin ME.** Le syndrome des jambes sans repos. *Québec Pharmacie* 2010;57(3): 31-8.
- **Oertel WH, Benes H, Garcia-Borreguero D, et coll.** Efficacy of rotigotine transdermal system in severe restless legs syndrome: A randomized, double-blind, placebo controlled, six-week dose-finding trial in Europe. *Sleep Med* 2008;9(3):228-39.
- **Oertel W, Trenkwalder C, Benes H, et coll.** Long-term safety and efficacy of rotigotine transdermal patch for moderate-to-severe idiopathic restless legs syndrome: a 5-year open-label extension study. *Lancet Neurol* 2011;10(8):710-20.
- **Scholz H, Trenkwalder C, Kohnen R, et coll.** Dopamine agonists for restless legs syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art. No.: CD006009.
- **Silber MH, Girish M, Izurieta R.** Pramipexole in the management of restless legs syndrome: an extended study. *Sleep* 2003;26(7):819-21.

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

- **Trenkwalder C, Benes H, Poewe W, et coll.** Efficacy of rotigotine for treatment of moderate-to-severe restless legs syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7(7):595-604.
- **Trenkwalder C, Kohnen R, Allen RP, et coll.** Clinical Trials in Restless Legs Syndrome—Recommendations of the European RLS Study Group (EURLSSG). *Mov Disord* 2007;22 Suppl 18:S495-504.
- **Walters AS, Frauscher B, Allen R, et coll.** Review of Severity Rating Scales for Restless Legs Syndrome: Critique and Recommendations. *Mov Disord Clin Practice* 2014:317-24.
- **Winkelman JW, Johnston L.** Augmentation and tolerance with long-term pramipexole treatment of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2004;5(1):9-14.

Des références publiés ou non publiées ont été consultées

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

PMS-MEMANTINE^{MC} – Maladie d'Alzheimer

OCTOBRE 2015

Marque de commerce : pms-Memantine

Dénomination commune : Mémantine (chlorhydrate de)

Fabricant : Phmscience

Forme : Comprimé

Teneur : 5 mg

Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La mémantine est un antagoniste sélectif et non compétitif des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Selon la monographie de Santé Canada, pms-Memantine^{MC} « peut être utilisé en monothérapie pour le traitement symptomatique de la démence de type Alzheimer d'intensité modérée à sévère ». Des comprimés de 10 mg de mémantine (Ebixa^{MC} et versions génériques), utilisés pour cette même indication, figurent à la section des médicaments d'exception des listes. Il s'agit de la première évaluation du comprimé de 5 mg de pms-Memantine^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de la mémantine a déjà été reconnue pour le traitement symptomatique de la démence de type Alzheimer d'intensité modérée à grave.

Santé Canada a autorisé la commercialisation de la teneur de 5 mg de pms-Memantine^{MC} sur la base d'une analyse du processus de fabrication et des propriétés chimiques de cette teneur, en comparaison avec la teneur de 10 mg d'Ebixa^{MC}. Les résultats de cette analyse démontrent la proportionnalité de leurs ingrédients ainsi qu'un profil de dissolution équivalent.

Pertinence du comprimé de 5 mg de pms-Memantine^{MC}

La posologie recommandée pour un traitement d'entretien est de 20 mg de mémantine par jour, en deux doses. Cependant, afin de réduire le risque d'effets indésirables, on recommande de commencer le traitement avec une dose de 5 mg par jour, puis de l'augmenter graduellement, à intervalles d'au moins une semaine, par paliers de 5 mg et en fonction de la réponse et de la tolérance du patient, comme suit :

- semaine 1 : une dose de 5 mg le matin;
- semaine 2 : une dose de 5 mg le matin et une dose de 5 mg le soir;
- semaine 3 : une dose de 10 mg le matin et une dose de 5 mg le soir;
- semaine 4 et suivantes : une dose de 10 mg le matin et une dose de 10 mg le soir.

Le comprimé de 5 mg de pms-Memantine^{MC} est donc pertinent dans ce contexte.

En l'absence de comprimés de 5 mg, il est nécessaire de couper les comprimés sécables de 10 mg afin d'obtenir les doses de 5 mg requises durant la période de titration. Les ingrédients actifs n'étant pas toujours distribués de façon homogène dans un comprimé, il est préférable, lorsque c'est possible, d'utiliser des comprimés entiers, adaptés à la posologie requise plutôt que de couper des comprimés. L'ajout, sur les listes de médicaments, du comprimé de 5 mg 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).

pms-Memantine^{MC} permettrait une meilleure précision du dosage durant la phase de titration de la dose.

En conclusion, l'INESSS est d'avis que le comprimé de 5 mg de pms-Memantine^{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 5 mg de pms-Memantine^{MC} est de [REDACTED] \$. Ce prix est [REDACTED] à celui des comprimés de 10 mg des versions génériques de mémantine. Le coût de traitement avec la nouvelle teneur de 5 mg correspond [REDACTED] de celui obtenu avec le comprimé de 10 mg, car ce dernier est sécable. Selon l'INESSS, même si le pharmacien ou le patient n'a pas à couper de comprimé avec cette nouvelle teneur, cet avantage ne justifie pas cette grande différence de coût. Ainsi, le comprimé de 5 mg de pms-Memantine^{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 éléments mentionnés dans la section de la valeur thérapeutique aucun autre point n'a été retenu.

RECOMMANDATION

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

- La valeur thérapeutique de la mémantine a déjà été reconnue.
- La commercialisation de la teneur de 5 mg de pms-Memantine^{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 10 mg d'Ebixa^{MC}.
- Le comprimé de 5 mg est jugé pertinent en début de traitement, soit lors de la titration de la dose. Comparativement à l'utilisation du comprimé de 10 mg, qui doit être coupé afin d'obtenir les doses de 5 mg requises durant la période de titration, l'utilisation du comprimé de 5 mg assure une meilleure précision du dosage.
- Ce prix est [REDACTED] à celui des comprimés de 10 mg des versions génériques de mémantine.
- Le coût de traitement avec la nouvelle teneur de 5 mg correspond [REDACTED] de celui obtenu avec le comprimé de 10 mg, car ce dernier est sécable.
- Selon l'INESSS, même si le pharmacien ou le patient n'a pas à couper de comprimé avec cette nouvelle teneur, cet avantage ne justifie pas cette grande différence de coût.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire le comprimé de 5 mg de pms-Memantine^{MC} sur les listes de médicaments.

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

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

REMICADE^{MC} – Colite ulcéreuse

OCTOBRE 2015

Marque de commerce : Remicade

Dénomination commune : Infliximab

Fabricant : Janss. Inc

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneur : 100 mg

Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'infliximab est un anticorps monoclonal partiellement humanisé qui inhibe l'activité du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α). Cette cytokine naturelle est impliquée dans le développement de la progression de maladies inflammatoires, infectieuses et auto-immunes. Il est indiqué notamment « pour la réduction des signes et des symptômes de la colite ulcéreuse ainsi que pour l'induction et le maintien de la rémission clinique et de la guérison de la muqueuse, et la réduction ou l'abandon du recours aux corticostéroïdes chez les adultes atteints de colite ulcéreuse modérément à sévèrement active dont la réponse au traitement standard (c.-à-d. aminosalicylate et/ou corticostéroïde et/ou immunosuppresseur) n'est pas satisfaisante ». L'infliximab est inscrit sur les listes de médicaments pour traiter différentes maladies inflammatoires, dont la maladie de Crohn, selon certaines conditions. Actuellement, aucun agent biologique n'est inscrit sur les listes pour le traitement de la colite ulcéreuse. Un autre médicament indiqué pour cette condition, le védolizumab (Entyvio^{MC}), fait l'objet d'une recommandation dans les présents travaux. Il s'agit de la quatrième évaluation de Remicade^{MC} pour le traitement de la colite ulcéreuse par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Février 2007, 2013 [Avis de refus](#)
et Octobre 2014

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors des évaluations précédentes, l'INESSS a reconnu la valeur thérapeutique de l'infliximab pour le traitement des adultes atteints de colite ulcéreuse active, d'intensité modérée à grave, lorsque le traitement standard est inefficace, non toléré ou contre-indiqué. Cette appréciation est fondée sur les résultats des études ACT-1 et ACT-2 (Rutgeerts 2005) ainsi que sur ceux de 2 publications dérivées de ces études (Reinisch 2012, Sandborn 2009). Les résultats des études ACT-1 et ACT-2, d'une durée de 52 semaines et de 30 semaines respectivement, ont montré que 2 régimes posologiques d'infliximab (5 mg/kg et 10 mg/kg) sont plus efficaces que le placebo pour induire et maintenir une réponse clinique, une rémission clinique et une guérison de la muqueuse ou pour permettre la diminution ou l'arrêt des corticostéroïdes oraux. De plus, sur la base des données de l'étude de prolongation de Reinisch, certaines personnes peuvent bénéficier d'une rémission ou d'une bonne réponse jusqu'à 3 années supplémentaires. Quant aux résultats de l'analyse des données groupées des études ACT-1 et ACT-2

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

(Sandborn), ils indiquent que l'infliximab permet de réduire le nombre d'hospitalisations relatives à la colite ulcéreuse mais ne diminue pas de façon marquée le nombre de colectomies dans les 52 semaines suivant la première perfusion.

Parmi les publications soumises pour la présente évaluation, celles de Reich (2014) et de Moore (2014) ont été retenues. L'étude de Reich est un essai rétrospectif effectué à partir de l'analyse des dossiers de patients admis dans quatre hôpitaux d'Edmonton avec un diagnostic de colite ulcéreuse et ayant subi une colectomie subtotale ou une proctocolectomie. Elle a pour but de déterminer si le taux d'incidence de la colectomie a changé depuis l'introduction des anti-TNF α chez les patients souffrant de colite ulcéreuse réfractaire sur le plan médical. Pour ce qui est de la publication de Moore, il s'agit d'une étude rétrospective effectuée à partir de l'analyse des renseignements provenant de quatre bases de données de la Colombie-Britannique et portant sur les patients atteints de colite ulcéreuse recevant de l'infliximab. Elle a entre autres pour but de déterminer l'effet de l'infliximab sur le taux des colectomies causées par la colite ulcéreuse. Ces deux études montrent que les colectomies pourraient être diminuées dans certains cas depuis l'introduction de l'infliximab. Toutefois, les conclusions de ces études ne sont pas retenues à cause de leurs limites méthodologiques.

Besoin de santé

La colite ulcéreuse est une maladie inflammatoire chronique qui évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. Son traitement a pour objectif de réduire l'inflammation, d'induire et de maintenir une rémission clinique. Les patients atteints de colite ulcéreuse active, d'intensité modérée à grave, peuvent être traités à l'aide de préparations d'acide 5-aminosalicylique, d'immunosuppresseurs ou de corticostéroïdes oraux. Cependant, chez les patients pour qui la thérapie standard ne permet pas d'obtenir une réponse satisfaisante, la colectomie est une avenue curative à considérer. Ainsi, l'ajout de l'infliximab pourrait combler un besoin de santé pour le traitement des adultes atteints de colite ulcéreuse active, d'intensité modérée à grave, lorsque le traitement standard est inefficace, non toléré ou contre-indiqué. De plus, son utilisation pourrait retarder le recours à une intervention invasive et irréversible qu'est la colectomie.

En conclusion, l'opinion de l'INESSS à l'égard de la valeur thérapeutique de l'infliximab dans cette indication est toujours favorable.

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

Le coût annuel du traitement de la colite ulcéreuse avec l'infliximab, comprenant une phase d'induction à la dose de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6, suivie d'une phase de maintien à la dose de 5 mg/kg toutes les 8 semaines, est de ■■■ \$ pour la première année et de ■■■ \$ pour les années subséquentes chez une personne ayant une masse corporelle de 70 kg. À partir de la 14^e semaine, la dose peut être augmentée à 10 mg/kg toutes les 8 semaines, ce qui correspond à un coût annuel de traitement de ■■■ \$ pour la première année et de ■■■ \$ pour les années subséquentes. À titre informatif, le coût annuel du traitement avec le vedolizumab est de 26 230 \$ pour la première année et de 23 030 \$ pour les subséquentes.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une nouvelle analyse coût-utilité non publiée. Elle a pour but d'évaluer les ratios différentiels entre l'infliximab en ajout au traitement standard comparativement à ce dernier seul chez les patients avec une colite ulcéreuse modérée à grave qui n'ont pas répondu adéquatement au traitement standard seul.

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

Relativement à l'évaluation antérieure, le nouveau modèle soumis répond à plusieurs des limites soulevées, notamment la prise en charge des poussées en fonction de leur gravité, l'inclusion des augmentations de dose pour l'infliximab et la durée des cycles. L'analyse présente les caractéristiques suivantes :

- un arbre décisionnel qui modélise la réponse au traitement lors de son induction, selon trois états de santé : la rémission, la réponse partielle et l'absence de réponse. Pour la phase de maintien, un modèle de Markov simule l'évolution de la maladie selon ces mêmes trois états de santé, en plus de celui post-colectomie et des décès. Les poussées, les colectomies et les abandons de toutes causes sont également considérés;
- un horizon temporel de 10 ans;
- des données d'efficacité et d'innocuité qui proviennent principalement des essais ACT-1 et ACT-2, ainsi que de leur phase de prolongation;
- des valeurs d'utilité spécifiques aux états de santé et aux événements, obtenues principalement à l'aide de *l'EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire 5L* (EQ-5D) auprès de patients présentant une colite ulcéreuse;
- une perspective d'un ministère de la santé, dans laquelle sont considérés les coûts des traitements, de la prise en charge des poussées, de la colectomie et de ses complications, ainsi que des infections. Selon la perspective sociétale, les coûts indirects liés à la perte de productivité du patient sont ajoutés.

L'INESSS a jugé lors de l'évaluation antérieure que, afin que le modèle soit représentatif de la pratique clinique, les augmentations de dose à raison de 10 mg/kg toutes les 8 semaines doivent être considérées pour les patients qui prennent l'infliximab et qui expérimentent une poussée de leur maladie. Ainsi, bien que ce scénario ne constitue pas celui de base du fabricant, il est retenu 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 *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Ratios coût-utilité différentiels de l'infliximab en ajout au traitement standard par rapport à ce dernier seul pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave chez les patients qui n'ont pas répondu adéquatement au traitement standard, selon la perspective sociétale

Infliximab en ajout au traitement standard comparativement au traitement standard seul	QALY différentiel moyen par patient	Coût différentiel total moyen par patient	Ratio coût-utilité différentiel
FABRICANT			
Dose d'infliximab de 5 mg/kg toutes les 8 semaines	■	■ \$	■ \$/QALY gagné
Analyses de sensibilité			
Univariées	De ■ \$/QALY gagné à ■ \$/QALY gagné		
Probabilistes	La probabilité est de ■ % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de ■ % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
Augmentation de la dose d'infliximab à 10 mg/kg toutes les 8 semaines à la suite d'une poussée ^a	■	■ \$	■ \$/QALY gagné
INESSS			
Augmentation de la dose d'infliximab à 10 mg/kg toutes les 8 semaines à la suite d'une poussée ^a	0,99	101 542 \$	102 177 \$/QALY gagné
Analyses de sensibilité			
Univariées	De 85 515 \$/QALY gagné à 103 746 \$/QALY gagné		
Probabilistes	Résultat non déterminé		

a La dose est augmentée à 10 mg/kg toutes les 8 semaines chez les personnes qui expérimentent une poussée de leur maladie alors qu'elle est maintenue à 5 mg/kg toutes les 8 semaines pour les autres personnes.

Selon l'INESSS, le modèle représente adéquatement l'évolution de la maladie. Les nombreuses analyses de sensibilité pertinentes rendent compte de la robustesse des résultats. Toutefois, certaines incertitudes et limites sont soulevées. Ainsi, des modifications au regard des éléments clés de l'analyse pharmacoéconomique ont été apportées, les principales étant les suivantes :

- En raison de l'absence d'un agent de conservation dans la fiole d'infliximab, les pertes en médicament sont considérées.
- Le taux d'abandons de toutes causes est revu à la hausse afin de correspondre à celui des essais ACT-1 et ACT-2.
- La perte de productivité est diminuée pour chacun des trois états de santé, soit la rémission, la réponse partielle et l'absence de réponse.

Lorsque ces modifications sont apportées, il ressort que le ratio coût-utilité différentiel de l'infliximab en ajout au traitement standard par rapport à ce dernier seul se situe au-delà des valeurs habituellement jugées acceptables. De surcroît, l'INESSS est d'avis que ce résultat est sous-estimé, mais d'une ampleur difficilement quantifiable. En effet, la modélisation ne tient pas compte de la perte de réponse graduelle à l'infliximab en raison du développement d'anticorps neutralisants. De plus, l'avantage accordé à ce dernier au regard des infections sérieuses ne peut être retenu, les experts consultés étant plutôt d'avis que le risque serait supérieur à celui

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

du traitement standard seul. En conclusion, compte tenu des éléments soulevés, l'INESSS est d'avis que l'infliximab 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)

Comme dans l'évaluation précédente (INESSS 2014), certaines conséquences de la colite ulcéreuse sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé doivent être prises en compte. Ainsi, outre les considérations avancées dans la section traitant du besoin de santé, l'effet de l'infliximab sur les manifestations extra-intestinales, l'usage des corticostéroïdes, le risque de cancer du côlon, la fertilité et l'emploi sont des bénéfices qui ont été considérés.

Bien que l'INESSS soit sensible aux bénéfices de l'infliximab sur la santé des personnes atteintes de colite ulcéreuse, il estime qu'ils ne permettent pas de contrebalancer les ratios pharmacoéconomiques jugés trop élevés.

Analyse d'impact budgétaire

La mise à jour des données utilisées pour le calcul de l'impact budgétaire net de l'évaluation précédente fait ressortir qu'environ 779 personnes pourraient recevoir l'infliximab au cours des 3 premières années suivant l'ajout de l'indication de paiement reconnue pour la colite ulcéreuse d'intensité modérée à grave. Lorsque la durée du traitement et le coût total en médicament par personne varient selon la réponse et le moment d'instauration du traitement, il appert que des coûts additionnels d'environ 54 M\$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ. Toutefois, puisqu'une grande partie des patients visés par l'analyse reçoit déjà l'infliximab grâce à la mesure du patient d'exception, les coûts additionnels engendrés par l'ajout d'une indication seraient moins élevés, environnant plutôt 2,2 M\$ au cours des 3 prochaines années. Rappelons que la mesure du patient d'exception s'appuie sur des critères d'utilisation différents de ceux appliqués dans le cadre de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, notamment pour le critère de justesse du prix et du rapport entre le coût et l'efficacité.

RECOMMANDATION

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

- L'efficacité de l'infliximab pour induire et maintenir une réponse clinique, une rémission clinique et une guérison de la muqueuse ou pour permettre la diminution ou l'arrêt des corticostéroïdes oraux est démontrée.
- L'infliximab permet de réduire le nombre d'hospitalisations relatives à la colite ulcéreuse mais ne diminue pas de façon marquée le nombre de colectomies.
- L'inscription de l'infliximab pourrait combler un besoin de santé pour le traitement de la colite ulcéreuse d'intensité modérée à grave, lorsque le traitement standard est inefficace, non toléré ou contre-indiqué. De plus, son utilisation pourrait retarder le recours à une intervention invasive et irréversible.
- La colite ulcéreuse est associée à des conséquences importantes, notamment à des manifestations extra-intestinales parfois très invalidantes ainsi qu'à des effets indésirables et des complications liés à l'usage des corticostéroïdes oraux à long terme qui peuvent affecter la qualité de vie.
- Le coût annuel du traitement de la colite ulcéreuse avec l'infliximab varie de ■ \$ à ■ \$ selon la posologie, pour un patient de 70 kg.

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

- Les ratios coût-utilité différentiels de l'infliximab en ajout au traitement standard comparativement à ce dernier seul se trouvent au-delà des valeurs habituellement acceptables, s'élevant à plus de 102 000 \$/QALY gagné selon la perspective sociétale. Ainsi, ce produit est jugé non efficient.
- L'ajout d'une indication à l'infliximab se traduirait par des coûts additionnels sur le budget de la RAMQ d'environ 54 M\$ au cours des 3 premières années suivant cet ajout. Toutefois, il convient de noter que la majorité de ces patients reçoivent déjà l'infliximab par le biais de la mesure de patient d'exception. Ainsi, les coûts réels engendrés seraient moins élevés, environnant plutôt 2,2 M\$.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue pour le traitement de la colite ulcéreuse à Remicade^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Remicade^{MC} - Colite ulcéreuse. Québec, Qc : disponible à : www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2014/RemicadeCU_2014_10_CAV.pdf.
- **Moore SE, McGrail KM, Peterson S, et coll.** Infliximab in ulcerative colitis: the impact of preoperative treatment on rates of colectomy and prescribing practices in the province of British Columbia, Canada. *Dis Colon Rectum* 2014 Jan;57(1):83-90.
- **Reich KM, Chang HJ, Rezaie, et coll.** The incidence rate of colectomy for medically refractory ulcerative colitis has declined in parallel with increasing anti-TNF use: a time-trend study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40(6):629-38.
- **Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et coll.** Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(2):201-11.
- **Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et coll.** Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353(23):2462-76.
- **Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, et coll.** Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009;137(4):1250-60.

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 ÉVALUATION DE MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX

ARZERRA^{MC} – Leucémie lymphoïde chronique

OCTOBRE 2015

Marque de commerce : Arzerra

Dénomination commune : Ofatumumab

Fabricant : Novartis

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneur : 20 mg/ml (5 ml et 50 ml)

Avis de refus d'inscription à la Liste Établissements – Valeur thérapeutique

Recommandation

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Arzerra^{MC} sur la *Liste de médicaments - Établissements* pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

À l'intention du public

Arzerra^{MC} est un médicament utilisé pour traiter la leucémie lymphoïde chronique (LLC), une maladie grave qui progresse différemment d'une personne à l'autre. Pour certains, l'espérance de vie est très courte (1 an), pour d'autres elle est plus longue (plus de 10 ans). La LLC touche surtout une population âgée, qui a souvent d'autres maladies.

À l'exception de la greffe de cellules souches, à laquelle peu de patients sont admissibles, il n'existe aucun traitement permettant de guérir la LLC. Tout comme les autres traitements actuels, Arzerra^{MC} ne vise qu'à ralentir la progression de la maladie et à améliorer le confort des patients. Actuellement, la chimiothérapie à base de fludarabine est le meilleur traitement disponible, mais elle ne peut être utilisée que chez les patients en bon état de santé général. Les patients en moins bon état de santé peuvent notamment recevoir Gazyva^{MC} ou Rituxan^{MC}, tous les deux associés avec du chlorambucil. Arzerra^{MC} représente une option supplémentaire pour les personnes qui n'ont jamais été traitées et qui ne peuvent pas recevoir de la fludarabine. Il doit lui aussi être donné avec du chlorambucil.

Les données sur l'efficacité et les effets indésirables d'Arzerra^{MC} proviennent d'une étude dont la qualité est correcte. Les résultats montrent que ce médicament retarde la progression de la maladie de 9,3 mois comparativement au chlorambucil seul, mais qu'il ne semble pas prolonger la vie des patients. De plus, il n'y a pas assez de données sur la qualité de vie des patients traités avec Arzerra^{MC} pour lui reconnaître un avantage à cet égard. Quant aux effets indésirables, ils sont semblables à ceux des autres associations comparables. Enfin, un autre médicament ayant le même mécanisme d'action, Gazyva^{MC}, a récemment été inscrit sur les listes de médicaments. Celui-ci entraîne un bénéfice sur la survie, ce qui fait qu'Arzerra^{MC} n'apporte pas de valeur ajoutée aux traitements disponibles. En conclusion, l'INESSS n'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).

pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique d'Arzerra^{MC} et recommande donc au ministre de ne pas l'inscrire.

En conséquence, puisque la valeur thérapeutique d'Arzerra^{MC} n'est pas reconnue, les quatre autres aspects prévus à la loi (justesse du prix, rapport entre le coût et l'efficacité du traitement, les conséquences de l'inscription du médicament à la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et l'opportunité de l'inscription du médicament à la liste en regard de l'objet du régime général) n'ont pas été évalués.

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

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus à la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'ofatumumab est un anticorps monoclonal humain qui se lie spécifiquement à l'antigène CD20 retrouvé à la surface des lymphocytes B. Il entraîne la lyse cellulaire par l'intermédiaire de l'activation du complément ainsi que par la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante de l'anticorps. L'ofatumumab s'administre par voie intraveineuse et est indiqué « en association avec le chlorambucil pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez les patients n'ayant jamais été traités et chez lesquels un traitement par la fludarabine est jugé inapproprié ». Il s'agit de la première évaluation d'Arzerra^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La LLC est un cancer hématologique grave, dont la progression est variable d'une personne atteinte à l'autre, mais souvent lente. Le pronostic de survie peut varier de 1 an à plus de 10 ans. Au Québec, en 2014, environ 1 240 nouveaux cas de leucémie ont été diagnostiqués et les décès des suites de cette maladie sont estimés à 620 personnes. Notons que la LLC compte pour environ 11 % de ces cas. Ce cancer affecte une population âgée fréquemment atteinte de comorbidités. En présence d'une maladie asymptomatique, un suivi clinique est privilégié, tandis qu'en présence d'une progression ou de l'apparition de symptômes, un traitement est amorcé. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, qui a un potentiel curatif, est une option considérée, mais elle s'adresse à un pourcentage limité de personnes. Ainsi, pour la majorité des patients, le traitement de la LLC demeure à visée palliative dans le but de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie, et possiblement de prolonger la survie. L'âge, le statut de performance, les comorbidités et les préférences des patients sont des facteurs qui influencent le choix du traitement. Actuellement, le rituximab (Rituxan^{MC}) en association avec une chimiothérapie à base de fludarabine (Fludara^{MC} et version générique) est le traitement standard chez les personnes aptes à le tolérer. Chez les personnes âgées, en moins bon état de santé général ou qui présentent des comorbidités, l'obinutuzumab (Gazyva^{MC}) en association avec le chlorambucil (Leukeran^{MC}), le chlorambucil en monothérapie ainsi que la bendamustine (Treanda^{MC}) en monothérapie sont des options de traitement. L'association rituximab/chlorambucil est également administrée, mais n'est pas homologuée par Santé Canada et n'a pas d'indication reconnue sur la *Liste de médicaments - Établissements* pour traiter cette condition.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude de phase III COMPLEMENT 1 (Hillmen 2015) ainsi que des données de qualité de vie issues de cette étude présentées sous forme d'affiche au

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

19^e congrès annuel de l'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) (Hillmen 2014) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude COMPLEMENT 1 est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association ofatumumab/chlorambucil à celles du chlorambucil en monothérapie. Cette étude a été réalisée chez 447 adultes atteints d'une LLC symptomatique n'ayant jamais été traités. Ceux-ci ne pouvaient recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine, présentaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2 et avaient une espérance de vie de plus de 6 mois. L'ofatumumab était administré par voie intraveineuse à raison d'une dose de 300 mg au jour 1 et de 1 000 mg au jour 8 du premier cycle de 28 jours, suivie d'une dose de 1 000 mg au jour 1 des cycles subséquents. Le chlorambucil était administré par voie orale à raison de 10 mg/m² par jour aux jours 1 à 7 de chaque cycle de 28 jours. Les traitements étaient administrés pour un minimum de 3 cycles et un maximum de 12 cycles ou jusqu'à l'obtention de la meilleure réponse, soit une réponse clinique qui ne pouvait s'améliorer avec l'ajout de 3 cycles additionnels. Les traitements cessaient en cas de progression de la maladie ou d'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue temporairement ou la dose pouvait être ajustée (chlorambucil seulement à partir du deuxième cycle). Les patients recevant le chlorambucil en monothérapie ne pouvaient obtenir l'association ofatumumab/chlorambucil à la progression de la maladie, mais un traitement de deuxième intention pouvait leur être administré selon le schéma thérapeutique standard de chaque établissement. L'objectif d'évaluation principal était la survie sans progression évaluée par un comité indépendant. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter après un suivi médian de 28,9 mois, sont les suivants.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude d'Hillmen (2015)

Paramètre d'efficacité	Ofatumumab/ chlorambucil (n = 221)	Chlorambucil (n = 226)	RRI (IC95 %) ^a ou RC (IC95 %) ^b , valeur p
Survie médiane sans progression ^c	22,4 mois	13,1 mois	0,57 (0,45 à 0,72) ^a p < 0,001
Survie médiane sans progression ^d	23,4 mois	14,5 mois	0,54 (0,41 à 0,69) ^a p < 0,001
Réponse tumorale objective ^{c,e}	82 %	69 %	2,16 (1,36 à 3,42) ^b p = 0,001
Réponse complète ^{c,f}	14 %	1 %	n.d.
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	0,91 (0,57 à 1,43) ^a p = 0,666
Décès ^g	15 %	18 %	
Délai médian avant le traitement subséquent ^c	39,8 mois	24,7 mois	0,49 (0,36 à 0,67) ^a p < 0,001

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 %

b Rapport de cotes (*odds ratio*) et intervalle de confiance à 95 %

c Résultats d'évaluation du comité indépendant

d Résultats d'évaluation du comité indépendant réalisée seulement à l'aide des examens d'imagerie médicale (CT-Scan)

e Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) de 2008 (Hallek 2008)

f Pourcentage de patients ayant une réponse complète déterminée selon les critères d'évaluation de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (Hallek 2008)

g Pourcentage de patients

n.d. Non disponible

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

- La qualité méthodologique de cette étude est acceptable.
- Elle inclut un nombre suffisant de sujets et la répartition aléatoire est adéquate.
- L'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets et des investigateurs, mais la survie sans progression et les réponses au traitement ont été évaluées par un comité indépendant selon des critères reconnus. De plus, à la demande de la *Food and Drug Administration* (FDA), des analyses de sensibilité à l'aide des CT-Scan seulement ont été réalisées, ce qui est jugé satisfaisant.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. La majorité de ceux-ci (71 %) présentent au moins 2 affections concomitantes (score médian de 8 sur l'échelle *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS)) et une LLC symptomatique de stade A (33 %) ou B (36 %) de Binet. Environ 8 % ont une délétion du gène 17p.
- Les sujets sont généralement bien répartis entre les groupes, bien qu'il y ait des disparités au regard de certains facteurs pronostiques notamment le facteur négatif del11q (19 % contre 11 %) et le facteur positif del13q (58 % contre 49 %) dans le groupe ofatumumab/chlorambucil comparativement au groupe chlorambucil. Les experts sont toutefois d'avis que cela ne devrait pas avoir influencé les résultats.
- À la progression de la maladie, le *crossover* n'était pas permis, mais les patients pouvaient obtenir un traitement subséquent. On constate que 15 % des patients du groupe ofatumumab/chlorambucil et 25 % de ceux du groupe chlorambucil ont reçu la combinaison fludarabine/cyclophosphamide/rituximab comme traitement subséquent, ce

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

qui soulève un doute sur l'inadmissibilité initiale des patients à ce traitement. De plus, les données de survie médiane globale pourraient s'en trouver entachées.

- La population étudiée semble représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie. Mentionnons toutefois que peu de patients provenaient de l'Amérique du Nord (9 %). Par conséquent, s'il existe des différences inhérentes aux populations étudiées quant à l'évolution de la maladie ou à la réponse au traitement ou des trajectoires thérapeutiques différentes selon les pays, la généralisation des résultats à la population québécoise pourrait en être affectée.
- L'objectif d'évaluation principal, la survie sans progression, est jugé pertinent pour évaluer l'efficacité de ce traitement.
- Le traitement comparateur choisi, le chlorambucil, est acceptable, car il fait partie des médicaments utilisés en première intention de traitement de la LLC au Québec chez les patients qui ne peuvent pas recevoir un traitement à base de fludarabine. Toutefois, l'utilisation d'une association anti-CD20/agent alkylant telle que l'association rituximab/chlorambucil aurait été plus appropriée selon la pratique clinique actuelle.
- La dose de chlorambucil administrée est jugée acceptable, bien qu'elle se situe dans le spectre supérieur des doses utilisées dans les différentes études menées dans ce contexte. Notons que cette dose est peu utilisée au Québec.

Les résultats démontrent que l'association ofatumumab/chlorambucil prolonge la survie médiane sans progression de 9,3 mois comparativement au chlorambucil seul chez les patients atteints de LLC symptomatique en première intention de traitement, ce qui est jugé cliniquement modeste. Lorsque la survie médiane sans progression est évaluée par le comité indépendant, à l'aide des CT-scan seulement (demandée par la FDA), un gain de 8,9 mois en faveur de l'association ofatumumab/chlorambucil est observé. Cette méthode est jugée plus objective et appuie l'analyse principale. Les résultats d'analyses de sous-groupes montrent que des bénéfices sur la survie sans progression sont observés avec l'association ofatumumab/chlorambucil comparativement au chlorambucil seul pour la majorité des patients. Toutefois, aucune différence statistiquement significative n'est observée chez les patients ayant une mutation del17p ou 11q, un stade B ou C de Binet, moins de 55 ans, moins de deux comorbidités ou chez ceux déclarés inadmissibles à la fludarabine pour « autres raisons ». La plus faible puissance statistique de ces sous-analyses ne permet pas de tirer de conclusion.

Les résultats montrent que l'ajout de l'ofatumumab au chlorambucil permet à une proportion plus importante de patients d'obtenir une réponse tumorale objective, incluant davantage de réponses complètes, comparativement au chlorambucil seul. Pour ce qui est de la survie globale, la médiane n'est atteinte dans aucun des groupes. Toutefois, au moment de l'analyse, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes et, à 3 ans, le pourcentage de décès est semblable (15 % contre 18 %). Enfin, le délai médian avant le prochain traitement est en faveur de l'association ofatumumab/chlorambucil.

Quant à l'innocuité, l'association ofatumumab/chlorambucil entraîne un peu plus d'effets indésirables de grade 3 ou 4 que le chlorambucil en monothérapie (50 % contre 43 %). Il s'agit principalement de réactions liées aux perfusions (pyrexie, rash, nausée, urticaire, diarrhée; 10 %) et de troubles d'ordre hématologique (neutropénie 26 %, thrombocytopénie 5 %, anémie 5 % et leucopénie 3 %). En ce qui a trait à la fréquence des abandons en raison des effets indésirables, elle est identique dans les deux groupes (13 %).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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'affiche d'Hillmen (2014) présente les données de qualité de vie obtenues chez les patients de l'étude COMPLEMENT 1. Les questionnaires utilisés, soit l'*European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) QLC-C30 et QLQ-CLL16, sont reconnus et validés. Notons que 96 % des sujets ont répondu aux questionnaires au moins une fois. Il en ressort que le score de santé globale (QLC-C30) s'améliore dans les deux groupes par rapport aux valeurs de base et celui lié à la fatigue (QLQ-CLL16) semble diminuer légèrement. Par contre, aucune différence statistiquement significative n'est observée entre l'association ofatumumab/chlorambucil et le chlorambucil en monothérapie pour ces paramètres. Une amélioration statistiquement significative a toutefois été décelée pour l'échelle de la fonction émotionnelle (QLC-C30) et celle des infections (QLQ-CLL16), ainsi que pour le score des symptômes B (QLQ-CLL16). L'absence d'insu favorise généralement l'exagération des bénéfices par les patients en faveur du traitement à l'étude. Néanmoins, l'INESSS est d'avis que, quoiqu'il soit difficile de tirer des conclusions de cette analyse, l'ajout de l'ofatumumab au chlorambucil ne semble pas avoir d'effet négatif sur la qualité de vie des patients.

Comparaison entre l'association ofatumumab/chlorambucil et les autres associations anti-CD20/agent alkylant ainsi que la bendamustine

Il n'existe pas d'étude comparant directement l'efficacité et l'innocuité de l'association ofatumumab/chlorambucil à celles des associations obinutuzumab/chlorambucil, rituximab/chlorambucil (Goede 2014) et à celles de la bendamustine (Knauf 2009) pour le traitement de première intention de la LLC. De plus, une comparaison indirecte ne peut être réalisée en raison de diverses limites méthodologiques et cliniques présentes dans les études pivots notamment l'hétérogénéité des populations au regard de l'âge, des stades de la maladie, des comorbidités ainsi que des doses de chlorambucil utilisées. Par conséquent, les données actuelles ne permettent pas d'évaluer adéquatement les bénéfices cliniques de l'association ofatumumab/chlorambucil par rapport aux autres associations anti-CD20/agent alkylant et à la bendamustine en première intention de traitement de la LLC. Notons toutefois que seule l'association obinutuzumab/chlorambucil a démontré un avantage sur la survie globale des patients comparativement au chlorambucil. En effet, une diminution significative de 53 % du risque de décès en faveur de cette association a été observée (Goede 2015).

Besoin de santé

En première intention de traitement de la LLC, l'âge, le statut de performance, les comorbidités et la préférence des patients sont des facteurs qui influencent le choix du traitement. Actuellement, chez les personnes qui ne peuvent pas recevoir un traitement à base de fludarabine en raison de sa toxicité (âge avancé, moins bon état de santé général ou présence de comorbidités), les associations combinant un anti-CD20 et un agent alkylant, notamment les associations obinutuzumab/chlorambucil et rituximab/chlorambucil représentent les options de traitement privilégiées. Toutefois, seule l'association obinutuzumab/chlorambucil est inscrite sur la *Liste de médicaments - Établissements* et homologuée par Santé Canada pour traiter cette condition. Le chlorambucil, en monothérapie ou en association avec la prednisone, ainsi que la bendamustine en monothérapie sont également des options de traitement.

Bien que son usage permette de retarder l'administration des traitements utilisés en deuxième intention, de l'avis des experts, l'association ofatumumab/chlorambucil ne permet pas de combler un besoin de santé. Dans le contexte de l'arsenal thérapeutique actuel, cette molécule n'a pas de valeur ajoutée. En effet, l'inscription récente de l'obinutuzumab, un traitement qui

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

entraîne un bénéfice sur la survie globale, sur les listes de médicaments, rend le recours à l'ofatumumab obsolète.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO qui se sont prévalus de leur droit de vote sont majoritairement d'avis que l'ofatumumab en association avec le chlorambucil ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de première intention de la LLC chez les patients qui ne sont pas admissibles à recevoir un traitement à base de fludarabine.

Motifs de la position majoritaire

- L'étude COMPLEMENT 1 est de qualité méthodologique acceptable.
- Les résultats démontrent que l'association ofatumumab/chlorambucil améliore de 9,3 mois la survie médiane sans progression comparativement au chlorambucil seul en première intention de traitement chez les patients atteints de LLC qui ne peuvent recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine (22,4 mois contre 13,1 mois). L'ampleur de ce gain est toutefois jugée cliniquement modeste pour cette maladie.
- Aucun avantage significatif en faveur de l'association ofatumumab/chlorambucil par rapport au chlorambucil seul n'est observé sur la survie globale.
- L'ajout de l'ofatumumab au chlorambucil entraîne davantage d'effets indésirables, principalement des réactions lors de la perfusion et des troubles d'ordre hématologique comparativement au chlorambucil seul.
- Bien que l'ajout de l'ofatumumab au chlorambucil semble améliorer certains aspects de la qualité de vie des patients notamment les symptômes B, il n'y a pas de différence significative quant au score de santé globale ni à celui de la fatigue. De plus, l'absence d'insu pourrait avoir favorisé le traitement à l'étude.
- Étant donné l'ajout de l'obinutuzumab, qui a un avantage sur la survie globale, sur les listes de médicaments, l'usage de l'ofatumumab, un médicament ayant le même mécanisme d'action, n'a pas beaucoup d'intérêt en première intention de traitement. Par conséquent, ce traitement ne permet pas de combler un besoin de santé.

Motifs de la position minoritaire

- Bien que le gain de survie médiane sans progression de 9,3 mois en faveur l'association ofatumumab/chlorambucil soit jugé cliniquement modeste, cette option thérapeutique permet de retarder d'environ 15 mois le délai avant l'administration d'un traitement de deuxième intention comparativement au chlorambucil.
- L'ajout de l'ofatumumab au chlorambucil permet à une proportion significative de patients d'obtenir une réponse tumorale objective, incluant davantage de réponses complètes, comparativement au chlorambucil seul.
- Aucun avantage en faveur de l'association ofatumumab/chlorambucil n'est observé sur la survie médiane globale au moment de l'analyse, mais la plupart des traitements administrés en première intention de la LLC n'ont pas davantage démontré de tels bénéfices.
- L'ajout de l'ofatumumab au chlorambucil entraîne des effets indésirables importants, mais certains effets indésirables notamment les neutropénies semblent survenir moins fréquemment qu'avec d'autres associations anti-CD20/agent alkylant. Par conséquent, le clinicien pourrait opter pour ce traitement chez certains patients à risque.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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'association ofatumumab/chlorambucil représente une option thérapeutique supplémentaire combinant un anti-CD20 et un agent alkylant pour le traitement de première intention de la LLC. Étant donné le peu de traitements disponibles, toutes les options thérapeutiques additionnelles sont importantes.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et coll.** Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia : a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111(12):5446-56.
- **Hillmen P, Chang CN, Haiderali A.** Improved health-related quality of life in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ofatumumab plus chlorambucil or chlorambucil. [Abstract PCN155]. Affiche présentée au 19th Annual Meeting of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Montréal, Québec. May 31- June 4 2014.
- **Hillmen P, Robak T, Janssens A, et coll.** Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet* 2015;385(9980):1873-83.
- **Goede V, Fischer K, Busch R, et coll.** Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370(12):1101-10.
- **Goede V, Fischer K, Engelke A, et coll.** Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia*. 2015;29(7):1602-4
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur : État des lieux et bilan du projet pilote. Septembre 2012. <http://www.inesss.qc.ca/>
- **Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et coll.** Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27(26):4378-84.

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

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

JAKAVI^{MC} – Splénomégalie associée à la myélofibrose

OCTOBRE 2015

Marque de commerce : Jakavi

Dénomination commune : Ruxolitinib (phosphate de)

Fabricant : Novartis

Forme : Comprimé

Teneur : 10 mg

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le ruxolitinib est un inhibiteur sélectif des tyrosines kinases JAK1 et JAK2, impliquées dans la myélofibrose. L'inhibition de ces enzymes par le ruxolitinib empêche l'activation de la voie JAK-STAT, ce qui réduit l'hyperprolifération cellulaire et la surproduction des cytokines. Ce médicament, qui s'administre par voie orale, est indiqué « dans le traitement de la splénomégalie et/ou des symptômes qui y sont associés chez les patients adultes atteints de myélofibrose primitive (aussi connue sous le nom de *myélofibrose idiopathique chronique*), de myélofibrose consécutive à une polyglobulie essentielle ou de myélofibrose consécutive à une thrombocythémie essentielle ».

Actuellement, les comprimés de 5 mg, 15 mg et 20 mg de Jakavi^{MC} sont inscrits sur les listes de médicaments. Il s'agit de la première évaluation du comprimé dosé à 10 mg de Jakavi^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Février 2013 Recommandation de l'INESSS : [Avis de refus à défaut d'une entente de partage de risque financier](#)

Décision du ministre : Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

Février 2014 [Modification d'une indication reconnue – Médicament d'exception](#)

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

- ◆ pour le traitement de la splénomégalie associée à la myélofibrose primitive, à la myélofibrose consécutive à une polycythémie vraie ou à une thrombocythémie essentielle, chez les personnes présentant :
 - une rate palpable à 5 cm ou plus sous le rebord costal gauche accompagnée d'une imagerie de base;
 - une maladie de risque intermédiaire 2 ou de haut risque selon l'IPSS (système international de score d'évaluation du pronostic);
 - un statut de performance selon l'ECOG inférieur ou égal à 3;

L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 6 mois.

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

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par la réduction importante de la splénomégalie confirmée par imagerie ou par l'examen physique et par l'amélioration de la symptomatologie chez les patients symptomatiques initialement. Les autorisations subséquentes sont pour des durées de 6 mois.

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 50 mg.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du ruxolitinib a déjà été reconnue par l'INESSS pour le traitement de la splénomégalie associée à la myélofibrose primitive, à la myélofibrose consécutive à une polycythémie vraie ou à une thrombocythémie essentielle, chez les personnes qui ont une symptomatologie importante. Ce sont les résultats des études COMFORT-I (Verstovsek 2012) et COMFORT-II (Harrison 2012) qui ont permis de reconnaître les bénéfices du ruxolitinib. Il est à noter qu'une dose biquotidienne de 10 mg a été utilisée dans les études chez certains patients ayant nécessité des ajustements de dose.

Selon la posologie reconnue par Santé Canada, le traitement avec le ruxolitinib doit être amorcé avec une dose d'attaque, soit 15 mg ou 20 mg en fonction du décompte plaquettaire du patient, administrée deux fois par jour pendant 4 semaines. Cette dose doit être abaissée à 10 mg deux fois par jour chez certaines personnes présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Après 4 semaines de traitement, la dose peut être ajustée selon l'efficacité ou l'innocuité. Il est possible d'augmenter la dose de 5 mg deux fois par jour, toutes les 2 semaines, jusqu'à une dose biquotidienne maximale de 25 mg. Du point de vue de l'innocuité, si le décompte de plaquettes diminue en deçà de certains seuils, des réductions de doses sont requises, conformément à un algorithme prédéterminé, afin d'éviter toute interruption du traitement. Dans ce contexte, une dose biquotidienne de 10 mg doit être administrée chez les personnes qui présentent un décompte plaquettaire variant entre 75 000 plaquettes/mm³ et 100 000 plaquettes/mm³ et qui recevaient une dose biquotidienne de 15 mg ou plus de ruxolitinib au moment du déclin du nombre de plaquettes. De plus, la dose de ruxolitinib doit être réduite à 10 mg deux fois par jour chez les personnes qui reçoivent de façon concomitante un inhibiteur puissant du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4).

Ainsi, la pertinence du comprimé de 10 mg de ruxolitinib consiste principalement dans la prise en charge des patients qui présentent une insuffisance rénale ou hépatique, qui reçoivent un inhibiteur puissant du CYP3A4 en concomitance ou qui nécessitent une réduction de dose en raison d'une toxicité hématologique. Compte tenu de ce qui précède, l'INESSS est d'avis que le comprimé de 10 mg de ruxolitinib satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le prix d'un comprimé de 10 mg de ruxolitinib est de 82,19 \$. Ce prix est identique à celui des comprimés dosés à 5 mg, 15 mg et 20 mg. Le coût de traitement mensuel avec le ruxolitinib, à une posologie biquotidienne de 10 mg avec ces comprimés, est de 4 931 \$. Présentement, le coût de traitement mensuel double (9 863 \$) puisque 2 comprimés de 5 mg doivent être associés. Ainsi, l'usage du comprimé de 10 mg de ruxolitinib permettrait de répondre à plusieurs situations cliniques, sans augmenter le coût de traitement mensuel contrairement à l'usage de 2 comprimés de 5 mg.

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

Du point de vue pharmacoéconomique, l'inscription de la teneur de 10 mg de ruxolitinib n'entraîne pas de modification aux conclusions de l'évaluation de l'analyse appréciée antérieurement. L'INESSS estime que le ratio coût-utilité différentiel, estimé à plus de 95 842 \$/QALY gagné, est trop élevé. Toutefois, l'inscription de cette teneur réduit une part d'incertitude soulevée précédemment, notamment au regard des coûts supplémentaires occasionnés par les ajustements de doses.

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

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire basée sur l'historique des demandes de remboursement du ruxolitinib pour les comprimés de 5 mg, 15 mg et 20 mg. Le fabricant suppose que la proportion de patients traités à la posologie de 10 mg deux fois par jour avec des comprimés de 5 mg serait d'environ ■ %. Pour le fabricant, l'ajout du comprimé de 10 mg permettrait de réduire de moitié les coûts associés aux patients traités à la posologie de 10 mg deux fois par jour. Ainsi, ces coûts représenteraient ■ % du coût total du ruxolitinib.

Impact budgétaire net de l'ajout du comprimé de 10 mg de Jakavi^{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	-861 162 \$	-947 278 \$	-1 042 006 \$	-2 850 446 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles			-2 399 144 \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées			-3 267 998 \$

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

b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,90 \$ et la marge bénéficiaire du grossiste.

Les prévisions de l'INESSS, qui reposent sur l'historique des données de facturation à la RAMQ, diffèrent de celles du fabricant. L'INESSS a aussi modifié certaines hypothèses avancées par ce dernier :

- La prévision des coûts liés au nombre d'ordonnances de ruxolitinib dans les trois prochaines années est moins élevée.
- La proportion de patients traités à la posologie de 10 mg deux fois par jour avec des comprimés de 5 mg représente environ 31 %. Donc, les économies possibles totaliseraient 15,5 % des coûts.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'ajout du comprimé de 10 mg de ruxolitinib générerait des économies au budget de la RAMQ estimées à 2,9 M\$ pour les trois prochaines années.

RECOMMANDATION

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

- La valeur thérapeutique du ruxolitinib a déjà été 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).

- Le comprimé de 10 mg de ruxolitinib est pertinent pour la prise en charge des patients atteints de myélofibrose qui présentent une insuffisance rénale ou hépatique, qui reçoivent un inhibiteur puissant du CYP3A4 en concomitance ou qui nécessitent une réduction de dose en raison d'une toxicité hématologique.
- L'usage du comprimé de 10 mg de ruxolitinib permettrait de répondre à plusieurs situations cliniques, sans augmenter le coût de traitement mensuel contrairement à l'usage de 2 comprimés de 5 mg.
- Du point de vue pharmacoéconomique, l'inscription de la teneur de 10 mg de ruxolitinib n'entraîne pas de modification aux conclusions de l'évaluation de l'analyse appréciée antérieurement.
- L'ajout du comprimé de 10 mg de ruxolitinib générerait des économies au budget de la RAMQ estimées à 2,9 M\$ pour les trois prochaines années.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'ajouter le comprimé de 10 mg de Jakavi^{MC} sur les listes de médicaments selon la même indication reconnue que celle des comprimés de 5 mg, 15 mg et 20 mg actuellement inscrits.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et coll.** JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med 2012;366(9):787-98.
- **Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et coll.** A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med 2012;366(9):799-807.

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

ENTYVIO^{MC} – Colite ulcéreuse

OCTOBRE 2015

Marque de commerce : Entyvio

Dénomination commune : Vedolizumab

Fabricant : Takeda

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneur : 300 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).

TAFINLAR^{MC} – Mélanome avancé ou métastatique
OCTOBRE 2015

Marque de commerce : Tafinlar
Dénomination commune : Dabrafénib (mésylate de)
Fabricant : Novartis
Forme : Capsule
Teneurs : 50 mg et 75 mg

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

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

XALKORI^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules
OCTOBRE 2015

Marque de commerce : Xalkori
Dénomination commune : Crizotinib
Fabricant : Pfizer
Forme : Capsule
Teneurs : 200 mg et 250 mg

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

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

ZYDELIG^{MC} – Leucémie lymphoïde chronique

OCTOBRE 2015

Marque de commerce : Zydelig

Dénomination commune : Idélalisib

Fabricant : Gilead

Forme : Capsule

Teneurs : 100 mg et 150 mg

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

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

6 AUTRE

INFLECTRA^{MC} – Polyarthrite rhumatoïde, spondylite ankylosante, arthrite psoriasique et psoriasis en plaques

OCTOBRE 2015

Marque de commerce : Inflectra

Dénomination commune : Infliximab

Fabricant : Hospira

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneur : 100 mg

Avis

AVANT-PROPOS

Inflectra^{MC} est un médicament qui contient de l'infliximab. Selon les dispositions législatives et réglementaires de Santé Canada, il s'agit d'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 organismes d'homologation ont développé des exigences spécifiques aux PBU, qui sont basées sur une analyse scientifique rigoureuse. Au Canada, les PBU sont réglementés au même titre que les produits biologiques novateurs en vertu du Règlement sur les aliments et drogues. 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). Les exigences de Santé Canada recourent d'ailleurs, à plusieurs égards, les exigences décrites par l'Agence européenne des médicaments (EMA, European Medicines Agency). La Food and Drug Administration (FDA) dispose elle aussi d'un cadre évaluatif particulier. Il est à noter que ces exigences reposent sur des données de pharmacologie visant à s'assurer que le PBU est très semblable au produit novateur et qu'en présence de différences, ces dernières ne sont pas cliniquement significatives. Selon la trajectoire de la maladie et des considérations pathophysiologiques, des données cliniques complémentaires peuvent être exigées par les organismes d'homologation. Les données cliniques exigées varient en fonction des risques potentiels pour les patients et de l'appréciation des différences moléculaires et de leurs potentielles répercussions cliniques.

Au sein des régimes d'assurance, les PBU visent à réduire le fardeau économique lié au remboursement des médicaments biologiques. Pour les PBU, le développement des études cliniques est moindre que pour les produits novateurs, puisque l'ensemble des études cliniques réalisées avec la molécule novatrice constitue la base scientifique sur laquelle la reconnaissance de l'efficacité et de l'innocuité repose. Une démonstration robuste de la biosimilarité doit être soumise, et celle-ci excède souvent les données ayant été colligées par la molécule de référence. Prenant en compte que l'ensemble des études cliniques est moindre,

Notez que les informations 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).

considérant le rôle des PBU au sein des régimes, les organismes d'homologation ont imposé une obligation incrémentale de suivi clinique aux fabricants desdits produits afin de s'assurer que la balance entre les bénéfices et les risques demeure acceptable.

Certains cliniciens ont soulevé des préoccupations à la suite de l'inscription d'Inflectra^{MC} sur les listes de médicaments et de la mise en place de nouvelles règles concernant le recours à la mention *ne pas substituer* (NPS). L'INESSS a donc jugé opportun de réévaluer le PBU de l'infliximab utilisé chez les patients présentant une stabilisation de leur maladie avec le produit novateur à la lumière de ces préoccupations. Celles-ci font état d'un risque potentiel de perte d'efficacité et également de problèmes organisationnels. L'INESSS a procédé à l'évaluation des différents éléments en tenant compte des critères prévus à la Loi et des considérations propres à l'évaluation des PBU. Il est important de rappeler qu'au-delà des considérations d'ordre économique mentionnées précédemment, les PBU visent à assurer un accès équitable et raisonnable aux soins requis par l'état de santé des personnes tout en garantissant la pérennité des régimes d'assurance.

Dans la démarche d'évaluation, les risques cliniques et économiques, tant du point de vue individuel que collectif, ont été pris en compte sans que ne soit mis de côté l'aspect de la justice distributive. Comme toutes les évaluations de l'INESSS, celle-ci repose sur l'analyse des données probantes. C'est donc toujours avec ce souci de rigueur scientifique que les préoccupations soulevées par les cliniciens sont prises en considération, afin de s'assurer que les appréhensions soient fondées sur des données probantes robustes.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Inflectra^{MC} est un PBU de l'infliximab, dont le produit de référence est Remicade^{MC} (Janssen). L'infliximab est un anticorps monoclonal partiellement humanisé qui inhibe l'activité d'une cytokine, le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α). Inflectra^{MC} est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylite ankylosante, de l'arthrite psoriasique et du psoriasis en plaques. Il est inscrit à la section des médicaments d'exception des listes pour ces indications depuis le 1^{er} février 2015. Remicade^{MC} est inscrit sur les listes de médicaments à titre de médicament d'exception pour traiter différentes maladies inflammatoires, dont celles pour lesquelles Inflectra^{MC} est indiqué ainsi que pour la maladie de Crohn et l'arthrite juvénile idiopathique.

Il s'agit de la deuxième évaluation d'Inflectra^{MC} réalisée à l'initiative de l'INESSS afin d'évaluer les données cliniques sur l'utilisation du PBU de l'infliximab chez les patients présentant une stabilisation de leur maladie avec le produit novateur. Un groupe d'experts dans le domaine de la rhumatologie et de l'immunologie a été formé pour le soutenir dans l'évaluation des données probantes au sujet de l'efficacité et de l'innocuité du PBU de l'infliximab, principalement concernant les différentes préoccupations de ce dossier.

BREF HISTORIQUE

- 2 février 2015 [Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception](#)
- 12 février 2015 Nouvelle règles concernant le recours à la mention *ne pas substituer* (NPS) par le ministre de la Santé et des Services sociaux
- 19 février 2015 Publication de [l'infolettre numéro 266](#) par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) précisant les modalités d'application des nouvelles règles concernant le recours à la mention *ne pas substituer* (NPS). Le

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

remboursement du Remicade^{MC} est permis lorsque le centre de perfusion où est administré ce dernier est plus près du domicile du patient que le centre de perfusion où est administré l'Inflextra^{MC} et lui est plus facilement accessible, compte tenu de son état de santé.

24 avril 2015 Publication de [l'infolettre numéro 020](#) par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) précisant une modification temporaire aux modalités de remboursement du Remicade^{MC}, permettant le remboursement du Remicade^{MC} chez les personnes le recevant avant le 24 avril 2015.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation précédente, l'INESSS a jugé que la preuve appuyant la biosimilarité d'Inflextra^{MC} avec Remicade^{MC} était suffisamment robuste pour reconnaître sa valeur thérapeutique pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylite ankylosante, de l'arthrite psoriasique et du psoriasis en plaques. Cette preuve était basée sur plusieurs éléments dont :

- Les données de caractérisation comparatives qui démontrent une biosimilarité entre les deux produits sur le plan de la qualité du produit, du mécanisme d'action, de l'activité biologique, du profil d'innocuité et du profil d'immunogénicité.
- Les résultats de l'étude PLANETRA (Yoo mai 2013), de niveau de preuve élevée, qui démontrent une efficacité et une innocuité comparables entre le PBU de l'infliximab et le produit novateur chez 606 adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. L'efficacité est évaluée sur des paramètres d'efficacité reconnus pour cette pathologie sur une période de 30 semaines.
- Les résultats de l'étude PLANETAS (Park octobre 2013), de niveau de preuve modéré, qui démontrent que les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ainsi que l'efficacité du PBU de l'infliximab sont comparables à ceux du produit novateur chez 250 adultes atteints de spondylite ankylosante. L'efficacité est évaluée sur deux paramètres d'efficacité reconnus pour cette pathologie sur une période de 30 semaines.
- Les fondements scientifiques qui appuient l'extrapolation des données cliniques pour l'arthrite psoriasique et le psoriasis en plaques, notamment :
 - la similarité de la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylite ankylosante avec celle de l'arthrite psoriasique et du psoriasis en plaques;
 - la biosimilarité démontrée entre les deux produits;
 - la similarité des schémas posologiques de l'infliximab utilisés dans ces pathologies;
 - l'expérience clinique acquise avec Remicade^{MC}.

Dans les présents travaux, l'INESSS a procédé à une recension des écrits et à une évaluation des données probantes pouvant soutenir les préoccupations des cliniciens à savoir un risque potentiel de perte d'efficacité et de survenue d'effets indésirables causées par des différences quant à la structure moléculaire entre les deux produits d'infliximab.

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 les deux produits d'infliximab ainsi que leurs répercussions cliniques potentielles. L'analyse approfondie de ces données confirme que la caractérisation de la structure moléculaire de chacun des produits (c'est-à-dire la structure primaire, les structures d'ordres supérieurs, la pureté de la molécule, les isoformes et l'oxydation de la molécule) est comparable et que cela satisfait aux critères émis par Santé Canada. Aucune différence n'est observée entre les deux

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

anticorps en ce qui a trait à leur liaison au TNF- α et à la neutralisation de celui-ci. Toutefois, de légères différences sont observées dans leur profil de glycosylation. Le PBU de l'infliximab contient un plus faible taux d'espèces non fucosylés que le produit de référence. Notons que de telles différences pourraient également être observées entre deux lots de production du PBU de l'infliximab comme entre deux lots de production du produit novateur, dans le respect des normes établies par Santé Canada. La glycosylation influence la flexibilité des chaînes lourdes de l'anticorps et joue un rôle dans les mécanismes immunomodulateurs et d'immunogénicité. D'un point de vue clinique, cette différence pourrait se traduire par une efficacité et une immunogénicité plus faibles ou plus grandes du PBU de l'infliximab comparativement au produit novateur. De l'avis des experts en immunologie consultés, il est difficile d'apprécier ces conséquences sur l'unique base des données de caractérisation comparatives puisque le mécanisme d'action de l'infliximab dans les différentes indications reconnues n'est pas entièrement connu. La conduite d'essais cliniques comparant le PBU de l'infliximab par rapport au produit novateur permet de mettre en lumière les réelles répercussions cliniques liées aux légères différences structurales observées entre les deux produits. Or, les résultats des études PLANETRA et PLANETAS viennent confirmer qu'en dépit des légères différences identifiées lors des études non cliniques, l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité des deux molécules d'infliximab sont semblables.

Les experts considèrent que ces données sont robustes et suffisantes pour adhérer à cette conclusion. Ils sont cependant réticents à extrapoler celle-ci lorsque le PBU de l'infliximab est utilisé chez un patient dont la maladie est stable avec Remicade^{MC}, car les patients inclus dans les études cliniques n'avaient jamais reçu d'infliximab antérieurement. Des données non publiées issues de l'analyse de banque de données, présentées sous forme d'affiches, ont été portées à l'attention de l'INESSS pour soutenir les préoccupations quant aux risques potentiels de perte d'efficacité lorsque le PBU de l'infliximab est utilisé chez un patient dont la maladie est stable avec Remicade^{MC}. Elles rapportent notamment qu'en présence d'une perte d'efficacité avec un anti-TNF- α , l'utilisation d'un médicament avec un mécanisme d'action différent serait une option thérapeutique ayant un taux de rétention sur 5 ans plus élevé que l'utilisation d'un deuxième ou un troisième anti-TNF- α . De plus, les anti-TNF- α couramment utilisés présentent un taux de rétention similaire, qu'ils soient utilisés l'un avant l'autre ou vice-versa. Les résultats obtenus ne permettent pas de soutenir les préoccupations sur le risque de perte d'efficacité lorsque le PBU de l'infliximab est utilisé chez une personne dont la maladie est stabilisée avec le produit novateur.

L'INESSS a procédé à une recension systématique des écrits sur les banques PubMed et www.clinicaltrials.gov afin de cerner des publications portant sur l'utilisation du PBU de l'infliximab chez des patients présentant une stabilisation de leur maladie avec un traitement par Remicade^{MC}. Un nombre limité de publications, toutes sous forme d'abrégés présentés dans des congrès, ont été répertoriés. Certaines d'entre elles portent sur une population pédiatrique ou atteinte d'une maladie inflammatoire de l'intestin pour laquelle cet usage n'est pas indiqué au Canada. Seulement trois publications concernent les indications reconnues pour le PBU de l'infliximab. L'une d'elles ne rapporte pas de résultats sur les paramètres d'efficacité les plus utilisés pour évaluer l'efficacité des traitements dans ces pathologies. Ainsi, les abrégés de Yoo (octobre 2013) et de Park (décembre 2013) ont été retenus. Par ailleurs, une étude à répartition aléatoire, à double insu, en groupes parallèles, d'une durée de 2 ans, ayant pour objectif d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du PBU de l'infliximab comparativement à celles du produit novateur chez des patients présentant une stabilisation de leur maladie avec un traitement par Remicade^{MC}, est actuellement en cours (NOR-SWITCH).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 abrégés de Yoo (octobre 2013) et de Park (décembre 2013), tous les deux préparés pour le congrès annuel de l'American College of Rheumatology (ACR-ARHP) de 2013, rapportent les résultats des phases de prolongation en mode ouvert des études PLANETRA et PLANETAS, respectivement. Les patients recevant le PBU de l'infliximab lors de l'étude initiale, d'une durée de 54 semaines, continuent ce traitement alors que les patients recevant Remicade^{MC} sont transférés au PBU pour une durée supplémentaire de 48 semaines (102 semaines au total). La phase de prolongation de l'étude PLANETRA inclut 302 sujets tandis que 174 personnes ont participé à celle de l'étude PLANETAS.

Les résultats de ces abrégés montrent que les bénéfices cliniques obtenus après 54 semaines de traitement avec le PBU de l'infliximab se maintiennent jusqu'à 102 semaines de traitement, tant chez les patients qui ont reçu le PBU depuis le début de l'étude que chez ceux dont le PBU a remplacé le produit novateur. L'efficacité du PBU de l'infliximab dans les deux groupes s'est avérée comparable tout au long de l'étude. Il n'y pas de signal d'effets indésirables ni d'une immunogénicité plus marquée lorsque le PBU de l'infliximab est utilisé en remplacement du produit novateur.

Le niveau de preuve de ce type de publication est faible. Les données présentées sont parcellaires, ce qui rend l'appréciation de la qualité méthodologique des études difficile. Il s'agit d'études de cohortes prospectives, non contrôlées avec les limites méthodologiques inhérentes à ce type de devis. Malgré ces limites, les résultats observés sont rassurants quant aux préoccupations émises par les cliniciens. De l'avis des experts consultés, ce type de devis n'est pas satisfaisant pour répondre aux préoccupations sur le risque potentiel de perte d'efficacité et de survenue d'effets indésirables causées par des différences quant à la structure moléculaire des deux produits d'infliximab. De plus, ils considèrent que le nombre de patients inclus dans les études et leur durée ne sont pas suffisants pour confirmer l'absence ou non de répercussions cliniques. Seules des études de niveau de preuve élevé portant sur un grand nombre de patients et d'une durée supérieure à 3 ans peuvent permettre de répondre à leurs préoccupations. Bien qu'il soit souhaitable que de telles données soient disponibles, l'INESSS est d'avis que dans le contexte scientifique particulier appliqué à l'homologation des PBU, une telle exigence n'est pas réaliste. Les preuves scientifiques exigées par les organismes réglementaires, basées sur une analyse scientifique rigoureuse, sont considérées suffisamment robustes pour soutenir l'utilisation du PBU de l'infliximab.

En somme, la biosimilarité entre les deux produits d'infliximab est démontrée sur le plan de la qualité du produit, de l'activité biologique, du mécanisme d'action, du profil d'innocuité et du profil d'immunogénicité. De plus, les résultats de l'étude PLANETRA et ceux de l'étude PLANETAS montrent que les légères différences structurales observées entre les deux produits n'ont pas de répercussions cliniques. Le PBU de l'infliximab présente une efficacité et une innocuité comparables avec le produit novateur. Bien que les études cliniques à l'appui du dossier ne portent que chez des patients n'ayant jamais reçu d'infliximab, rien ne porte à croire que l'efficacité et l'innocuité du PBU de l'infliximab soient différentes de celles du produit novateur lorsque qu'il est utilisé chez des patients présentant une stabilisation de leur maladie avec Remicade^{MC}. D'ailleurs, les abrégés précédemment décrits n'indiquent pas de signaux d'efficacité, d'effets indésirables ni d'immunogénicité différents chez cette population. Par ailleurs, l'INESSS a eu accès à des données non publiées du programme de surveillance après la mise en marché. Les rapports de cas recensés entre juillet 2013 et janvier 2015, ne révèlent pas d'augmentation du risque d'effets indésirables. De plus, aucun cas de perte d'efficacité n'a

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

été rapporté lorsque le PBU de l'infliximab est utilisé pour remplacer le produit novateur. Par conséquent, bien que l'INESSS demeure sensible aux préoccupations des experts, à la suite d'une vérification approfondie du dossier, il estime que ces craintes ne sont pas fondées sur des données probantes.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSÉMI) qui se sont prévalus de leur droit de vote sont unanimement d'avis que les données analysées dans la présente évaluation ne leur permettent pas de modifier leur opinion sur la valeur thérapeutique du PBU de l'infliximab. Leur opinion demeure favorable à l'égard de la valeur thérapeutique de celui-ci comme traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylite ankylosante, de l'arthrite psoriasique et du psoriasis en plaques est reconnues, tant chez les patients n'ayant jamais reçu de l'infliximab que chez ceux dont la maladie est stabilisée avec Remicade^{MC}.

Motifs de la position unanime

- La biosimilarité est démontrée entre le PBU de l'infliximab et le produit novateur.
- L'analyse approfondie des données non cliniques comparatives sur la caractérisation du PBU de l'infliximab par rapport au produit de référence révèle de légères différences en ce qui a trait aux degrés de fucosylation de la molécule.
- Il est difficile d'apprécier les répercussions cliniques de cette différence sur l'unique base de ces données puisque le mécanisme d'action de l'infliximab est encore peu connu.
- Les résultats de deux études de bonne qualité méthodologique démontrent que le PBU présente des bénéfices cliniques et un profil d'innocuité comparables à ceux du produit novateur.
- Malgré des données actuellement limitées et d'un niveau de preuve faible sur l'utilisation du PBU de l'infliximab chez des patients dont la maladie est stabilisée avec Remicade^{MC}, les résultats observés sont rassurants quant aux préoccupations émises par les cliniciens.
- De l'avis des experts consultés, seules des études de niveau de preuve élevé portant sur un grand nombre de patients et d'une durée supérieure à 3 ans permettrait de les rassurer.
- Dans le contexte scientifique particulier appliqué à l'homologation des PBU, la réalisation d'études de niveau de preuve élevé portant sur un grand nombre de patients et d'une durée supérieure à 3 ans n'est pas réaliste.
- Les preuves scientifiques exigées par les organismes réglementaires, basées sur une analyse scientifique rigoureuse, sont considérées suffisamment robustes pour soutenir l'utilisation du PBU de l'infliximab.
- Bien que les études cliniques à l'appui du dossier ne portent que chez des patients n'ayant jamais reçu d'infliximab, rien ne porte à croire que l'efficacité et l'innocuité du PBU de l'infliximab soient différentes de celles du produit novateur lorsque qu'il est utilisé chez des patients présentant une stabilisation de leur maladie avec Remicade^{MC}.

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

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

Le coût de traitement avec Inflectra^{MC} est inférieur à celui de Remicade^{MC} d'environ 31 %. Par exemple, le coût annuel du traitement de la polyarthrite rhumatoïde avec Remicade^{MC}, comprenant une phase d'induction à la dose initiale de 3 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6, suivie d'une phase de maintien à la dose de 3 mg/kg toutes les 8 semaines, est de 22 560 \$ pour la première année et de 19 740 \$ pour les années subséquentes chez une personne de 70 kg. Ces coûts seraient respectivement de 15 600 \$ et 13 650 \$ avec Inflectra^{MC}.

Du point de vue pharmacoéconomique, la présente évaluation n'entraîne pas de modification aux conclusions de l'analyse appréciée antérieurement. Inflectra^{MC} est une option thérapeutique plus efficiente que Remicade^{MC} pour les quatre indications qui lui sont reconnues : il procure des bénéfices cliniques semblables pour des coûts moindres de l'ordre de 31%, correspondant à des économies annuelles par personne variant entre 6 960 \$ et 11 020 \$, selon l'indication et la posologie retenue. En conséquence, l'INESSS juge qu'Inflectra^{MC} satisfait toujours 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'Inflectra^{MC} et Remicade^{MC} ont les mêmes dénominations communes, formes et teneurs, l'inscription aux listes d'Inflectra^{MC} fait en sorte que la méthode du prix le plus bas (PPB) sert à établir le prix payable de l'infliximab pour les quatre indications considérées. Ainsi, si une personne souhaite recevoir Remicade^{MC}, elle doit déboursier un excédent variant d'environ 7 950 \$ à 12 590 \$ annuellement, selon la posologie utilisée et sa maladie. Cela représente pour le patient un fardeau financier très important.

Depuis l'usage de l'infliximab en contexte ambulatoire, des cliniques privées de perfusion financées par le fabricant de Remicade^{MC} ont été mises sur pied et elles faisaient partie des éléments considérés dans l'analyse économique de la demande d'inscription du produit. Depuis l'inscription d'Inflectra^{MC} en février 2015, des cliniques de perfusion ont été déployées par son fabricant, mais ce réseau est actuellement moindre que celui développé par le fabricant de Remicade^{MC}. Cette situation fait en sorte de limiter l'accès au PBU pour les patients de certaines régions de la province. Les nouvelles règles mises en place concernant le recours à la mention *ne pas substituer* (NPS) prennent en compte cette situation et permettent, par un code justificatif, le remboursement du produit novateur lorsque le centre de perfusion où est administré ce dernier est plus près du domicile du patient que le centre de perfusion où est administré Inflectra^{MC}. Il est cependant raisonnable de croire que le nombre de cliniques de perfusion pour le PBU augmentera avec son utilisation et que le recours au code justificatif permettant le remboursement de Remicade^{MC} diminuera. Par ailleurs, puisque l'administration de produits de l'infliximab se fait par des cliniques de perfusions différentes, la logistique entourant l'accès au PBU de l'infliximab est plus complexe chez les personnes recevant déjà le produit novateur. En effet, les médecins devront prévoir de refaire des démarches pour inscrire les patients à la nouvelle clinique.

De plus, le développement d'un réseau de cliniques de perfusion financé par l'industrie pharmaceutique comporte un certain risque pour le système public de soins. Le maintien d'un tel réseau privé est étroitement lié à la vente du médicament qui a motivé la mise en place de ce dernier. Dans l'éventualité où l'un des produits perdrait une grande part de marché, il 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).

appréhendé que le nombre de cliniques puisse diminuer, limitant ainsi l'accès à l'administration de certains produits inscrits aux listes. Il est peu probable que le réseau public soit en mesure de répondre à une demande accrue de perfusions dans un court laps de temps. De plus, de telles pratiques font en sorte de fidéliser la clientèle à un médicament et de rendre plus difficile l'acceptation d'un changement de traitement par le patient. Finalement, dans un contexte où la gestion des cliniques de perfusion est effectuée par l'industrie pharmaceutique, la confidentialité des données, la protection de la vie privée et l'indépendance professionnelle soulèvent des enjeux éthiques.

Analyse d'impact budgétaire

À la lumière des nouvelles règles concernant le recours à la mention *ne pas substituer* (NPS) et des préoccupations soulevées quant à l'usage du PBU chez les patients dont la maladie est stabilisée avec Remicade^{MC}, l'INESSS a effectué une mise à jour de sa précédente analyse d'impact budgétaire. En effet, la modification temporaire aux modalités de remboursement de Remicade^{MC}, permettant le remboursement de ce dernier chez les personnes le recevant avant le 24 avril 2015, pourrait être maintenue pour répondre à ces préoccupations. L'analyse a pour objectif d'évaluer l'impact de ces deux éléments sur le budget de la RAMQ pour les quatre indications reconnues pour Inflectra^{MC}.

Afin d'informer le décideur, l'INESSS quantifie les économies associées à l'usage d'Inflectra^{MC} selon trois scénarios évalués sur un horizon temporel de trois ans :

- Scénario A : les nouvelles règles concernant la mention *ne pas substituer* (NPS) sont appliquées, Inflectra^{MC} serait utilisé chez l'ensemble des patients à l'exception de ceux pour qui le centre de perfusion où est administré Remicade^{MC} est plus facilement accessible, compte tenu de leur état de santé.
- Scénario B : le maintien sur une période d'un an de la mesure administrative temporaire actuellement en vigueur, permettant le remboursement de Remicade^{MC} chez les personnes qui l'ont reçu avant le 24 avril 2015, l'usage d'Inflectra^{MC} serait limité aux patients n'ayant jamais été traités avec Remicade^{MC} et qui ont accès à une clinique de perfusion d'Inflectra^{MC} dans leur région. Pour les années subséquentes, Inflectra^{MC} serait utilisé pour l'ensemble des patients à l'exception de ceux pour qui le centre de perfusion où est administré Remicade^{MC} est plus facilement accessible, compte tenu de leur état de santé.
- Scénario C : le maintien sur une période de 3 ans de la mesure administrative temporaire actuellement en vigueur, permettant le remboursement de Remicade^{MC} chez les personnes qui l'ont reçu avant le 24 avril 2015, Inflectra^{MC} serait utilisé seulement chez les patients qui n'ont jamais été traités avec Remicade^{MC} et pour qui le centre de perfusion où est administré Inflectra^{MC} est plus facilement accessible.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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'usage d'Inflectra^{MC} selon l'application de certaines mesures administratives pour les quatre indications qui lui sont reconnues

administratives pour les quatre indications qui leur sont reconnues

Scénarios ^a		An 1	An 2	An 3	Total
Scénario A : Application des nouvelles règles concernant la mention <i>ne pas substituer</i> (NPS)					
INESSS	RAMQ	-5 851 544 \$	-6 523 620 \$	-7 259 660 \$	-19 634 823 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles ^b			-18 363 980 \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées ^c			-20 941 427 \$
Scénario B : Maintien de la mesure administrative temporaire d'une durée d'un an permettant le remboursement de Remicade ^{MC} chez les personnes qui l'ont reçu avant le 24 avril 2015					
INESSS	RAMQ	-715 037 \$	-6 523 620 \$	-7 259 660 \$	-14 498 317 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles ^b			-13 911 892 \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées ^c			-15 435 115 \$
Scénario C : Maintien de la mesure administrative temporaire d'une durée de trois ans permettant le remboursement de Remicade ^{MC} chez les personnes qui l'ont reçu avant le 24 avril 2015					
INESSS	RAMQ	-715 037 \$	-1 525 490 \$	-2 441 696 \$	-4 682 223 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles ^b			-3 792 710 \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées ^c			-5 000 159 \$

a Estimations incluant le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Estimations obtenues en retenant des proportions plus faibles de patients pour qui le centre de perfusion où Remicade^{MC} est administré est plus facilement accessible, compte tenu de leur état de santé

c Estimations obtenues en retenant des proportions plus élevées de patients pour qui le centre de perfusion où Remicade^{MC} est administré est plus facilement accessible, compte tenu de leur état de santé

L'INESSS a effectué son analyse d'impact budgétaire selon une méthodologie basée sur la distribution des ordonnances standardisées aux 30 jours, extrapolée à partir des statistiques de facturation de la RAMQ du 1^{er} janvier 2009 au 30 juin 2015. Il a retenu les hypothèses suivantes :

- une croissance du marché de l'infliximab variant de 0 % à 10 %, selon l'indication;
- au cours des trois prochaines années, 30 %, 25 % et 20 % des patients auraient plus facilement accès à un centre de perfusion où est administré Remicade^{MC}. Compte tenu de leur condition, ces patients pourraient recevoir Remicade^{MC};
- selon l'application ou non d'une mesure administrative, le nombre de personnes pour qui le coût de traitement d'Inflectra^{MC} est retenu varie grandement. Dans les scénarios B et C, en plus d'être influencé par l'accessibilité aux cliniques de perfusion d'Inflectra^{MC}, leur nombre dépend principalement de la proportion de personnes n'ayant jamais été traitées avec Remicade^{MC}, qui est estimée à 5 % annuellement.

Compte tenu de ces hypothèses, des économies associées à l'usage d'Inflectra^{MC} d'environ 19,6 M\$ seraient à prévoir pour les trois premières années lorsque les nouvelles règles concernant la mention *ne pas substituer* (NPS) sont appliquées. Dans un contexte où une mesure administrative d'une durée d'un an ou de 3 ans, permettant le remboursement de Remicade^{MC} chez les personnes l'ayant reçu avant le 24 avril 2015, est considérée, les économies associées à l'usage d'Inflectra^{MC} sont réduites à 14,5 M\$ et à 4,7 M\$, respectivement. Le coût d'opportunité associé à l'une ou l'autre des mesures, sur trois ans, est de 5,1 M\$ et de 14,9 M\$. En d'autres termes, le coût d'opportunité associé au remboursement de Remicade^{MC} chez les personnes l'ayant reçu avant le 24 avril 2015 est d'environ 5 M\$ par année.

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

Considérations particulières

Le développement de PBU est un nouveau concept dans le domaine scientifique qui suscite beaucoup de préoccupations tant au Québec qu'ailleurs dans le monde. L'expérience clinique avec ce type de médicaments est à développer puisque leur arrivée sur le marché est relativement récente. De plus, la méconnaissance des exigences relatives à l'homologation des PBU par les organismes réglementaires, ainsi que l'interprétation des données appuyant la biosimilarité entre le PBU et son produit de référence jouent un rôle important dans l'acceptation des cliniciens de prescrire ce médicament et des patients de le recevoir.

En plus des préoccupations discutées à la section de la valeur thérapeutique, les cliniciens craignent également que la gestion d'une perte d'efficacité soit plus complexe à la suite de l'utilisation du PBU de l'infliximab chez des personnes dont la maladie était stabilisée initialement avec le produit novateur et que des réactions perfusionnelles soient plus fréquentes dans l'éventualité d'une réintroduction du produit novateur de l'infliximab à la suite de l'usage du PBU. Ces hypothèses sont évoquées étant donné que l'infliximab se distingue des autres agents biologiques par son immunogénicité plus importante, sans toutefois qu'il n'y ait pour les appuyer de données ou d'éléments particuliers émanant de l'expérience européenne où le PBU est utilisé depuis plus longtemps. Par ailleurs, ils ont émis certaines préoccupations d'ordre logistique et organisationnel lorsque les patients recevant déjà Remicade^{MC} se voient prescrire Inflectra^{MC}. En effet, puisque l'administration de ces produits se fait par des cliniques de perfusion différentes, ils doivent amorcer de nouvelles démarches de références pour s'assurer que le patient ait accès à une clinique. Cela demande du temps et pourrait entraîner des délais dans l'administration des traitements. Par conséquent, les cliniciens sont d'avis que les patients recevant déjà Remicade^{MC} devraient pouvoir poursuivre leur traitement et que les nouvelles règles relatives à la mention *ne pas substituer* (NPS) devraient tenir compte de cette situation particulière.

Du point de vue des patients, à la lumière des lettres reçues de patients ou d'associations, il persiste une inquiétude, pour ceux recevant déjà Remicade^{MC}, quant au fait de subir une perte d'efficacité avec le PBU, étant donné les préoccupations scientifiques et cliniques soulevées par les cliniciens; ou du moins, par les nombreuses informations véhiculées sur le sujet. Finalement, les patients apprécient le programme de support accompagnant l'administration du médicament novateur et sont inquiets de ne pas avoir le même service avec le fabricant du PBU de l'infliximab. En effet, plusieurs patients rapportent qu'ils ont développé un lien de confiance avec l'équipe de soins de la clinique de perfusion et un changement de clinique leur causerait une grande anxiété.

L'INESSS estime qu'il faut également prendre en compte le concept de justice distributive prescrit par la Loi sur l'assurance médicaments et énoncé à l'article 2 de celle-ci. Le Québec s'est doté d'un régime public d'assurance médicaments, car la santé est considérée comme une valeur importante et qu'il a été jugé essentiel que tout un chacun y ait un accès, circonscrit dans les limites de notre société libre et démocratique. À cet effet, la loi énonce que le régime général d'assurance médicaments (RGAM) est limité et qu'il prévoit un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé ». Le caractère d'« accès raisonnable » renvoie aux ressources disponibles qui sont limitées et qui doivent être prises en compte afin d'assurer la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Le caractère « équitable » impose, quant à lui, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction

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

de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé et du partage des gains de santé ou des risques entre les membres de notre société.

À cet égard, l'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen le remboursement d'Inflectra^{MC} pour les quatre indications reconnues constitue une décision responsable, juste et équitable pour assurer la pérennité du RGAM, et ce, tant chez les patients n'ayant jamais reçu de l'infliximab que chez ceux dont la maladie est stabilisée avec Remicade^{MC}. Cependant, considérant le peu de recul avec ce nouveau concept scientifique, le remboursement de Remicade^{MC} chez les personnes dont la maladie est stabilisée avec ce dernier pourrait constituer une mesure acceptable seulement pour une durée limitée, le temps de permettre la mise en place des cliniques d'Inflectra^{MC} par le fabricant, la création et l'optimisation de protocole de transfert et de liens entre les cliniques ainsi que l'acceptation des cliniciens à prescrire le PBU de l'infliximab pouvant être favorisée par des démarches éducationnelles continues.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis que le remboursement d'Inflectra^{MC} pour les quatre indications reconnues est une décision toujours responsable, juste et équitable pour assurer la pérennité du RGAM. Cependant, considérant le peu de recul avec ce nouveau concept scientifique, le maintien de la mesure administrative permettant le remboursement de Remicade^{MC} pour les personnes l'ayant reçu avant le 24 avril 2015 pourrait constituer une mesure acceptable seulement pour une durée limitée, le temps de permettre :

- la mise en place du réseau des cliniques;
- la création et l'optimisation de protocole de transfert et de liens entre les cliniques;
- l'acceptation des cliniciens à prescrire le PBU de l'infliximab pouvant être favorisée par des démarches éducationnelles continues.

Motifs de la position unanime

- Le développement de PBU est un nouveau concept dans le domaine scientifique qui suscite beaucoup de préoccupations tant au Québec qu'ailleurs dans le monde.
- La biosimilarité est démontrée entre le PBU de l'infliximab et le produit novateur.
- Les résultats de deux études de bonne qualité méthodologique démontrent que le PBU procure des bénéfices cliniques et présente un profil d'innocuité comparable à ceux du produit novateur.
- Dans le contexte scientifique particulier appliqué à l'homologation des PBU, les preuves scientifiques exigées par les organismes réglementaires, basées sur une analyse scientifique rigoureuse, sont considérées comme suffisamment robustes pour soutenir l'utilisation du PBU de l'infliximab.
- Bien que les études cliniques à l'appui du dossier ne portent que chez des patients n'ayant jamais reçu d'infliximab, rien ne porte à croire que l'efficacité et l'innocuité du PBU de l'infliximab soient différentes de celles du produit novateur lorsque qu'il est utilisé chez des patients présentant une stabilisation de leur maladie avec Remicade^{MC}.
- Le coût de traitement avec Inflectra^{MC} est inférieur à celui de Remicade^{MC} d'environ 31 %.
- Inflectra^{MC} est une option thérapeutique plus efficiente que Remicade^{MC} pour les quatre indications qui lui sont reconnues : il procure des bénéfices cliniques

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

semblables pour des coûts moindres de l'ordre de 31%, ce qui correspond à des économies annuelles par personne variant entre 6 960 \$ et 11 020 \$, selon l'indication et la posologie retenues.

- Le coût d'opportunité annuel associé au remboursement de Remicade^{MC} chez les personnes l'ayant reçu avant le 24 avril 2015 est d'environ 5 M\$.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Park W, Hrycaj P, Jeka S et al.** A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013 October;72(10):1605-1612.
- **Park W, Miranda P, Brzosko M et al.** Efficacy and safety of CT-P13 (infliximab biosimilar) over two years in patients with ankylosing spondylitis: comparison between continuing with CT-P13 and switching from infliximab to CT-P13 (abstract L15). *Arthritis Rheum.* 2013 december;65(12):3326. (
- **Santé Canada.** Lignes directrices à l'intention des promoteurs : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux produits biologiques ultérieurs (PBU), 5 mars 2010.
- **Sokka T et Kautiainen H.** Clinical experience with infliximab biosimilar- switch from remicade. *EULAR Congress Rome, Italy Abstract SAT0174.*
- **Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P et al.** A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013 May;72(10):1613-1620.
- **Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J et al.** Efficacy and safety of CT-P13 (infliximab biosimilar) over two years in patients with rheumatoid arthritis: Comparison between continued CT-P13 and switching from infliximab to CT-P13 (abstract 39033). *Arthritis Rheum.* 2013 december;65(12):3319.
- **Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J et al.** A phase 3 randomised controlled trial to compare CT-P13 with infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54 week results from the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013 June;72 (Suppl 3):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).

7 ÉVALUATION DE CERTAINS PANSEMENTS

CUTICELL^{MC} CONTACT – Traitement des plaies

OCTOBRE 2015

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

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 première évaluation des pansements Cuticell^{MC} Contact par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Historiquement, il a toujours été considéré que les pansements interface de silicone ou de polyamide présentent des propriétés favorables pour un usage sur des plaies à risque de saignement et permettent de réduire la douleur lors des changements de pansements. Ils peuvent être laissés en place jusqu'à sept jours. Toutefois, aucune étude documentant l'efficacité comparative de Cuticell^{MC} Contact par rapport à celle de comparateurs jugés pertinents pour ce qui est de la réduction de la douleur lors des changements de pansements n'a été fournie. 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.

Ainsi, 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.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire les pansements de la gamme Cuticell Contact^{MC} 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

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

- **Hallern Bv, Dorte S.** Preventing hypergranulation while protecting epithelialisation – test of a new wound contact layer based on silicone. European Wound Management Association 2014 [En ligne. Page consultée le 28 avril 2015] : http://ewma.org/fileadmin/user_upload/EWMA/P288.pdf

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).

CUTIMED^{MC} SILTEC PLUS – Traitement des plaies

OCTOBRE 2015

Marque de commerce : Cutimed Siltec Plus

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

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 d'inscription à la Liste du RGAM - Médicament d'exception

Avis d'inscription à la Liste Établissements

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Cutimed^{MC} Siltec Plus est une gamme de pansements absorbants non bordés, en mousse hydrophile de polyuréthane avec un adhésif en silicone. Le silicone présente l'avantage de réduire la douleur et les traumatismes lors des changements de pansements sur une peau macérée ou fragilisée. Leur usage est recommandé principalement pour le traitement des plaies faiblement à modérément exsudatives. Il s'agit de la première évaluation des pansements Cutimed^{MC} Siltec Plus par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Juin 2011 Inscription de pansements de la gamme Cutimed^{MC} Siltec

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Aucune étude publiée comparant l'efficacité des pansements Cutimed^{MC} Siltec Plus à celle des pansements Cutimed^{MC} Siltec ou d'autres pansements n'est disponible. Toutefois, de l'avis d'experts, l'ajout de la couche de contact en silicone procure une meilleure adhésion du pansement, améliore le confort du patient et contribue à minimiser les traumatismes lors des changements de pansements. De plus, l'inertie du silicone diminue le risque d'allergie de contact.

Par ailleurs, les cinq formats de pansements sont pertinents car ils sont identiques à ceux de Cutimed^{MC} Siltec actuellement inscrits aux listes.

En conséquence, puisque la valeur thérapeutique des pansements de la gamme Cutimed^{MC} Siltec a déjà été reconnue et que l'ajout d'une couche de silicone est jugé pertinent d'un point de vue clinique, l'INESSS est d'avis que les pansements Cutimed^{MC} Siltec Plus satisfont également au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des plaies, mais aucun bénéfice clinique incrémental ne leur est reconnu.

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

L'évaluation économique d'un pansement d'une dénomination commune inscrite à la *Liste 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 Cutimed^{MC} Siltec Plus est présentée dans le tableau suivant.

Comparaison des coûts des pansements Cutimed^{MC} Siltec Plus et de ceux des pansements absorbants – mousse hydrophile seule ou en association

Surface active	Prix soumis par cm ² de surface active ^a	Prix moyen par cm ² de surface active du groupe de comparateurs ^a	Prix médian par cm ² de surface active du groupe de comparateurs ^a
MOINS DE 100 cm²			
5 cm x 6 cm - 30 cm ²	0,0569 \$	0,0537 \$	0,0589 \$
100 cm² À 200 cm²			
10 cm x 10 cm - 100 cm ²	0,0374 \$	0,0400 \$	0,0395 \$
10 cm x 20 cm - 200 cm ²	0,0395 \$	0,0400 \$	0,0395 \$
201 cm² À 500 cm²			
15 cm x 15 cm - 225 cm ²	0,0369 \$	0,0384 \$	0,0396 \$
20 cm x 20 cm - 400 cm ²	0,0356 \$	0,0384 \$	0,0396 \$

a Selon le prix de la *Liste de médicaments* de février 2015 ou celui soumis par le fabricant

Les prix par cm² de surface active soumis pour les pansements Cutimed^{MC} Siltec Plus sont inférieurs à la moyenne ou à la médiane des prix des pansements absorbants – mousse hydrophile seule ou en association, inscrits sur la *Liste de médicaments* de février 2015. Ainsi, l'INESSS est d'avis que les pansements Cutimed^{MC} Siltec Plus 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 Cutimed^{MC} Siltec Plus sont 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.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire les cinq formats de Cutimed^{MC} Siltec Plus suivants à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* du régime général et à la *Liste de médicaments – Établissements*.

- Cutimed^{MC} Siltec Plus (5 cm x 6 cm - 30 cm²)
- Cutimed^{MC} Siltec Plus (10 cm x 10 cm - 100 cm²)
- Cutimed^{MC} Siltec Plus (10 cm x 20 cm - 200 cm²)
- Cutimed^{MC} Siltec Plus (15 cm x 15 cm - 225 cm²)
- Cutimed^{MC} Siltec Plus (20 cm x 20 cm - 400 cm²)

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

Les indications reconnues seraient les mêmes que celles des pansements inscrits sous la dénomination commune suivante : Pansement absorbant – mousse hydrophile seule ou en association.

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).

CUTISORB^{MC} ULTRA – Traitement des plaies

OCTOBRE 2015

Marque de commerce : Cutisorb Ultra

Dénomination commune : Pansement absorbant - fibres gélifiantes

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Cutisorb^{MC} Ultra est une gamme de pansements absorbants non bordés composés de fibres gélifiantes. Ceux-ci sont épais, ce qui leur conférerait une plus grande résistance et une capacité d'absorption supérieure. Leur usage est recommandé principalement pour le traitement des plaies largement exsudatives. Il s'agit de la première évaluation des pansements Cutisorb^{MC} Ultra par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Aucune étude publiée comparant la capacité d'absorption et la résistance des pansements Cutisorb^{MC} Ultra à celle d'autres pansements de la même catégorie inscrits aux listes n'est disponible.

De l'avis d'experts, les pansements plus épais permettent généralement de réduire la fréquence de leurs changements. Leur usage peut également remplacer la superposition de pansements lors de la prise en charge des plaies largement exsudatives. Cependant, aucune donnée ne permet de comparer adéquatement l'efficacité de ces pansements à celle de comparateurs jugés pertinents, en ce qui a trait notamment à la capacité d'absorption. L'INESSS juge essentiel d'avoir des données cliniques comparatives, d'un niveau de preuve adéquat, contre un pansement absorbant composé de fibres gélifiantes inscrit aux listes de médicaments, et ce, pour les indications qui sont reconnues à cette dénomination commune.

Ainsi, l'INESSS est d'avis que les pansements de la gamme Cutisorb Ultra^{MC} ne satisfont pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des plaies largement exsudatives.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire les quatre formats de pansements suivants de la gamme Cutisorb^{MC} Ultra sur les listes de médicaments, car ils ne satisfont pas au critère de la valeur thérapeutique.

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

- 10 cm x 10 cm - 56 cm²
- 10 cm x 20 cm - 136 cm²
- 20 cm x 20 cm - 272 cm²
- 20 cm x 30 cm - 432 cm²

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).

KENDALL^{MC} PANSEMENT ALGINATE CALCIUM et KENDALL^{MC} PANSEMENT SUPÉRIEUR ALGINATE CALCIUM – Traitement des plaies
OCTOBRE 2015

Marque de commerce : Kendall pansement alginate calcium et Kendall pansement supérieur alginate calcium

Dénomination commune : Pansement absorbant - fibres gélifiantes

Fabricant : Covidien

Forme : Pansement

Teneurs : Surface active de 100 cm² à 200 cm² ou de plus de 500 cm²

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

Avis d'inscription à la Liste Établissements

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Kendall^{MC} pansement alginate calcium (anciennement commercialisé sous le nom de Curasorb^{MC}) et Kendall^{MC} pansement supérieur alginate calcium sont des gammes de pansements absorbants non bordés composés de fibres gélifiantes. Leur usage est recommandé pour le traitement des plaies faiblement à modérément exsudatives. Il s'agit de la première évaluation des pansements Kendall^{MC} pansement alginate calcium et Kendall^{MC} pansement supérieur alginate calcium par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Juin 2004 Avis de refus – Justesse du prix (4 formats de pansements Curasorb^{MC})

Inscription des mèches de la gamme Curasorb^{MC}

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de ces pansements a déjà été reconnue par le passé. De plus, l'ajout de la couche supérieure destinée à optimiser le maintien d'un milieu humide propice à la guérison des plaies et à accroître le temps de port est jugé pertinent sans toutefois qu'une valeur incrémentale ne lui soit accordée.

En conséquence, puisque la valeur thérapeutique des pansements de la gamme Kendall^{MC} pansement alginate calcium a déjà été reconnue et que l'efficacité des pansements Kendall pansement supérieur alginate calcium est jugée semblable à celle de ces derniers, l'INESSS est d'avis que les pansements Kendall^{MC} pansement supérieur alginate calcium satisfont également au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des plaies, mais aucun bénéfice clinique additionnel ne leur est reconnu.

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

L'évaluation économique d'un pansement d'une dénomination commune inscrite à la *Liste 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. L'évaluation de la justesse des prix par cm² de surface active soumis pour les pansements

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

Kendall^{MC} Pansement alginate calcium et Kendall^{MC} Pansement supérieur alginate calcium est présentée dans le tableau suivant.

Comparaison des coûts des pansements Kendall^{MC} Pansement alginate calcium et Kendall^{MC} Pansement supérieur alginate calcium et de ceux des pansements absorbants – fibres gélifiantes

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
KENDALL^{MC} PANS. SUPÉRIEUR ALGINATE CALCIUM			
100 cm² À 200 cm²			
10,2 cm x 10,2 cm - 104 cm ²	0,0196 \$	0,0380 \$	0,0378 \$
KENDALL^{MC} PANS. ALGINATE CALCIUM			
100 cm² À 200 cm²			
10,2 cm x 14 cm - 143 cm ²	0,0134 \$	0,0380 \$	0,0378 \$
PLUS DE 500 cm²			
30,5 cm x 61 cm – 1 860 cm ²	0,0387 \$	0,0638 \$	0,0638 \$

a Selon le prix de la *Liste de médicaments* de février 2015 ou celui soumis par le fabricant

Les prix par cm² de surface active soumis pour les pansements Kendall^{MC} Pansement alginate calcium et Kendall^{MC} Pansement supérieur alginate calcium sont inférieurs à la moyenne et à la médiane des prix des pansements absorbants – fibres gélifiantes, inscrits sur la *Liste de médicaments* de février 2015. Ainsi, l'INESSS est d'avis que les pansements Kendall^{MC} Pansement alginate calcium et Kendall^{MC} Pansement supérieur alginate calcium 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 Kendall^{MC} Pansement alginate calcium et Kendall^{MC} Pansement supérieur alginate calcium sont inférieurs à la moyenne et à la médiane des prix des pansements du même groupe, l'INESSS est d'avis que le budget de la RAMQ pourra profiter d'économies suivant leur inscription aux listes. Leur ampleur demeure toutefois difficile à estimer.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire les trois formats suivants des pansements Kendall^{MC} Pansement alginate calcium et Kendall^{MC} Pansement supérieur alginate calcium à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* du régime général et sur la *Liste de médicaments – Établissements*.

- Kendall^{MC} Pans. supérieur alginate calcium (10,2 cm x 10,2 cm - 104 cm²)
- Kendall^{MC} Pans. alginate calcium (10,2 cm x 14 cm - 143 cm²)
- Kendall^{MC} Pans. alginate calcium (30,5 cm x 61 cm - 1860 cm²)

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

Les indications reconnues seraient les mêmes que celles des pansements inscrits sous la dénomination commune suivante : Pansement absorbant - fibres gélifiantes

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

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

Recommandations relatives aux demandes pour des pansements appartenant à une classe déjà inscrite et aux demandes d'ajout de formats pour des pansements déjà inscrits

Nom commercial	Fabricant	Recommandation
Aquacel ^{MC} Foam (10 cm x 20 cm – 90 cm ²)	Convatec	Avis d'inscription à la liste du RGAM - Médicament d'exception Avis d'inscription à la Liste Établissements
Aquacel ^{MC} Foam (10 cm x 25 cm – 120 cm ²)	Convatec	Avis d'inscription à la liste du RGAM - Médicament d'exception Avis d'inscription à la Liste Établissements
Aquacel ^{MC} Foam (10 cm x 30 cm – 150 cm ²)	Convatec	Avis d'inscription à la liste du RGAM - Médicament d'exception Avis d'inscription à la Liste Établissements
Biatain ^{MC} Silicone (7,5 cm x 7,5 cm – 20 cm ²)	Coloplast	Avis de refus d'inscription
Biatain ^{MC} Silicone Lite (7,5 cm x 7,5 cm – 20 cm ²)	Coloplast	Avis d'inscription à la liste du RGAM - Médicament d'exception Avis d'inscription à la Liste Établissements
Cutimed ^{MC} Siltec B (10 cm x 10 cm - 36 cm ²)	BSN Med	Avis de refus d'inscription
Cutimed ^{MC} Siltec B (10 cm x 22,5 cm - 99 cm ²)	BSN Med	Avis d'inscription à la liste du RGAM - Médicament d'exception Avis d'inscription à la Liste Établissements
Cutimed ^{MC} Siltec Sacrum (17,5 cm x 17,5 cm - 85 cm ²)	BSN Med	Avis de refus d'inscription
Cutimed ^{MC} Siltec Sacrum (23 cm x 23 cm - 156 cm ²)	BSN Med	Avis de refus d'inscription
Kendall ^{MC} Pans. alginate calcium (5,1 cm x 5,1cm - 26 cm ²)	Covidien	Avis d'inscription à la liste du RGAM - Médicament d'exception Avis d'inscription à la Liste Établissements
Kendall ^{MC} Pans. alginate calcium (10,2 cm x 10,2 cm - 104 cm ²)	Covidien	Avis d'inscription à la liste du RGAM - Médicament d'exception Avis d'inscription à la Liste Établissements
Kendall ^{MC} Pans. alginate calcium (10,2 cm x 20,3 cm - 207 cm ²)	Covidien	Avis d'inscription à la liste du RGAM - Médicament d'exception Avis d'inscription à la Liste Établissements
Kendall ^{MC} Pans. alginate calcium (15,2 cm x 25,4 cm - 386 cm ²)	Covidien	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).

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation
ABBOTT	LiquiProtein	formules nutritives - protéines	Liq.	54 mL	Avis de refus d'inscription à la liste du RGAM
ACTAVIS	Constella	linaclotide	Caps.	290 mcg	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments
ALCON	Simbrinza	brinzolamide/brimonidine (tartrate de)	Susp. Oph.	1 % - 0,2 %	Avis d'inscription aux listes de médicaments
AZC	Forxiga	dapagliflozine (MET)	Co.	10 mg	Avis d'inscription aux listes de médicaments - Médicament d'exception
AZC	Forxiga	dapagliflozine (MET)	Co.	5 mg	Avis d'inscription aux listes de médicaments - Médicament d'exception
BIOSYENT	Atropine Sulfate Injection	atropine (sulfate d')	Sol. Inj. (ser)	0,1 mg/mL (5 mL)	Avis de refus d'inscription à la liste Établissements
BIOSYENT	Atropine Sulfate Injection	atropine (sulfate d')	Sol. Inj. (ser)	0,2 mg/mL (5 mL)	Avis de refus d'inscription à la liste Établissements
BSN MED	Cuticell Contact (10 cm x 18 cm - 180 cm²)	pansement interface - polyamide ou silicone	Pans.	100 cm² à 201 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
BSN MED	Cutimed Siltec B (10 cm x 10 cm - 36 cm²)	pansement absorbant bordé - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments
BSN MED	Cutimed Siltec B (10 cm x 22,5 cm - 99 cm²)	pansement absorbant bordé - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis d'inscription à la Liste du RGAM - Rx exception / Avis d'inscription à la Liste Établissements
BSN MED	Cutimed Siltec Plus (10 cm x 10 cm - 100 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis d'inscription à la Liste du RGAM - Rx exception / Avis d'inscription à la Liste Établissements
BSN MED	Cutimed Siltec Plus (10 cm x 20 cm - 200 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis d'inscription à la Liste du RGAM - Rx exception / Avis d'inscription à la Liste Établissements
BSN MED	Cutimed Siltec Plus (15 cm x 15 cm - 225 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Avis d'inscription à la Liste du RGAM - Rx exception / Avis d'inscription à la Liste Établissements
BSN MED	Cutimed Siltec Plus (20 cm x 20 cm - 400 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Avis d'inscription à la Liste du RGAM - Rx exception / Avis d'inscription à la Liste Établissements
BSN MED	Cutimed Siltec Plus (5 cm x 6 cm - 30 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis d'inscription à la Liste du RGAM - Rx exception / Avis d'inscription à la Liste Établissements
BSN MED	Cutimed Siltec Sacrum (17,5 cm x 17,5 cm - 85 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	Sacrum ou triangulaire	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments
BSN MED	Cutimed Siltec Sacrum (23 cm x 23 cm - 156 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	Sacrum ou triangulaire	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments
BSN MED	Cutisorb Ultra (10 cm x 10 cm - 56 cm²)	pansement absorbant bordé - fibres gélifiantes	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments - Valeur thérapeutique
BSN MED	Cutisorb Ultra (10 cm x 20 cm - 136 cm²)	pansement absorbant bordé - fibres gélifiantes	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments - Valeur thérapeutique
BSN MED	Cutisorb Ultra (20 cm x 20 cm - 272 cm²)	pansement absorbant bordé - fibres gélifiantes	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments - Valeur thérapeutique
BSN MED	Cutisorb Ultra (20 cm x 30 cm - 432 cm²)	pansement absorbant bordé - fibres gélifiantes	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments - Valeur thérapeutique
CELGENE	Otezla	apremilast	Co.	30 mg	Avis d'inscription aux listes de médicaments - Médicament d'exception
CELGENE	Otezla (Emballage de départ)	apremilast	Co.	10 mg (4 co.) - 20 mg (4 co.) - 30 mg (19 co.)	Avis d'inscription aux listes de médicaments - Médicament d'exception
COLOPLAST	Biatain silicone (7,5 cm x 7,5 cm - 20 cm²)	pansement absorbant bordé - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments
COLOPLAST	Biatain silicone lite (7,5 cm x 7,5 cm - 20 cm²)	pansement absorbant bordé - mousse hydrophile seule ou en association	Pans. mince	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis d'inscription à la Liste du RGAM - Médicament d'exception / Avis d'inscription à la Liste Établissements
CONVATEC	Aquacel foam (10 cm x 20 cm - 90 cm²)	pansement absorbant bordé - fibres gélifiantes	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis d'inscription à la Liste du RGAM - Médicament d'exception / Avis d'inscription à la Liste Établissements
CONVATEC	Aquacel foam (10 cm x 25 cm - 120 cm²)	pansement absorbant bordé - 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
CONVATEC	Aquacel foam (10 cm x 30 cm - 150 cm²)	pansement absorbant bordé - 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
COVIDIEN	Kendall pans. supérieur à l'alginate calcium (10,2cm x 10,2cm-104 cm²)	pansement absorbant bordé - 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
COVIDIEN	Kendall pans. à l'alginate calcium (10,2cm x 14cm-143 cm²)	pansement absorbant bordé - 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
COVIDIEN	Kendall pans. à l'alginate calcium (10,2cm x 20,3cm-207 cm²)	pansement absorbant bordé - fibres gélifiantes	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Avis d'inscription à la Liste du RGAM - Médicament d'exception / Avis d'inscription à la Liste Établissements
COVIDIEN	Kendall pans. à l'alginate calcium (15,2cm x 25,4cm-386 cm²)	pansement absorbant bordé - fibres gélifiantes	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Avis d'inscription à la Liste du RGAM - Médicament d'exception / Avis d'inscription à la Liste Établissements
COVIDIEN	Kendall pans. à l'alginate calcium (30,5cm x 61cm-1860 cm²)	pansement absorbant bordé - fibres gélifiantes	Pans.	Plus de 500 cm² (surface active)	Avis d'inscription à la Liste du RGAM - Médicament d'exception / Avis d'inscription à la Liste Établissements
COVIDIEN	Kendall pans. à l'alginate calcium (5,1 cm x 5,1 cm- 26 cm²)	pansement absorbant bordé - fibres gélifiantes	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis d'inscription à la Liste du RGAM - Médicament d'exception / Avis d'inscription à la Liste Établissements
GILEAD	Zydelig	idélalisib	Caps.	100 mg	
GILEAD	Zydelig	idélalisib	Caps.	150 mg	
HOSPIRA	Inflectra	infliximab	Pd. Perf. I.V.	100 mg	Avis
JANSS. INC	Invokana	canagliflozine	Co.	100 mg	Avis d'ajout d'une indication reconnue aux listes de médicaments - Médicament d'exception
JANSS. INC	Invokana	canagliflozine	Co.	300 mg	Avis d'ajout d'une indication reconnue aux listes de médicaments - Médicament d'exception
JANSS. INC	Remicade	infliximab	Pd. Perf. I.V.	100 mg	Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes de médicaments - Médicament d'exception

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux Québec					
Mise à jour des listes de médicaments d'octobre 2015 Annexe I					
Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation
MANTRA PH.	M Cal Citrate Liquide	calcium (citrate de)	Sol. Orale	500 mg/15 mL	Avis d'inscription aux listes de médicaments - Médicament d'exception
MEDEXUS	Calcia Plus	calcium (carbonate de)/vitamine D	Co. Croq.	500 mg - 800 UI	Avis d'inscription aux listes de médicaments
MERCK	Asmanex Twisthaler	mométasone (furoate de)	Pd. pour Inh.	100 mcg/dose	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments
NOVARTIS	Arzerra	ofatumumab	Sol. Perf. I.V.	100 mg/5 mL	Avis de refus d'inscription à la liste Établissements - Valeur thérapeutique
NOVARTIS	Arzerra	ofatumumab	Sol. Perf. I.V.	1000 mg/5 mL	Avis de refus d'inscription à la liste Établissements - Valeur thérapeutique
NOVARTIS	Cosentyx	secukinumab	Sol. Inj. S.C.	150 mg/mL (1 mL)	Avis d'inscription aux listes de médicaments - Médicament d'exception
NOVARTIS	Cosentyx (stylo)	secukinumab	Sol. Inj. S.C.	150 mg/mL (1 mL)	Avis d'inscription aux listes de médicaments - Médicament d'exception
NOVARTIS	Jakavi	ruxolitinib (phosphate de)	Co.	10 mg	Avis d'inscription aux listes de médicaments - Médicament d'exception
NOVARTIS	Tafinlar	dabrafénib (mésylate de)	Caps.	50 mg	
NOVARTIS	Tafinlar	dabrafénib (mésylate de)	Caps.	75 mg	
PFIZER	Fragmin	daltéparine sodique	Sol. Inj. (ser)	3500 UI/0,28 mL	Avis d'inscription aux listes de médicaments
PFIZER	Xalkori	crizotinib	Caps.	200 mg	
PFIZER	Xalkori	crizotinib	Caps.	250 mg	
PHMSCIENCE	pms-Memantine	mémantine (chlorhydrate de)	Co.	5 mg	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments
SHIRE HGT	Firazyr	icatibant (acétate d')	Sol. Inj. S.C. (ser)	10 mg/mL (3 mL)	Avis de refus de modification d'une indication reconnue aux listes de médicaments - Médicament d'exception - À moins que certaines conditions soient respectées
TAKEDA	Entyvio	vedolizumab	Pd. Perf. I.V.	300 mg	
U.C.B.	Neupro	rotigotine	Timbre cutané	1 mg/24 h	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments
U.C.B.	Neupro	rotigotine	Timbre cutané	2 mg/24 h	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments
U.C.B.	Neupro	rotigotine	Timbre cutané	3 mg/24 h	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments
VALEANT	Lodalis	colésévélam (chlorhydrate de)	Pd. Orale	3,75 g/sachet	Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments - Valeur thérapeutique
VERTEX	Kalydeco	ivacaftor	Co.	150 mg	Sous étude