# AVIS AU MINISTRE

# DE

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

## POUR LA MISE À JOUR DES LISTES DES MÉDICAMENTS

## du 16 décembre 2016

**Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :**
**16 novembre 2016**

Québec

**16 décembre 2016**

## TABLE DES MATIÈRES


**1 SECTION RÉGULIÈRE DE LA LISTE ..... 4**

1.1 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS ..... 4

- *ARNUITY[MC] ELLIPTA[MC] – Asthme ..... 4*
- *ON CALL VIVID[MC] – Mesure de la glycémie ..... 11*
- *SPIRIT BLOOD GLUCOSE TEST STRIPS[MC] – Mesure de la glycémie ..... 13*

**2 MÉDICAMENTS D'EXCEPTION ..... 15**

2.1 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS D'EXCEPTION ..... 15

- *BRIDION[MC] – Décurarisation après un bloc neuromusculaire ..... 15*
- *CALCITE LIQUIDE + D 400[MC] – Supplément de calcium et de vitamine D ..... 26*
- *NEUPOGEN[MC] – Neutropénie ..... 29*
- *XIGDUO[MC] – Diabète de type 2 ..... 33*

2.2 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVELLES INDICATIONS RECONNUES POUR DES MÉDICAMENTS D'EXCEPTION DÉJÀ INSCRITS ..... 40

- *BREO[MC] ELLIPTA[MC] – Asthme ..... 40*

2.3 RECOMMANDATION DE MODIFICATION DES INDICATIONS RECONNUES POUR DES MÉDICAMENTS D'EXCEPTION DÉJÀ INSCRITS ..... 48

- *BIPHENTIN[MC] – Trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) ..... 48*

**3 AVIS DE REFUS ..... 55**

3.1 RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS – VALEUR THÉRAPEUTIQUE ..... 55

- *EGRIFTA[MC] – Excès de tissu adipeux viscéral chez le patient infecté par le VIH ..... 55*
- *GRASTOFIL[MC] – Neutropénie ..... 59*
- *NATESTO[MC] – Hormonothérapie substitutive androgénique ..... 65*
- *NIC-HIT[MC] – Aide à la cessation tabagique ..... 69*

3.2 RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS ..... 71

- *GENVOYA[MC] – Infection par le VIH ..... 71*
- *NUTRAMIGEN A+[MC] LGG[MC] – Formule nutritive ..... 83*
- *OFEV[MC] – Fibrose pulmonaire idiopathique ..... 86*
- *SIMILAC[MC] ALIMENTUM[MC] OMEGA-3 & OMEGA-6 – Formule nutritive ..... 97*
- *STRENSIQ[MC] – Hypophosphatasie ..... 100*

**4 AVIS AVEC CONDITIONS ..... 109**

- *PRAXBIND[MC] – Antidote du dabigatran ..... 109*

**5 ÉVALUATION DE MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX ..... 119**

- *KEYTRUDA[MC] – Cancer du poumon non à petites cellules ..... 119*

**6 ÉVALUATION DE PANSEMENTS ..... 138**

- *CALCICARE[MC] ALGINATE DE CALCIUM – Traitement des plaies ..... 138*
- *RESTORE[MC] INTERFACE AVEC ARGENT – Traitement des plaies ..... 142*
- *TRIACT[MC] PANSEMENT MOUSSE AVEC BORDURE EN SILICONE – Traitement des plaies ..... 144*
- *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 ..... 148*

**7 AUTRE AVIS ..... 149**

- *ZEPATIER[MC] – Hépatite C chronique ..... 149*

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

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.

## CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'INESSS


**Président :** **Monsieur Roger Paquet**
Consultant

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Docteur Jacques Bouchard,** M.D., C.C.M.F.
Médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale, professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

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

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

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

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

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

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

**Monsieur Jean Lachaîne,** B. Pharm., Ph. D.
Pharmacien, pharmacoéconomiste, professeur agrégé, Université de Montréal

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

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

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

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

**Spécialité des autres experts consultés dans le cadre des présents travaux**
Chirurgie générale oncologique, diététique, hématologie, infectiologie, médecine interne, oncologie médicale, pédiatrie, pharmacie, pneumologie, psychiatrie et recherche en santé cardiométabolique.

Les avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux portant sur l'inscription, le refus ou le retrait de médicaments pour la *Liste des médicaments* du régime général ainsi que pour la *Liste des médicaments — Établissements*, qui entreront en vigueur le 16 décembre 2016, apparaissent à l'annexe I. Le présent rapport décrit les principaux dossiers traités pour cette mise à jour des listes des médicaments.

# 1 SECTION RÉGULIÈRE DE LA LISTE

## 1.1 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS

## ARNUITY[MC] ELLIPTA[MC] – Asthme

**DÉCEMBRE 2016**

**Marque de commerce :** Arnuity Ellipta
**Dénomination commune :** Fluticasone (furoate de)
**Fabricant :** GSK
**Forme :** Poudre pour inhalation
**Teneurs :** 100 mcg et 200 mcg

### Avis d'inscription aux listes des médicaments

#### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Arnuity[MC] Ellipta[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'asthme.

# Évaluation

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Arnuity[MC] Ellipta[MC] est un corticostéroïde pour inhalation orale (CSI) sous forme de poudre de furoate de fluticasone (FF). Il est indiqué « pour le traitement d'entretien uniquotidien de l'asthme bronchique sensible aux stéroïdes chez les patients âgés de 12 ans et plus ». À la section régulière des listes, on trouve plusieurs autres corticostéroïdes à prendre par inhalation orale sous forme de poudre sèche ou d'aérosol : la béclométhasone (Qvar[MC]), le budésonide (Pulmicort[MC]), le ciclésonide (Alvesco[MC]), le propionate de fluticasone (PF) (Flovent[MC]) et le furoate de mométasone (Asmanex[MC] Twisthaler[MC]). Il s'agit de la première évaluation d'Arnuity[MC] Ellipta[MC] par l'INESSS.

#### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'apprécier la valeur thérapeutique du FF pour inhalation orale, l'INESSS a retenu les études de Lötvall (2014) et d'O'Byrne (2014).

L'étude de Lötvall est un essai multicentrique, à répartition aléatoire, réalisé à double insu. Cette étude, d'une durée de 24 semaines, a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du FF ainsi que du PF à celles du placebo. Elle a été réalisée chez 349 personnes atteintes d'asthme non contrôlé avec un CSI. Les sujets sont répartis pour recevoir le FF 100 mcg à raison d'une inhalation par jour, le PF 250 mcg à raison d'une inhalation deux fois par jour ou un placebo. Les patients pouvaient prendre un agoniste $\beta_2$ à courte durée d'action (BACA) en inhalation à titre de traitement de secours. Les analyses statistiques ont été effectuées selon une séquence dégressive prédéfinie. Elles étaient d'abord axées sur l'atteinte de la signification

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

statistique entre les comparaisons pour les différents paramètres d'évaluation. En l'absence d'une signification statistique pour l'une de ces comparaisons, l'analyse statistique des paramètres suivants n'était pas effectuée. Les principaux résultats obtenus à 24 semaines, selon une analyse sur la population en intention de traitement, sont les suivants.

**Principaux résultats de l'étude Lötvall (2014) à 24 semaines**

| Paramètre d'évaluation | FF 100 mcg ID c. placebo n = 114 | PF 250 mcg BID c. placebo n = 114 |
|---|---|---|
| Variation du VEMS minimal[a,b] (IC95 %) et valeur p | 146 ml (36 à 257) p = 0,009 | 145 ml (33 à 257) p = 0,011 |
| Proportion de temps sur 24 h sans médicament de secours[b] | 14,8 % (6,9 à 22,7) p < 0,001 | 17,9 % (10,0 à 25,7) p < 0,001 |
| Différence du score au AQLQ+12[b,c] (unité) | 0,33 (0,09 à 0,57)[d] | 0,16 (-0,08 à 0,41)[d] |

FF : furoate de formotérol; PF : propionate de fluticasone; ID : une fois par jour; BID : deux fois par jour ; c. : contre

a Volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) minimal : ce paramètre est mesuré en période de creux soit quelques minutes avant l'administration de la dose suivante.

b Variation par rapport aux valeurs de base de la moyenne des moindres carrés et intervalle de confiance à 95 %.

c Questionnaire respiratoire chez les 12 ans ou plus (*Asthma Quality of Life Questionnaire+12*, AQLQ+12) qui mesure la qualité de vie liée à la détérioration fonctionnelle de l'asthme dans 4 domaines sur une échelle de 0 à 32 unités. Une augmentation des unités indique une amélioration de la qualité de vie.

d La significativité statistique n'a pu être établie en raison de l'analyse séquentielle prédéfinie.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. La répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté. Les patients sont bien répartis et les groupes sont similaires. Le questionnaire de qualité de vie *Asthma Quality of Life Questionnaire+12* (AQLQ+12) est pertinent car il est validé pour l'asthme.

Les résultats démontrent que, par rapport au placebo, le FF à la dose de 100 mcg procure une amélioration de la fonction respiratoire et diminue significativement le recours à un médicament de secours. Toutefois, ces différences sont jugées modestes. L'efficacité du FF sur la qualité de vie des patients est également jugée modeste. Malgré l'absence de comparaison statistique entre les deux traitements actifs, la similarité des résultats obtenus pour ces deux CSI permet de considérer que le FF à la dose de 100 mcg par jour et le PF à la dose de 250 mcg administré deux fois par jour sont d'efficacité semblable sur la fonction respiratoire, sur l'utilisation d'un médicament de secours ainsi que sur la qualité de vie. Ces conclusions reposent sur la similarité des résultats obtenus pour ces deux CSI. Les effets indésirables les plus souvent signalés avec le FF et le PF sont respectivement les nasopharyngites (8 % et 4 %), les bronchites (7 % et 4 %) et les céphalées (6 % et 6 %). Ces effets sont semblables à ceux des autres CSI.

L'étude d'O'Byrne est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de 24 semaines. Elle a pour but, entre autres, d'évaluer la non-infériorité du FF 200 mcg administré une fois par jour par rapport au PF 500 mcg administré deux fois par jour. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) pour la différence absolue entre les deux traitements actifs pour le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) minimal est supérieure à -125 ml. L'étude a été réalisée chez 586 personnes atteintes d'asthme symptomatique malgré l'utilisation d'un CSI. Tous les patients

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

pouvaient recevoir un BACA en inhalation comme traitement de secours. Le principal résultat obtenu à 24 semaines, selon une analyse en intention de traitement, est le suivant.

- La différence de la moyenne des moindres carrés du VEMS minimal entre les sujets recevant le FF 200 mcg une fois par jour et le PF 500 mcg deux fois par jour est de 18 ml (IC95 % : -66 à 102).

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. La répartition aléatoire est adéquate, le double insu est respecté et la durée de l'étude est appropriée. Les patients sont bien répartis et les groupes sont similaires. Les doses retenues pour chacun des produits à l'étude sont considérées adéquates pour traiter l'asthme grave. De plus, le PF est un comparateur d'intérêt puisque ce CSI est inscrit sur les listes des médicaments.

Les résultats démontrent qu'aux doses équivalentes, le FF est non inférieur au PF, quant au VEMS minimal. Cela est confirmé par les résultats de l'analyse *per protocole*. Aucune autre analyse statistique n'était prévue entre ces deux CSI. Les effets indésirables les plus souvent signalés avec le FF et le PF sont respectivement, les nasopharyngites (14 % et 20 %), les céphalées (7 % et 8 %) et la toux (3 % et 7 %).

**Comparaison des CSI**
Lors de l'évaluation du furoate de mométasone (INESSS 2012), l'INESSS a conclu que son efficacité et son innocuité étaient semblables à celles des CSI inscrits sur les listes des médicaments, soit la béclométhasone, le budésonide, le ciclésonide et le PF. À partir de ces travaux ainsi que sur la base des résultats obtenus dans les études de Lötvall et d'O'Byrne, le FF est jugé d'efficacité et d'innocuité semblables aux autres CSI, à doses équivalentes, pour le traitement de l'asthme.

**Besoin de santé**
Plusieurs CSI sont actuellement disponibles sur les listes des médicaments. Ainsi, le FF ne comble pas un besoin de santé pour la majorité des personnes atteintes d'asthme non contrôlé par les mesures non pharmacologiques et l'utilisation occasionnelle d'un BACA. Il représente tout au plus un choix supplémentaire dans cette catégorie. En effet, il est possible qu'en raison de limitations physiques ou cognitives, certaines personnes ne puissent pas utiliser de façon optimale les dispositifs d'inhalation des médicaments déjà inscrits. Pour celles-ci, l'accès à un dispositif différent, à utilisation uniquotidienne, tel l'Ellipta[MC] peut s'avérer utile.

**Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que le FF (Arnuity[MC] Ellipta[MC]) en inhalation orale satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'asthme.

**Motifs de la position unanime**
- Le FF améliore le contrôle de l'asthme de façon semblable aux autres CSI.
- Il est bien toléré et son profil d'innocuité est semblable à celui rapporté avec les autres CSI.
- Le FF ne comble pas un besoin de santé mais représente un choix supplémentaire en raison de son dispositif d'inhalation différent et de sa prise uniquotidienne

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 de vente garanti du FF pour les teneurs de 100 mcg et de 200 mcg est respectivement de [redacted] $ et de [redacted] $. Le coût de traitement avec cette association varie de [redacted] $ à [redacted] $ par mois. Il est inférieur ou comparable à celui du PF (47 $ à 85 $), du béclométhasone (44 $ à 79 $) et du ciclésonide (53 $ à 82 $) mais supérieur à celui du mométasone (42 $ à 73 $), lorsque ceux-ci sont utilisés à des doses équipotentes. Comparativement au budésonide (47 $ à 65 $), le coût mensuel de traitement avec le FF pourrait être supérieur ou inférieur selon la teneur retenue.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse principale de minimisation des coûts non publiée est évaluée. Sur la base d'une efficacité et d'une innocuité comparables, elle compare le FF au PF ainsi qu'à l'ensemble des CSI inscrits sur les listes pour le traitement des adolescents et des adultes souffrant d'asthme. L'analyse présente les caractéristiques suivantes :

- un horizon temporel d'un an;
- des données d'efficacité et d'innocuité des traitements tirées des études de Lötvall, d'O'Byrne et de Shepherd;
- une perspective de la RAMQ dans laquelle seuls les coûts des médicaments sont considérés.

Une analyse secondaire, de type coût-utilité, a également été menée par le fabricant afin de comparer le FF au PF. Celle-ci n'a toutefois pas été retenue puisque l'INESSS est d'avis que le FF améliore le contrôle de l'asthme de façon semblable aux autres CSI tout en présentant un profil d'innocuité comparable.

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

**Analyse de minimisation des coûts comparant le furoate de fluticasone aux autres CSI utilisés pour le traitement de l'asthme non contrôlé chez les adolescents et les adultes**

| | Fabricant | INESSS |
|---|---|---|
| **Médicament** | **Coût de traitement annuel[a]** | **Coût de traitement mensuel[a]** |
| **CSI À DOSE FAIBLE À MODÉRÉE[b]** | | |
| Fluticasone (furoate de), 100 mcg ID | [redacted] $ | [redacted] $ |
| Béclométhasone, 200 mcg BID | s.o. | 44 $ |
| Budésonide, 400 mcg BID | s.o. | 47 $ |
| Ciclésonide, 200 mcg BID | s.o. | 53 $ |
| Fluticasone (propionate de), 500 mcg ID | [redacted] $[c] | 47 $[d] |
| Mométasone, 200 mcg BID | s.o. | 41 $ |
| **Coût moyen pondéré des CSI à dose faible à modérée** | [redacted] $ | s.o. |
| **Coût moyen pondéré des CSI à dose modérée** | s.o. | 47 $[e] |
| **CSI À DOSE ÉLEVÉE** | | |
| Fluticasone (furoate de), 200 mcg ID | [redacted] $ | [redacted] $ |
| Béclométhasone, 400 mcg BID | s.o. | 79 $ |
| Budésonide, 800 mcg BID | s.o. | 65 $ |
| Ciclésonide, 400 mcg BID | s.o | 82 $ |
| Fluticasone (propionate de), 1 000 mcg ID | [redacted] $[c] | 85 $[d] |
| Mométasone, 400 mcg BID | s.o. | 73 $ |
| **Coût moyen pondéré des CSI à dose élevée** | [redacted] $ | 83 $[e] |

ID : une fois par jour; BID : deux fois par jour; s.o. : sans objet

a Coût établi selon le prix de la *Liste des médicaments* de février 2016 ou selon le prix de vente garanti soumis par le fabricant

b L'analyse du fabricant tient également compte de l'utilisation de CSI à des doses faibles ou modérées, tandis que celle l'INESSS ne tient compte que celle à des doses modérées.

c Coût correspondant à celui de Flovent[MC] Diskus[MC] 250, utilisé à raison d'une inhalation deux fois par jour

d Coût correspondant à celui de Flovent[MC] HFA 125, utilisé à raison de deux inhalations deux fois par jour

e Coût moyen pondéré calculé à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1er avril 2015 au 31 mars 2016.

Selon l'INESSS, une analyse de minimisation des coûts constitue un devis adéquat puisqu'il reconnaît que l'efficacité et l'innocuité du FF sont semblables à celles des autres CSI. À noter que, pour la teneur de 100 mcg, la comparaison du FF avec les doses faibles des autres CSI n'est pas jugée adéquate, puisque son efficacité serait plutôt semblable à celle des doses modérées. Il résulte de cette analyse que le coût de traitement mensuel du FF aux doses quotidiennes de 100 mcg et de 200 mcg est inférieur aux coûts moyens pondérés de ses comparateurs aux doses modérées et élevées respectivement, lesquels ont été estimés sur la base des données de facturation de la RAMQ pour la période allant d'avril 2015 à mars 2016. Ainsi, le FF satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour la condition médicale visée.

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

La prévalence de l'asthme est en hausse dans la plupart des pays. Selon l'étude de To (2013), on estime que 5,5 millions de Canadiens en seront atteints d'ici 2020. Au Québec, la prévalence

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 maladie est passée de 8,6 % à 9,1 % entre 2010 et 2014 (Statistique Canada). La maîtrise de l'asthme consiste à réduire la détérioration de la fonction pulmonaire de même que le risque d'exacerbations et de perte progressive de la fonction pulmonaire. Les lignes directrices du groupe GINA (2015) tiennent compte de l'importance de l'administration précoce de CSI et de leur rôle dans la maîtrise de l'inflammation sous-jacente des voies respiratoires. Toutefois, l'utilisation des doses élevées de CSI est à considérer avec précautions en raison d'effets indésirables importants. C'est pourquoi la dose de 200 mcg de FF devrait être peu prescrite au profit des associations d'un agoniste $\beta_2$ à longue action et d'un CSI.

Malgré les options thérapeutiques actuellement offertes, l'asthme n'est pas maîtrisé de façon optimale chez plusieurs patients, en raison d'une adhésion déficiente au traitement (Palaez 2015). Certains patients pourraient bénéficier d'un CSI dont la prise est uniquotidienne et dont le dispositif d'administration diffère de celui des autres CSI dans ce contexte.

**Analyse d'impact budgétaire**

Pour l'évaluation de l'impact budgétaire du FF, le fabricant a fourni une analyse basée sur des données épidémiologiques. La population visée est constituée de personnes âgées de 12 ans ou plus, couvertes par le régime public d'assurance médicaments. Dans cette analyse, il est supposé que :

- La prévalence de l'asthme serait de 8,3 % chez les personnes âgées de moins de 65 ans et de 8,5 % chez celles âgées de 65 ans ou plus.
- La proportion des patients traitée avec un CSI seul serait de [redacted] %.
- Les parts de marché du FF seraient de [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % au cours des trois prochaines années.
- Elles proviendraient [redacted].
- Le taux d'adhésion au traitement est de [redacted] %, selon une analyse de la base de données de la RAMQ.

**Impact budgétaire de l'inscription d'Arnuity[MC] Ellipta[MC] à la *Liste des médicaments***

| Scénario | | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|---|---|---|---|---|---|
| **IMPACT BRUT[a]** | | | | | |
| Fabricant | RAMQ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| | Nombre de patients | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| INESSS | RAMQ | 908 197 $ | 1 845 096 $ | 2 878 835 $ | 5 632 127 $ |
| | Nombre d'ordonnances | 18 817 | 38 229 | 59 648 | 116 694 |
| **IMPACT NET[b]** | | | | | |
| Fabricant | RAMQ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| | Analyses de sensibilité | Pour 3 ans, économies les plus élevées | | | [redacted] $ |
| | | Pour 3 ans, coûts les plus élevés | | | [redacted] $ |
| INESSS | RAMQ | -57 424 $ | -116 878 $ | -182 777 $ | -357 079 $ |
| | Analyses de sensibilité | Pour 3 ans, économies les plus élevées[c] | | | -392 787 $ |
| | | Pour 3 ans, économies les plus faibles[d] | | | -321 372 $ |

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Scénario dans lequel les parts de marché du FF sont augmentées de 10 %
d Scénario dans lequel les parts de marché du FF sont diminuées de 10 %

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

L'INESSS est en désaccord avec certaines hypothèses émises par le fabricant et a réalisé une analyse basée sur les postulats suivants :

- L'utilisation des CSI pour le traitement de l'asthme chez les patients âgés de 12 ans ou plus a été estimée à l'aide des données de facturation de la RAMQ pour la période du 1er avril 2013 au 31 mars 2016.
- Quatre-vingt-dix pourcent des ordonnances de FF correspondraient à une utilisation à la dose quotidienne de 100 mcg et 10 % à celle de 200 mcg.

À la suite de ces modifications, l'INESSS prévoit que l'inscription du FF sur les listes pourrait générer des économies d'environ 357 000 $ sur le budget de la RAMQ pour les 3 prochaines années.

**Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire le FF (Arnuity[MC] Ellipta[MC]) sur les listes des médicaments pour le traitement de l'asthme.

**Motifs de la position unanime**

- Le FF améliore le contrôle de l'asthme de façon semblable aux autres CSI.
- Le coût de traitement mensuel avec le FF à la teneur de 100 mcg et de 200 mcg est inférieur au coût moyen pondéré de ses comparateurs lorsque ceux-ci sont utilisés respectivement aux doses modérées et aux doses élevées.
- Des économies d'environ 357 000 $ seraient attendues au cours des 3 prochaines années.

## PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES


- **Global Initiative for Asthma (GINA)** Global Strategy For Asthma Management And Prevention. 2015. Disponible au: http://ginasthma.org/gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Asmanex[MC] Twisthaler[MC] - Asthme. Québec, Qc : INESSS;2012. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2012/AvisMinistre_Innov_2012_06WEB.pdf
- **Lotvall J, Bleecker ER, Busse WW, et coll.** Efficacy and safety of fluticasone furoate 100 µg once-daily in patients with persistent asthma: a 24-week placebo and active-controlled randomised trial Respir Med 2014;108(1):41-9.
- **O'Byrne PM, Bleecker ER, Bateman ED, et coll.** Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. Eur Respir J 2014;43(3):773-82.
- **Pelaez S, Lamontagne AJ, Collin J, et coll.** Patients' perspective of barriers and facilitators to taking long-term controller medication for asthma: a novel taxonomy. BMC Pulm Med 2015;15:42-52.
- **Shepherd J, Rogers G, Anderson R, et coll.** Systematic review and economic analysis of the comparative effectiveness of different inhaled corticosteroids and their usage with long-acting beta2 agonists for the treatment of chronic asthma in adults and children aged 12 years and over. Health Technol Assess 2008;12(19).
- **Statistique Canada.** Asthme, selon le groupe d'âge et le sexe, 2010-2014. disponible au: http://www.statcan.gc.ca/tables-tableaux/sum-som/l02/cst01/health49b-fra.htm.
- **To T, Stanjovic S, Feldman R, et coll.** Is asthma a vanishing disease? A study to forecast the burden of asthma in 2022. BMC Public Health 2013;13:254-60.


*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).

## ON CALL VIVID[MC] – Mesure de la glycémie

**DÉCEMBRE 2016**

**Marque de commerce :** On Call Vivid
**Dénomination commune :** Réactif quantitatif du glucose dans le sang
**Fabricant :** Lab. Paris
**Forme :** Bandelette

## Avis d'inscription à la Liste du RGAM

### RECOMMANDATION

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

# Évaluation

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

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

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

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

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

Le prix par bandelette d'On Call Vivid[MC] est de 0,54 $. Toutefois, le fabricant a consenti un rabais au grossiste, de sorte que la RAMQ n'aura pas à débourser la marge bénéficiaire du grossiste de 6,5 %. Le prix unitaire des autres bandelettes de glycémie déjà inscrites à la *Liste des médicaments* varie de 0,40 $ à 0,82 $.

Le coût moyen pondéré (sans la marge bénéficiaire du grossiste) de l'ensemble des bandelettes de glycémie inscrites à la *Liste des médicaments*, selon les statistiques de facturation à la RAMQ du 1er avril 2015 au 31 mars 2016, est de 0,71 $ par bandelette. Pour sa part, le coût moyen pondéré (avec la marge bénéficiaire du grossiste) de l'ensemble de ces bandelettes pour la même période est de 0,76 $. Puisque le coût de la bandelette d'On Call Vivid[MC] est inférieur au prix moyen pondéré sans la marge bénéficiaire du grossiste, l'INESSS est d'avis qu'elle satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

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

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

### Analyse d'impact budgétaire

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

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

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

Ainsi, il est estimé que le budget de la RAMQ pourrait profiter d'économies négligeables pour les trois premières années suivant l'inscription d'On Call Vivid[MC].

**CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS À LA LOI**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent l'inscription d'On Call Vivid[MC] sur la *Liste des médicaments* du régime général. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- Le système de mesure de la glycémie On Call Vivid[MC] est exact et précis.
- Le coût de la nouvelle bandelette est inférieur au coût moyen pondéré des autres bandelettes de glycémie.
- Des économies négligeables seraient à prévoir pour le budget de la RAMQ pour les trois années suivant l'ajout d'On Call Vivid[MC].

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

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

## SPIRIT BLOOD GLUCOSE TEST STRIPS[MC] – Mesure de la glycémie

**DÉCEMBRE 2016**

**Marque de commerce :** Spirit Blood Glucose Test Strips
**Dénomination commune :** Réactif quantitatif du glucose dans le sang
**Fabricant :** ARA Pharm.
**Forme :** Bandelette

## Avis d'inscription à la Liste du RGAM

### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire la bandelette Spirit Blood Glucose Test Strips[MC] sur la *Liste des médicaments* du régime général.

# Évaluation

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

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

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

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

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

Le prix par bandelette de Spirit Blood Glucose Test Strips[MC] est de 0,69 $. Toutefois, le fabricant a consenti un rabais au grossiste, de sorte que la RAMQ n'aura pas à débourser la marge bénéficiaire du grossiste de 6,5 %. Le prix unitaire des autres bandelettes de glycémie déjà inscrites à la *Liste des médicaments* varie de 0,40 $ à 0,82 $.

Le coût moyen pondéré (sans la marge bénéficiaire du grossiste) de l'ensemble des bandelettes de glycémie inscrites à la *Liste des médicaments*, selon les statistiques de facturation à la RAMQ du 1er avril 2015 au 31 mars 2016, est de 0,71 $ par bandelette. Pour sa part, le coût moyen pondéré (avec la marge bénéficiaire du grossiste) de l'ensemble de ces bandelettes pour la même période est de 0,76 $. Puisque le coût de la bandelette de Spirit Blood Glucose Test Strips[MC] est inférieur à celui moyen pondéré sans la marge bénéficiaire du grossiste, l'INESSS est d'avis qu'elle satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

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

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

**Analyse d'impact budgétaire**

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

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

- des prévisions calculées en utilisant l'historique des données de facturation des bandelettes de glycémie à la RAMQ, qui diffèrent de celles du fabricant;
- du constat d'une inscription récente d'une bandelette d'un autre fabricant, pour laquelle des parts de marché de beaucoup inférieures à celles anticipées ont été observés.

Ainsi, il est estimé que le budget de la RAMQ pourrait profiter d'économies négligeables pour les trois premières années suivant l'inscription de Spirit Blood Glucose Test Strips[MC].

**CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS À LA LOI**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent l'inscription de Spirit Blood Glucose Test Strips[MC] sur la *Liste des médicaments* du régime général. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- Le système de mesure de la glycémie Spirit Blood Glucose Test Strips[MC] est exact et précis.
- Le coût de la nouvelle bandelette est inférieur au coût moyen pondéré des autres bandelettes de glycémie.
- Des économies négligeables seraient à prévoir pour le budget de la RAMQ pour les trois années suivant l'ajout de Spirit Blood Glucose Test Strips[MC].

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

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

## 2 MÉDICAMENTS D'EXCEPTION

## 2.1 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS D'EXCEPTION

### BRIDION[MC] – Décurarisation après un bloc neuromusculaire

**DÉCEMBRE 2016**

**Marque de commerce :** Bridion
**Dénomination commune :** Sugammadex sodique
**Fabricant :** Merck
**Forme :** Solution injectable
**Teneur :** 100 mg/ml (2 ml et 5 ml)

### Avis d'inscription à Liste Établissements – Médicament d'exception

#### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Bridion[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour la décurarisation immédiate selon l'indication reconnue pour le paiement proposée.

**Indication reconnue pour le paiement**

- en situation d'urgence pour les adultes nécessitant une décurarisation immédiate après un bloc neuromusculaire induit par une dose unique de rocuronium.

# Évaluation

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le sugammadex sodique est une γ-cyclodextrine qui agit comme antagoniste sélectif d'agents relaxants musculaires qui sont utilisés afin d'induire un bloc neuromusculaire (BNM) lors d'une anesthésie générale. Le sugammadex encapsule ces agents et forme des complexes avec ceux-ci, ce qui entraine la décurarisation du BNM. Il est indiqué « pour la décurarisation après un bloc neuromusculaire modéré à profond induit par le rocuronium ou le vécuronium chez les adultes qui doivent subir une chirurgie. » Actuellement, la néostigmine, un inhibiteur de l'acétylcholinestérase utilisé pour cette indication, est inscrite à la *Liste des médicaments - Établissements*. Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS du sugammadex.

#### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les données analysées, la publication de Blobner (2010) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique pour la décurarisation d'un BNM modéré et celle de Jones (2008) pour la décurarisation d'un BNM profond. En ce qui a trait à la décurarisation immédiate, celle de Lee (2009) a été analysée. De plus, l'étude Brueckmann (2015) portant sur la survenue d'un BNM résiduel (BNMr) a été considérée.

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

**Bloc neuromusculaire modéré**

La publication de Blobner rapporte les résultats de l'étude AURORA, un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et réalisé en groupes parallèles chez 198 adultes. Il a pour but d'établir l'efficacité et l'innocuité comparative du sugammadex par rapport à la néostigmine pour la décurarisation après un BNM modéré induit par le rocuronium ou le vécuronium lors d'une chirurgie. Il est à noter que seule l'évaluation de l'innocuité se faisait à l'insu de l'évaluateur. Les sujets devaient avoir un état physique de classe I à III de l'American Society of Anesthesiologists (ASA) et avoir une intervention chirurgicale prévue en décubitus, nécessitant une anesthésie générale avec intubation trachéale. Ils étaient répartis aléatoirement pour recevoir le rocuronium ou le vécuronium. À la suite de la dernière dose de l'agent ayant induit un BNM et à la réapparition du $T_2$ au train de quatre (Td4, *train of four*), le BNM était renversé avec du sugammadex (2 mg/kg) ou l'association néostigmine (0,05 mg/kg) et glycopyrrolate (0,01 mg/kg), déterminé en fonction d'une seconde répartition aléatoire. Le paramètre d'évaluation principal est le délai entre l'administration de l'agent décurarisant et l'obtention d'une récupération du BNM (rapport $T_4/T_1 \geq 0,9$). Les principaux résultats obtenus selon la population en intention de traiter sont présentés dans le tableau suivant. Il est à noter que seules les données relatives au BNM induit par le rocuronium sont rapportées puisqu'il constitue l'agent majoritairement utilisé au Québec.

**Principaux résultats de l'étude de Blobner (2010)**

| **Paramètre d'évaluation** | Sugammadex (2 mg/kg) (n = 47) | Néostigmine (0,05 mg/kg) (n = 45) | Valeur p |
|---|---|---|---|
| Moyenne géométrique du délai de récupération[a] (IC95 %) | 1,5 min (1,3 à 1,6) | 18,6 min (14,2 à 24,4) | p < 0,0001 |
| Médiane du délai de récupération[a] (intervalle de valeurs minimum-maximum) | 1,4 min (0,9 à 5,4) | 18,5 min (3,7 à 106,9) | s.o. |

IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; min : minute;

a Délai de récupération d'un rapport $T_4/T_1 \geq 0,9$ après l'injection de l'agent décurarisant. Ce rapport correspond à l'intensité de la quatrième réponse par rapport à la première, à la suite d'une stimulation au train de quatre (Td4, *train of four*).

s.o. sans objet

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

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable.
- Elle inclut un nombre de sujets suffisant, les caractéristiques sont bien balancées entre les groupes et le paramètre d'évaluation principal est pertinent.
- Les traitements étaient administrés sans insu. Compte tenu de l'objectivité du paramètre d'évaluation principal, soit une mesure quantifiable, cela influence peu la validité des résultats. Il est à noter que l'insu a été préservé pour l'évaluation de l'innocuité.
- L'exclusion des patients de classe ASA IV et des femmes enceintes empêche la généralisation des résultats à ces populations.

Les résultats démontrent que le sugammadex procure une récupération d'un BNM modéré dans un délai significativement plus court que celui observé avec la néostigmine. En effet, ce délai est environ 12 fois plus rapide pour les patients ayant reçu le sugammadex. De plus, cinq minutes après l'administration des agents décurarisant, une récupération du BNM (ratio $T_4/T_1 \geq 0,9$) était présente chez 98 % des patients dans le groupe recevant le sugammadex comparativement à seulement 11 % des patients dans le groupe recevant la néostigmine. En revanche, aucune différence entre les deux groupes n'est observée sur les signes cliniques 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).

récupération. Ces derniers ont notamment été évalués par le niveau de conscience des patients, leur capacité d'orientation et la mesure de la fatigue musculaire résiduelle à la sortie de la salle d'opération et en salle de réveil. Ainsi, bien que le sugammadex décurarise plus rapidement, il ne semble pas procurer de gain significatif sur ces paramètres.

Il est à noter qu'aucun des patients de l'étude, tous groupes confondus, n'a présenté un BNMr défini par un ratio $T_4/T_1 < 0,8$. Un BNMr est une complication post-opératoire associée à l'utilisation de bloqueurs neuromusculaires. Les effets qui lui sont associés peuvent comprendre une obstruction des voies respiratoires, de l'hypoxie et peuvent aller jusqu'au décès.

**Bloc neuromusculaire profond**

La publication de Jones rapporte les résultats de l'étude SIGNAL. Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et réalisé en groupes parallèles chez 182 adultes. Il a pour but d'établir l'efficacité et l'innocuité comparative du sugammadex par rapport à la néostigmine pour la décurarisation après un BNM profond induit par le rocuronium ou le vécuronium lors d'une chirurgie. Il est à noter que seule l'évaluation de l'innocuité se faisait à l'insu de l'évaluateur. Les sujets devaient avoir un état physique de classe I à IV de l'ASA et subir une intervention chirurgicale prévue en décubitus, nécessitant une anesthésie générale avec intubation trachéale. Ils étaient répartis aléatoirement pour recevoir du rocuronium ou du vécuronium. À la suite de la dernière dose de l'agent ayant induit un BNM et à la réapparition d'une ou deux réponses au compte post-tétanique (CPT), le BNM était renversé à l'aide d'un agent décurarisant. Ainsi, les patients étaient de nouveau répartis aléatoirement pour recevoir du sugammadex (4 mg/kg) ou l'association néostigmine (0,07 mg/kg) et glycopyrrolate (0,014 mg/kg). Le paramètre d'évaluation principal est le délai entre l'administration de l'agent décurarisant et l'obtention d'une récupération du BNM (rapport $T_4/T_1 \geq 0,9$). Les principaux résultats obtenus selon la population en intention de traiter sont présentés dans le tableau suivant. Il est à noter que seules les données relatives au BNM induit par le rocuronium sont rapportées puisqu'il constitue l'agent majoritairement utilisé au Québec.

**Principaux résultats de l'étude de Jones (2008)**

| **Paramètre d'évaluation** | Sugammadex (4 mg/kg) (n = 37) | Néostigmine (0,07 mg/kg) (n = 37) | Valeur p |
|---|---|---|---|
| Moyenne géométrique du délai de récupération[a] (IC95 %) | 2,9 min (2,5 à 3,4) | 50,4 min (43,5 à 58,4) | p < 0,0001 |
| Médiane du délai de récupération[a] (Intervalle de valeurs minimum-maximum) | 2,7 min (1,2 à 16,1) | 49 min (13,3 à 145,7) | s.o. |

IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; min : minute;

a Délai de récupération d'un rapport $T_4/T_1 \geq 0,9$ après l'injection de l'agent décurarisant. Ce rapport correspond à l'intensité de la quatrième réponse par rapport à la première, à la suite d'une stimulation au train de quatre (Td4, *train of four*).

s.o. Sans objet

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

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable.
- Elle inclut un nombre de sujets suffisant, les caractéristiques de base sont bien balancées entre les groupes et le paramètre d'évaluation principal est pertinent.
- Les traitements étaient administrés sans insu. Compte tenu de l'objectivité du paramètre d'évaluation principal, soit une mesure quantifiable, ceci influence peu la validité des résultats. Il est à noter que l'insu a été préservé pour l'évaluation de 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).

- L'exclusion des femmes enceintes et l'absence de patients de classe ASA IV empêchent la généralisation des résultats à ces populations.

Les résultats démontrent que le sugammadex procure une récupération du BNM profond dans un délai moyen significativement plus court que celui observé avec la néostigmine. En effet, ce délai est environ 17 fois plus rapide avec le sugammadex. En outre, cinq minutes après l'administration d'agents décurarisants, une récupération du BNM (ratio $T_4/T_1 \geq 0,9$) était présente chez tous les patients à l'exception d'un, dans le groupe recevant le sugammadex alors que seulement 73 % des patients avaient récupéré le même ratio dans les 30 à 60 minutes suivant l'administration de néostigmine.

En ce qui concerne les signes cliniques de récupération, aucune différence significative entre les deux groupes n'est observée lors du transfert à la salle de réveil.

**Décurarisation immédiate**
La décurarisation immédiate est une procédure rare, mais critique puisqu'elle survient en contexte d'urgence tel que lorsqu'un patient ne peut être intubé ni ventilé à la suite de l'initiation d'un BNM. Ce dernier doit être renversé dans les meilleurs délais afin que le patient retrouve sa capacité respiratoire pour ainsi réduire au maximum le temps passé sans oxygène. Dans ce cas, le sugammadex doit être administré à la dose de 16 mg/kg.

La publication de Lee rapporte les résultats d'une étude de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et réalisée en groupes parallèles chez 115 adultes. Elle a pour but d'établir l'efficacité et l'innocuité comparative du sugammadex par rapport à la récupération spontanée pour la décurarisation immédiate après un BNM profond induit par le rocuronium ou la succinylcholine, respectivement. Les sujets devaient avoir un état physique de classe I ou II de l'ASA et subir une intervention chirurgicale en décubitus nécessitant un BNM de courte durée ainsi qu'une anesthésie générale avec intubation trachéale. Il est à noter que seule l'évaluation de l'innocuité se faisait à l'insu de l'évaluateur. Les sujets étaient répartis aléatoirement pour recevoir du rocuronium ou de la succinylcholine à des doses ajustées en fonction du poids. Le sugammadex était administré 3 minutes après le rocuronium alors que les patients ayant reçu la succinylcholine ont récupéré de façon spontanée. Le paramètre d'évaluation principal est le délai de récupération d'un $T_1$ égal ou supérieur à 10 % de la valeur initiale à partir du moment de l'injection du bloqueur neuromusculaire.

Cette étude est de qualité méthodologique acceptable. Par contre, l'exclusion des patients de classes ASA III et IV limite la validité externe de celle-ci. De plus, l'induction du BNM ne s'effectuait pas à l'aide du même agent dans chacun des groupes mais, néanmoins, le comparateur est jugé pertinent. Bien que cette étude ne soit pas réalisée en contexte d'urgence cela est jugé acceptable puisqu'il ne serait pas envisageable de la réaliser autrement.

Les principaux résultats obtenus selon la population en intention de traiter démontrent que le sugammadex permet une récupération neuromusculaire plus rapide que la récupération spontanée. En effet, le délai de récupération d'un $T1 \geq 10$ % de la valeur initiale est de 4,4 minutes dans le groupe ayant reçu le sugammadex comparativement à 7,1 minutes dans le groupe qui a récupéré de façon spontanée. Cette différence est cliniquement et statistiquement significative ($p < 0,001$). Dans un contexte où l'utilisation de ce produit s'effectue en urgence 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).

que son administration peut réduire le risque de lourdes complications chez le patient, les experts lui confèrent un avantage clinique significatif.

**Bloc neuromusculaire résiduel**
Un BNMr se définit en général comme un rapport T4/T1 < 0,9 en période de recouvrement post-opératoire et signifie que la récupération musculaire n'est pas complète. Il peut engendrer de graves complications principalement respiratoires dans de rares situations. La publication de Brueckmann rapporte les résultats d'une étude à répartition aléatoire effectuée en groupe parallèles. Elle a pour but de comparer la survenue d'un BNMr en salle de réveil chez les patients ayant subi une décurarisation à l'aide de sugammadex ou de néostigmine après un BNM induit avec du rocuronium. Les résultats semblent en faveur du sugammadex puisqu'aucun patient l'ayant reçu n'a présenté un BNMr comparativement à 43 % dans le groupe ayant reçu la néostigmine. Toutefois, cette étude comporte plusieurs limites dont le manque d'information par rapport aux médicaments utilisés pour induire l'anesthésie, ainsi que les critères qui déterminaient le moment d'administration des agents décurarisants. De plus, de l'avis des experts consultés, dans la pratique courante il est excessivement rare que la survenue d'un BNMr engendre de graves complications chez les patients.

Ainsi, à la lumière des données analysées, la démonstration qu'une diminution de la survenue d'un BNMr et qu'une réduction du temps de récupération d'un BNM puissent apporter des avantages cliniques significatifs pour le patient n'est pas clairement établie.

**Innocuité**
Dans les études cliniques évaluées, une importante proportion de patients a présenté au moins un effet indésirable et ce, peu importe l'agent utilisé. Cependant, il est important de souligner qu'en salle d'opération, plusieurs médicaments sont administrés successivement dont, entre autres, des analgésiques, des anesthésiques et des bloqueurs neuromusculaires. Ainsi, l'appariement d'effets indésirables à une molécule précise peut être complexe. À cet effet, peu de ceux observés seraient reliés aux agents décurarisants. Parmi les plus fréquents se trouvent notamment la douleur, la bouche sèche, les nausées, l'hypertension et les vomissements. Il est à noter que le nombre d'événements indésirables rapportés était souvent comparable entre les groupes et la majorité de ceux-ci étaient d'intensité faible à modérée. Par conséquent, le sugammadex présente un profil d'innocuité jugé acceptable. Des réactions d'hypersensibilité posant un problème d'innocuité grave ont été observées avec l'administration de sugammadex. Toutefois, cette complication peut être prise en charge et gérée dans des délais appropriés compte tenu du niveau de soins disponible en salle d'opération. Il est à noter que la monographie du produit contient un encadré à cet effet.

**Besoin de santé**
La décurarisation immédiate d'un BNM est une situation rare mais pouvant engendrer de graves conséquences sur l'état des patients. Actuellement, aucune molécule ne peut être administrée lors d'un BNM profond pour une décurarisation immédiate. En effet, un niveau de récupération minimal doit être atteint de façon spontanée avant l'administration d'un agent pharmacologique tel que la néostigmine. Le délai de renversement d'un BNM peut engendrer de graves conséquences sur l'état des patients selon le temps passé sans oxygène. La réduction de ce délai répond à un important besoin de santé lorsqu'une décurarisation immédiate est requise.

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

En ce qui concerne la décurarisation de routine en fin de chirurgie, le sugammadex représente une alternative à la néostigmine pour la décurarisation d'un BNM modéré ou profond. Elle constitue une option supplémentaire et possède un délai d'action significativement plus court. Toutefois, son effet sur le bien-être des patients n'est pas documenté.

**Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que le sugammadex satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour la décurarisation immédiate et pour la décurarisation d'un BNM modéré ou profond induit par le rocuronium ou le vécuronium.

**Motifs de la position unanime**

- Le sugammadex réduit le temps de récupération d'un BNM induit par le rocuronium comparativement à la récupération spontanée en décurarisation immédiate.
- Il réduit significativement le temps de récupération d'un BNM modéré ou profond comparativement à la néostigmine suite à une induction par le curarisant le plus couramment utilisé au Québec.
- Son profil d'innocuité est jugé acceptable.
- Le sugammadex permet de réduire le temps passé sans oxygène pour les patients devant subir une décurarisation immédiate. Ce temps peut engendrer de graves conséquences sur l'état des patients et la réduction de celui-ci répond à un important besoin de santé.
- Il représente une alternative à la néostigmine dans le renversement d'un BNM modéré ou profond. Toutefois, un doute demeure, à savoir l'effet que ce court délai pourrait avoir sur le bien-être des patients.

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

Le prix de vente garanti d'une fiole de sugammadex, à la teneur de 100 mg/ml, est de [redacted] $ et de [redacted] $ pour un volume respectif de 2 ml et de 5 ml. Pour la décurarisation d'un BNM modéré, son coût de traitement est de [redacted] $, calculé sur la base d'une administration unique de 2 mg/kg. Il est supérieur à celui de la néostigmine, lequel doit être administré en concomitance avec le glycopyrrolate (12 $ à 35 $). Pour la décurarisation d'un BNM profond, le coût de traitement avec le sugammadex est de [redacted] $, administré à raison d'une dose unique de 4 mg/kg. Il est également supérieur à celui de la combinaison de la néostigmine et du glycopyrrolate (14 $ à 35 $). Pour la décurarisation immédiate en situation d'urgence, le sugammadex est administré à la dose de 16 mg/kg; le coût de traitement s'élève alors à [redacted] $. Tous les coûts sont calculés pour un patient dont le poids est de 70 kg.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-efficacité non publiée. Elle a pour objectif d'évaluer les ratios différentiels du sugammadex comparativement à l'association néostigmine/glycopyrrolate pour la décurarisation d'un BNM modéré ou profond, induit notamment par le rocuronium, lors d'une intervention chirurgicale chez les adultes. Plus précisément, le modèle tend à évaluer le coût par annulation de chirurgie évitée et le coût par BNMr évité, et ce, en présence ou non d'une mesure quantitative de la récupération musculaire. Toutefois, les conclusions ne peuvent être retenues, principalement en raison des constats 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).

- Annulation des chirurgies : Afin de dériver l'efficacité des traitements, deux méta-analyses à effets aléatoires ont été soumises pour les BNM modérés. L'INESSS ne peut retenir les conclusions qui en découlent car l'appréciation de leur qualité méthodologique ne peut être réalisée notamment en raison de l'utilisation de données non publiées. Pour les BNM profonds, il est supposé que le délai de récupération musculaire, tel que mesuré dans les essais cliniques, correspond au temps sauvé en salle d'opération. Par contre, de l'avis des experts consultés, cette mesure ne constitue pas un proxy adéquat puisque d'autres paramètres peuvent retarder le transfert du patient en salle de réveil.
- BNMr : Bien que l'INESSS adhère au constat qu'il puisse exister un lien entre le BNMr et la survenue de complications cliniques, il est d'avis que les proportions retenues dans le modèle sont une source d'une trop grande incertitude. Ceci s'explique notamment par le fait qu'elles semblent largement surestimées par rapport à celles rapportées dans les études analysées. De plus, de l'avis des experts consultés, il est excessivement rare dans la pratique courante que la survenue d'un BNMr engendre de graves complications chez les patients.

Le fabricant a soumis une seconde analyse pharmacoéconomique, dans laquelle il met en relation les coûts et les conséquences liés au sugammadex ainsi qu'à la néostigmine. Au regard des conséquences, l'efficacité, l'innocuité et les résultats cliniques sont considérés. Quant aux coûts, ils concernent ceux de l'acquisition des médicaments et ceux en lien avec les situations cliniques évitées. Des données en lien avec la décurarisation immédiate ont également été intégrées à l'analyse.

Tel que mentionné précédemment, l'INESSS ne peut retenir les avantages accordés au sugammadex quant à l'efficience de la salle d'opération et la fréquence de survenue d'un BNMr en présence d'un BNM modéré ou profond. Conséquemment, ces éléments ne sont pas retenus dans son analyse, ni les coûts évités qui en découlent. Par contre, les autres éléments présentés par le fabricant, incluant la décurarisation immédiate, ont été retenus pour son analyse.

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

**Analyse coût-conséquences comparant le sugammadex à la combinaison néostigmine/glycopyrrolate pour la décurarisation du bloc neuromusculaire**

| | | Sugammadex | Néostigmine/ glycopyrrolate |
|---|---|---|---|
| **EFFICACITÉ** | | | |
| Délai médian de récupération[a,b] (min) (intervalle de valeurs minimale et maximale) | Bloc modéré | 1,4 (0,9 à 5,4) | 18,5 (3,7 à 106,9) |
| | Bloc profond | 2,7 (1,2 à 16,1) | 49 (13,3 à 145,7) |
| Délai de récupération[b] | | Prévisible, intervalle de confiance étroit | Imprévisible, intervalle de confiance large |
| Décurarisation immédiate en contexte d'urgence | | Oui | Non |
| | | *Avantage le sugammadex* | |
| **INNOCUITÉ** | | | |
| Risque de bloc neuromusculaire résiduel[c] | | 0 % | 43 % |
| **COÛT EN MÉDICAMENT PAR INTERVENTION** | | | |
| Bloc neuromusculaire modéré | | [redacted] $ | 12 $ à 35 $ |
| Bloc neuromusculaire profond | | [redacted] $ | 14 $ à 35 $ |
| | | *Avantage la néostigmine* | |
| Décurarisation immédiate | | [redacted] $ | s.o. |

a Délai de récupération d'un rapport $T_4/T_1 \geq 0,9$ après l'injection de l'agent décurarisant. Ce rapport correspond à l'intensité de la quatrième réponse par rapport à la première à la suite d'une stimulation au train de quatre ($Td_4$ ou *Train of four*).
b Les résultats proviennent de l'essai de Blobner pour le BNM modéré et de Jones pour le BNM profond.
c Les résultats proviennent de l'essai de Brueckmann.
s.o. Sans objet

Selon l'INESSS, pour les BNM modérés ou profonds, le sugammadex est associé à une récupération musculaire plus rapide et prévisible que celle obtenue avec la néostigmine. Toutefois, la transposition de cet avantage au regard de l'utilisation des ressources demeure indéterminée. De surcroît, bien que la survenue d'un BNMr semble inférieure, aucun avantage clinique significatif pour le patient n'est clairement établi. Sur la base de ces éléments, il juge que le coût supérieur de traitement avec le sugammadex ne peut être contrebalancé par ceux-ci.

En ce qui a trait à la décurarisation immédiate, seul le sugammadex peut être administré. Bien que l'INESSS reconnaisse que l'administration du sugammadex puisse réduire le risque de lourdes complications cliniques dans ce contexte d'urgence, il ne détient pas de données probantes permettant de quantifier ces dernières. L'efficience du sugammadex ne peut ainsi être évaluée adéquatement.

**En conclusion**, considérant l'ensemble des éléments évalués, l'INESSS est d'avis que le sugammadex ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour la décurarisation du BNM modéré ou profond. De plus, il n'est pas en mesure de statuer sur l'efficience du produit pour la décurarisation immédiate en situation d'urgence.

### 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 sugammadex réduit les délais de récupération d'un BNM modéré ou profond comparativement à la néostigmine. Il pourrait être envisagé que cette réduction raccourcisse 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).

temps passé par un patient en salle d'opération, accélère son transfert en salle de réveil et ainsi libère des disponibilités au niveau des salles d'opération. Toutefois, plusieurs autres facteurs sont à prendre en considération avant le transfert du patient de la salle d'opération à la salle de réveil. Le temps d'attente avant la récupération d'un BNM modéré ou profond ne constitue pas le seul facteur limitant le transfert du patient. Ainsi, il n'est pas possible de conclure que la réduction du délai de récupération pourrait permettre une augmentation des disponibilités des blocs opératoires ou même la possibilité d'augmenter le nombre d'opérations quotidiennement effectuées. La logistique des blocs opératoires et l'efficience de ceux-ci reposent sur de multiples facteurs et sont différentes d'un centre hospitalier à un autre.

L'utilisation du sugammadex peut donner une fausse impression de confiance dans l'utilisation d'agent curarisant en permettant de modifier la gestion de certains paramètres périopératoires tels que la profondeur et la durée du BNM. Ainsi, son utilisation pourrait, dans une certaine mesure, entrainer des modifications au niveau des pratiques anesthésiques curarisantes.

Pour ce qui est de la décurarisation immédiate, de l'avis des experts consultés, elle serait excessivement rare, mais constitue une urgence potentiellement mortelle. Toutefois, le sugammadex permet une récupération des fonctions respiratoires dans des temps beaucoup plus rapides que la récupération spontanée. Cette courte récupération a le potentiel d'engendrer des conséquences positives tant sur la vie des patients que sur le système de santé. En effet, la gestion des complications associées à un manque d'oxygène pourrait être considérablement amoindrie avec l'utilisation de cette molécule. À la lumière des constats précités, l'INESSS estime qu'il est raisonnable que le sugammadex puisse être couvert pour les personnes qui nécessitent une décurarisation immédiate après un BNM induit par une dose unique de rocuronium, en situation d'urgence.

**Analyse d'impact budgétaire**

Pour l'évaluation de l'impact budgétaire, le fabricant a soumis une analyse basée sur les statistiques de facturation de la néostigmine. Le nombre annuel de chirurgie est dérivé de l'hypothèse que toutes celles nécessitant un renversement du BNM avec un agent pharmacologique ont reçu la néostigmine. Ceci correspond à [redacted], [redacted] et [redacted] chirurgies pour chacune des 3 prochaines années. Il est estimé que, de celles-ci, [redacted] % ont eu recours à un BNM profond et que le rocuronium a été utilisé dans [redacted] % des cas. Il est anticipé que le sugammadex détiendrait des parts de marché de [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % au cours de chacune des 3 années, et qu'elles proviendraient [redacted]. Finalement, [redacted] attendue avec l'inscription du sugammadex.

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

**Impact budgétaire de l'inscription de Bridion[MC] sur la *Liste des médicaments - Établissements* pour la décurarisation d'un bloc neuromusculaire**

| | | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|---|---|---|---|---|---|
| **IMPACT BRUT** | | | | | |
| Fabricant[a] | Établissements | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| | Nombre de chirurgies | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| INESSS[b] | Établissements | 160 500 $ à 240 750 $ pour les 3 années | | | |
| | Nombre de chirurgies | [redacted] à [redacted] chirurgies pour les 3 années | | | |
| **IMPACT NET** | | | | | |
| Fabricant[a] | Établissements | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| | Analyses de sensibilité | Pour 3 ans, coûts les plus faibles | | | [redacted] $ |
| | | Pour 3 ans, coûts les plus élevés | | | [redacted] $ |
| INESSS[b] | Établissements, [redacted] chirurgies par année | 53 500 $ | 53 500 $ | 53 500 $ | 160 500 $ |
| | Établissements, [redacted] chirurgies par année | 80 250 $ | 80 250 $ | 80 250 $ | 240 750 $ |

a Les estimations portent sur la décurarisation des blocs neuromusculaires modérés ou profonds
b Les estimations portent sur la décurarisation des blocs neuromusculaires en situation d'urgence

En raison de l'indication ciblée par l'INESSS, soit la décurarisation immédiate en situation d'urgence, les estimations présentées par le fabricant ne peuvent être retenues. Les nouveaux postulats suivants ont donc été émis.

- Nombre de cas : Bien que cette donnée soit empreinte d'une extrême incertitude, il est estimé par les experts consultés que [redacted] à [redacted] décurarisations immédiates en situation d'urgence pourraient survenir annuellement au Québec.
- Parts de marché : Le sugammadex serait administré dans 100 % des cas, en raison du fait que la récupération spontanée constitue la pratique actuelle en situation d'urgence.
- Dose de sugammadex : Une dose unique, à raison de 16 mg/kg pour un patient de 70 kg, est retenue.

En se basant sur ces hypothèses, il est estimé que des coûts de 160 500 $ ou 240 750 $ pourraient être encourus sur le budget des établissements pour la décurarisation immédiate de [redacted] ou [redacted] cas de situations d'urgence, respectivement. Toutefois, il convient de rappeler qu'une grande incertitude existe autour de l'estimation du nombre de cas annuels puisqu'aucune donnée ne permet de l'évaluer adéquatement.

En somme, en tenant compte des risques associés aux complications respiratoires potentielles d'un BNM qui ne peut être renversé d'urgence, l'INESSS juge que les bénéfices découlant de la décurarisation immédiate sont suffisamment importants pour pallier les lacunes des données pharmacoéconomiques. En ce qui a trait à la décurarisation de routine d'un BNM modéré ou profond, en raison de l'incertitude qui entoure la transposition des avantages cliniques du sugammadex au contexte de pratique clinique, l'INESSS juge que les éléments mentionnés ne suffisent pas à contrebalancer son coût supérieur.

**Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Bridion[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour la décurarisation immédiate.

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

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

**Motifs de la position unanime**

- Le sugammadex réduit significativement les temps de récupération d'un bloc neuromusculaire modéré ou profond comparativement à la néostigmine dans un contexte de décurarisation de routine lors d'une chirurgie.
- Il n'est pas possible de conclure que la réduction du délai de récupération pourrait permettre une augmentation des disponibilités des blocs opératoires ou même la possibilité d'augmenter le nombre d'opérations quotidiennement effectuées.
- Le sugammadex permet de réduire le temps passé sans oxygène pour les patients devant subir une décurarisation immédiate. Ce temps peut engendrer de graves conséquences sur l'état des patients et la réduction de celui-ci répond à un important besoin de santé.
- Le sugammadex présente un profil d'innocuité jugé acceptable.
- Il constitue une stratégie non efficiente par rapport à la néostigmine.
- Son efficience ne peut être évaluée lorsqu'une décurarisation immédiate est requise.
- En tenant compte des risques associés aux complications respiratoires potentielles d'un bloc neuromusculaire qui ne peut être renversé d'urgence, l'INESSS juge que les bénéfices découlant de la décurarisation immédiate sont suffisamment importants pour pallier les lacunes des données pharmacoéconomiques.
- Il est estimé que des coûts de 160 500 $ à 240 750 $ pourraient être encourus sur le budget des établissements pour la décurarisation immédiate.

**PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**


- **Blobner M, Eriksson LI, Scholz J, et coll.** Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex compared with neostigmine during sevoflurane anaesthesia: results of a randomised, controlled trial. Eur J Anaesthesiol 2010;27(10):874-81.
- **Brueckmann B, Sasaki N, Grobara P, et coll.** Effects of sugammadex on incidence of postoperative residual neuromuscular blockade: a randomized, controlled study. Br J Anaesth 2015;115(5):743-51.
- **Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, et coll.** Reversal of profound rocuronium- induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. Anesthesiology 2008;109(5):816-24.
- **Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, Warriner B, et coll.** Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium: a comparison with spontaneous recovery from succinylcholine. Anesthesiology 2009;110(5):1020-5.


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


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

## CALCITE LIQUIDE + D 400[MC] – Supplément de calcium et de vitamine D

**DÉCEMBRE 2016**

**Marque de commerce :** Calcite Liquide + D 400
**Dénomination commune :** Calcium (citrate de)/vitamine D
**Fabricant :** Riva
**Forme :** Solution orale
**Teneur :** 500 mg – 400 UI/15 ml

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

#### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Calcite Liquide + D 400[MC] à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments.

**Indication reconnue pour le paiement**

- pour les personnes qui ne peuvent recevoir des comprimés.

# Évaluation

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Calcite Liquide + D 400[MC] est une solution orale qui contient 500 mg de citrate de calcium et 400 UI de vitamine D par 15 ml. 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. Diverses teneurs de différents sels de calcium, en association avec la vitamine D, sont inscrites aux listes des médicaments sous forme de comprimé, de comprimé croquable ou de capsule. D'autres solutions orales combinant du calcium et de la vitamine D sont actuellement inscrites à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments soit la solution orale combinant le citrate de calcium et la vitamine D (MCal Citrate liquide D1000[MC]) et celle associant le gluconolactate de calcium et la vitamine D (MCal Solution D400[MC], SoluCAL D[MC], SoluCAL D Fort[MC]). Il s'agit de la première évaluation de Calcite Liquide + D 400[MC] par l'INESSS.

#### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique de l'association de calcium et de vitamine D, de même que la pertinence de la teneur de 500 mg – 400 UI. Cela s'appuyait sur diverses publications, notamment sur les lignes directrices pour le diagnostic et la prise en charge de l'ostéoporose publiées par Ostéoporose Canada (Papaioannou 2010), qui recommandent un apport quotidien de calcium et de vitamine D variant entre 1 000 mg et 1 300 mg et entre 400 UI et 2 000 UI, respectivement. Calcite Liquide + D 400[MC], avec une posologie de 1 000 mg de calcium et de 800 UI de vitamine D répartie en deux prises par jour, permet une supplémentation en accord avec ces recommandations. Lors de précédentes évaluations, il 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).

déjà été reconnu que les différents sels de calcium sont similaires d'un point de vue thérapeutique. En ce qui concerne les différentes teneurs de vitamine D disponibles, elles sont d'efficacité similaire en autant que la prise du supplément permette un apport quotidien de vitamine D se situant dans l'intervalle recommandé. De plus, la solution orale Calcite Liquide + D 400[MC] pourrait représenter une solution de rechange additionnelle, particulièrement pour les personnes ayant de la difficulté à ingérer les comprimés et celles atteintes de dysphagie. L'INESSS est donc d'avis que Calcite Liquide + D 400[MC] satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le prix de vente garanti d'une bouteille de Calcite Liquide + D 400[MC] est de 34,50 $ pour 450 ml. Son coût de traitement mensuel, sur la base d'un apport de 1 000 mg de calcium et de 800 UI de vitamine D, est de 69 $. Il est inférieur ou égal à celui des autres solutions orales, administrées quotidiennement à raison de 1 000 mg de calcium et de 800 UI ou de 2 000 UI de vitamine D (69 $ ou 70 $).

Du point de vue pharmacoéconomique, selon l'hypothèse d'une efficacité équivalente entre Calcite Liquide + D 400[MC] et les autres solutions orales associant le calcium et la vitamine D, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts. Il ressort de cette dernière que le coût de traitement avec Calcite Liquide + D 400[MC] est similaire à celui des autres solutions orales. L'INESSS adhère à cette conclusion et est d'avis que le produit satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

**Analyse d'impact budgétaire**

Le fabricant présente une analyse basée sur les données de facturation des solutions orales associant le calcium et la vitamine D. Il est estimé que [redacted] % des parts de marché seraient détenues par le produit à l'étude au cours de chacune des trois premières années suivant son inscription. Ces parts proviendraient des [redacted].

**Impact budgétaire net de l'inscription de Calcite Liquide + D 400[MC] à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments***

| Scénario RAMQ | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|---|---|---|---|---|
| Fabricant | [redacted] | | | |
| INESSS[a] | -2 427 $ | -2 813 $ | -3 199 $ | -8 439 $ |

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

Selon l'INESSS, les parts de marché sont jugées adéquates. Toutefois, il a considéré que ces parts proviendraient des solutions orales associant le calcium et la vitamine D aux teneurs de 500 mg – 400 UI et de 500 mg – 1 000 UI d'une manière proportionnelle au marché détenu par chacun. Sur cette base, des économies négligeables sont anticipées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de Calcite Liquide + D 400[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).

### CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS À LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent l'inscription de Calcite Liquide + D 400MC à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- La valeur thérapeutique de l'association de calcium et de la vitamine D à une teneur de 500 mg – 400 UI a déjà été reconnue.
- La solution orale Calcite Liquide + D 400MC est une option supplémentaire pour les personnes ayant de la difficulté à avaler les comprimés.
- Du point de vue thérapeutique, le citrate de calcium est semblable aux autres sels de calcium.
- L'INESSS a déjà reconnue l'efficacité similaire des différentes teneurs de vitamine D.
- Le coût de traitement mensuel avec Calcite Liquide + D 400MC est semblable à celui de ses comparateurs, pour une efficacité jugée similaire.
- Des économies négligeables sont anticipées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription du produit.

### PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et coll.** 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada : summary. CMAJ 2010;182(17):1864-73.

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

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

## NEUPOGEN[MC] – Neutropénie

**DÉCEMBRE 2016**

**Marque de commerce :** Neupogen
**Dénomination commune :** Filgrastim
**Fabricant :** Amgen
**Forme :** Solution injectable (seringue)
**Teneurs :** 600 mcg/ml (0,5 ml) et 600 mcg/ml (0,8 ml)

### Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception

#### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire la teneur de 600 mcg/ml de Neupogen[MC] à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments. Les indications reconnues pour le paiement seraient les mêmes que celles des teneurs actuellement inscrites.

# Évaluation

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Neupogen[MC] est une solution injectable de filgrastim, un facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) humain issu de la technologie de l'ADN recombinant dont l'action consiste à régulariser la production des polynucléaires neutrophiles dans la moelle osseuse. Il est indiqué pour réduire la durée et les conséquences cliniques de la neutropénie. Présentement, des fioles de 1 ml et 1,6 ml de Neupogen[MC] à la teneur de 300 mcg/ml sont inscrites à la section des médicaments d'exception des listes. Il s'agit de la première évaluation des seringues préremplies de Neupogen[MC] à la teneur de 600 mcg/ml par l'INESSS.

#### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de Neupogen[MC] à la teneur de 300 mcg/ml a été reconnue pour plusieurs indications de traitement par le passé. Santé Canada a plus récemment autorisé la commercialisation de seringues préremplies à la teneur de 600 mcg/ml sur la base d'une étude de bioéquivalence en comparaison avec celle de 300 mcg/ml. Les résultats de cette étude démontrent que leurs profils pharmacocinétique et pharmacodynamique sont comparables.

Les seringues préremplies réduisent le besoin de manipulation. De plus, leurs aiguilles sont pourvues d'un dispositif de protection qui diminue le risque de piqûres accidentelles. Les dosages fournis par les seringues préremplies, soit 300 mcg pour la seringue de 0,5 ml et 480 mcg pour la seringue de 0,8 ml, sont adaptés aux posologies les plus fréquemment prescrites. Par ailleurs, la teneur plus élevée pourrait être intéressante chez les personnes dont l'injection d'une dose avec la teneur de 300 mcg/ml occasionne de la douleur, car elle permet de réduire les volumes d'injection de moitié. Toutefois, cette teneur n'est pas pertinente pour l'ensemble des patients, dont notamment la population pédiatrique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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**, compte tenu de ce qui précède, l'INESSS est d'avis que les seringues préremplies de Neupogen[MC] à la teneur de 600 mcg/ml (0,5 ml et 0,8 ml) satisfont au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le prix de vente garanti des seringues préremplies de 0,5 ml et 0,8 ml de Neupogen[MC] à la teneur de 600 mcg/ml est de 1 731,89 $ et 2 771,02 $, respectivement. Leur coût par microgramme de filgrastim est identique à celui des fioles de Neupogen[MC] à la teneur de 300 mcg/ml.

Du point de vue pharmacoéconomique, sur la base d'une efficacité et d'une innocuité comparables, le fabricant a réalisé une analyse de minimisation des coûts qui compare Neupogen[MC] offert en seringue préremplie à celui offert en fiole. De plus, les services professionnels du pharmacien pour la mise en seringue sont aussi considérés.

**Analyse de minimisation des coûts de différentes présentations de filgrastim**

| Dose quotidienne de filgrastim | Coût de traitement par cycle de 7 jours | | Différence de coût de traitement |
|---|---|---|---|
| | Seringues préremplies de Neupogen[MC] | Fiole de Neupogen[MC] et mise en seringue[a] | |
| **Fabricant** | | | |
| 300 mcg | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| 480 mcg | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| **INESSS** | | | |
| 300 mcg | 1 212,32 $ | 1 222,81 $ | -10,49 $ |
| 480 mcg | 1 939,71 $ | 1 950,20 $ | -10,49 $ |

a Ce coût tient compte des services professionnels du pharmacien pour la préparation de seringues de Neupogen[MC], livré à tous les 7 jours (durée du cycle de traitement la plus fréquente). Ce montant comprend le tarif unitaire de 6,53 $ pour la préparation d'une première seringue. Considérant un service hebdomadaire par le pharmacien, il faut ajouter un montant de 2,81 $ pour la préparation de chaque seringue subséquente (6 seringues suivantes). De plus, un frais d'emballage pour le transport hebdomadaire des thérapies parentérales de 5,74 $ est ajouté. Ces coûts de mise en seringue sont appliqués dans une proportion de 68 % des ordonnances pour le fabricant et de 36 % pour l'INESSS.

L'analyse de minimisation des coûts est adéquate pour évaluer l'efficience des seringues préremplies de 600 mcg/ml. Cependant, la proportion des ordonnances de filgrastim mise en seringue serait plutôt de 36 % selon les données de facturation du 1er août 2015 au 31 juillet 2016. Le coût de traitement des seringues préremplies par cycle de 7 jours serait donc moindre. En conséquence, les seringues préremplies satisfont aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Outre les considérations avancées dans la section traitant de la valeur thérapeutique, l'INESSS est d'avis que la disponibilité de seringues préremplies pourrait accroître l'autonomie de certains patients ayant recours à des aidants naturels ou à des professionnels pour la préparation de leur dose.

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

**Analyse d'impact budgétaire**

L'impact budgétaire présenté par le fabricant est basé sur des données de facturation de filgrastim. [redacted] est prévue avec l'ajout des seringues préremplies. La croissance annuelle du filgrastim est estimée à [redacted] % en moyenne pour les 3 prochaines années. Les parts de marché des seringues préremplies seraient de [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % au cours de chacune des 3 premières années suivant leur inscription. Elles proviendraient [redacted]. Selon le fabricant, une proportion de [redacted] % des ordonnances de filgrastim serait mise en seringue.

**Impact budgétaire net de l'inscription des seringues préremplies de Neupogen[MC] à la *Liste des médicaments***

| Scénario | | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|---|---|---|---|---|---|
| Fabricant[a] | RAMQ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| | Analyses de sensibilité | Pour 3 ans, économies les plus faibles | | | [redacted] $ |
| | | Pour 3 ans, économies les plus élevées | | | [redacted] $ |
| INESSS[b] | RAMQ | -78 493 $ | -170 355 $ | -258 884 $ | -507 732 $ |
| | Analyses de sensibilité | Pour 3 ans, économies les plus faibles | | | -170 747 $ |
| | | Pour 3 ans, économies les plus élevées | | | -710 650 $ |

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

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

Les prévisions du fabricant sont considérées optimistes. Pour sa part, l'INESSS a réalisé ses estimations en tenant compte du fait que :

- une proportion estimée à 36 % des ordonnances de filgrastim serait mise en seringue à partir des fioles, selon les données de facturation de la RAMQ du 1er août 2015 au 31 juillet 2016;
- les parts de marché prévues seraient moins élevées les deux premières années. Cela est basé sur l'évolution de produits similaires.

Ainsi, l'inscription des seringues préremplies de Neupogen[MC] à la liste générerait des économies au budget de la RAMQ estimées à 508 000 $ pour les 3 prochaines années.

### CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS À LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent d'inscrire les seringues de 0,5 ml et de 0,8 ml de Neupogen[MC] à la teneur de 600 mcg/ml à la section des médicaments d'exception des listes. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- La bioéquivalence de la teneur de 600 mcg/ml par rapport à celle de 300 mcg/ml est reconnue.
- Les dosages fournis par les seringues préremplies, soit 300 mcg et 480 mcg, sont pertinents, car ils correspondent aux posologies les plus fréquemment prescrites.
- Les seringues préremplies réduisent le besoin de manipulation et améliorent la sécurité liée à l'administration de Neupogen[MC].
- Le coût par microgramme de filgrastim est identique à celui des fioles concentrées à 300 mcg/ml de Neupogen[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).

- Les seringues préremplies de Neupogen[MC] sont efficientes, car elles sont de même efficacité et moins coûteuse en raison de la diminution des coûts en services professionnels du pharmacien.
- L'inscription des seringues préremplies de Neupogen[MC] générerait des économies au budget de la RAMQ estimées à 508 000 $ pour les 3 prochaines années.

*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).

## XIGDUO[MC] – Diabète de type 2

**DÉCEMBRE 2016**

**Marque de commerce :** Xigduo
**Dénomination commune :** Dapagliflozine/metformine (chlorhydrate de)
**Fabricant :** AZC
**Forme :** Comprimé
**Teneurs :** 5 mg – 850 mg et 5 mg – 1 000 mg

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

### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Xigduo[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète de type 2.

**Indication reconnue pour le paiement**

- pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 sous traitement avec la metformine et la dapagliflozine et dont les doses quotidiennes sont stables depuis au moins trois mois.

  Les personnes doivent répondre également aux exigences de l'indication reconnue pour le paiement de la dapagliflozine.

# Évaluation

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'association dapagliflozine/metformine est une association à doses fixes regroupant en un seul comprimé la dapagliflozine (Forxiga[MC]) et la metformine (Glucophage[MC] et versions génériques). La dapagliflozine, un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), réduit la réabsorption du glucose filtré au niveau du rein, augmentant ainsi son excrétion urinaire. La metformine représente le traitement pharmacologique oral de premier choix du diabète de type 2. Cette association est indiquée chez les adultes atteints de diabète de type 2 chez qui la dapagliflozine et la metformine sous forme de comprimés séparés permettent d'obtenir l'équilibre glycémique et en association avec de l'insuline lorsque la dapagliflozine, la metformine et l'insuline permettent d'obtenir l'équilibre glycémique. Il s'agit de la première évaluation de Xigduo[MC] par l'INESSS.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique de la dapagliflozine, en association avec la metformine, comme traitement du diabète de type 2. Les études de Bailey (2010) et sa prolongation (Bailey 2013) ainsi que l'étude de Nauck (2011) et sa prolongation (Del Prato 2015) avaient permis d'en apprécier 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).

En l'absence d'une étude clinique qui évalue directement l'efficacité des comprimés de Xigduo[MC] à celle de chacune de ses composantes, l'INESSS a retenu les données suivantes :

- L'essai de Schumm-Draeger (2015) qui compare la dose de 10 mg de dapagliflozine administrée une fois par jour à celle de la dapagliflozine 5 mg administrée deux fois par jour.
- Une étude non publiée qui compare la biodisponibilité de Xigduo[MC] à la teneur de 5 mg/850 mg à celle de ses composantes, aux mêmes teneurs.
- L'étude de De Bruin (2016) qui compare la biodisponibilité de Xigduo[MC] à la teneur de 5 mg/1 000 mg à celle de ses composantes, aux mêmes teneurs.

L'essai de Schumm-Draeger est une étude multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à double insu. Cette étude, d'une durée de 16 semaines, a pour but de comparer, entre autres, l'efficacité et l'innocuité de la dapagliflozine à la dose de 10 mg administrée une fois par jour à celles de la dapagliflozine à la dose de 5 mg administrée deux fois par jour ou à celles du placebo, tous en association avec la metformine. Elle a été réalisée chez 400 patients qui recevaient, pour seul traitement, au moins 1 500 mg de metformine quotidiennement et dont le contrôle glycémique était inadéquat. À 16 semaines, les principaux résultats selon une population en intention de traitement sont les suivants.

**Principaux résultats de l'étude de Schumm-Draeger (2015) à 16 semaines**

| Paramètre d'évaluation | Dapagliflozine 10 mg/ metformine, une fois par jour (n = 99) | Dapagliflozine 5 mg/ metformine, deux fois par jour (n = 99) | Différence (IC95 %) p/r au placebo |
|---|---|---|---|
| Hémoglobine glyquée<br>Différence[a] | -0,59 % | -0,65 % | -0,29 % (-0,45 à -0,12)[b]<br>-0,35 % (-0,52 à -0,18)[c] |
| Proportion de sujets ayant une hémoglobine glyquée < 7 % | 28,1 % | 38,2 % | 6,7 % (-5,3 à 18,7)[b]<br>16,8 % (4,8 à 28,9)[c] |
| Poids (kg)<br>Différence[a] | -2,76 | -3,20 | -1,73 (-2,44 à -1,01)[b]<br>-2,18 (-2,89 à -1,46)[c] |
| Tension artérielle systolique (mmHg)<br>Différence[d] | -3,5 | -3,4 | n.d.<br>n.d. |

a Différence par rapport aux valeurs de base, exprimée par la moyenne ajustée
b Différence entre l'association dapagliflozine 10 mg/metformine et le placebo
c Différence entre l'association dapagliflozine 5 mg/metformine et le placebo
d Différence par rapport aux valeurs de base
n.d. Non disponible

Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique. La répartition aléatoire est adéquate, le double insu est respecté et la période de 16 semaines établie pour évaluer la réponse au traitement est suffisante. Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et similaires entre les groupes. À l'inclusion, les patients présentaient un taux d'hémoglobine glyquée ($HbA1_c$) moyen de près de 8 % et un poids moyen d'environ 91 kg.

À 16 semaines, les résultats démontrent que l'utilisation de la dapagliflozine 10 mg une fois par jour ou de la dapagliflozine 5 mg deux fois par jour, associées à la metformine, améliorent le contrôle glycémique par rapport au placebo. Cette amélioration est toutefois jugée modeste.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 la dapagliflozine 10 mg permet d'améliorer le contrôle glycémique de façon semblable à celle de la dapagliflozine 5 mg administrée deux fois par jour, en association avec la metformine. La perte de poids ainsi que la diminution de la tension artérielle systolique sont également similaires entre ces deux groupes. Quant aux effets indésirables, le pourcentage de patients ayant présenté des symptômes associés à une infection urinaire ou à une infection génitale était de 5 % chacun dans le groupe qui recevait la dapagliflozine 5 mg deux fois par jour comparativement au groupe qui recevait la dapagliflozine 10 mg (3 % chacun) une fois par jour, en association avec la metformine. Les épisodes d'hypoglycémie sont rares, peu graves et les patients affectés se retrouvent uniquement dans le groupe recevant la dapagliflozine 10 mg associée à la metformine (2 %).

Une étude de pharmacocinétique, non publiée, a pour but de comparer la biodisponibilité de Xigduo^MC^ 5 mg/850 mg à celle de ses composantes. Il s'agit d'une étude de phase I, en chassé-croisé, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Elle a été réalisée chez 40 participants non diabétiques qui ont reçu successivement les quatre régimes posologiques suivants : dapagliflozine 5 mg associée à la metformine 850 mg à jeun, Xigduo^MC^ 5 mg/850 mg à jeun, dapagliflozine 5 mg associée à la metformine 850 mg avec aliments, Xigduo^MC^ 5 mg/850 mg avec aliments. Des échantillons de sang ont été prélevés à différents moments, sur une période allant jusqu'à 72 heures, afin d'évaluer l'aire sous la courbe ainsi que la concentration plasmatique maximale ($C_{max}$). Les principaux résultats démontrent, pour la dapagliflozine 5 mg et la metformine 850 mg, que les intervalles de confiance à 90 % des ratios pour l'aire sous la courbe sont compris entre 80 % et 125 %, et ce, pour les composantes prises séparément ainsi que pour l'association à doses fixes. Pour ce qui est de la $C_{max}$, tant pour la dapagliflozine que pour la metformine, la présence d'un repas riche en gras semble retarder l'atteinte de ce paramètre. Toutefois, ce retard est peu significatif cliniquement et son ampleur est semblable lorsque les composantes prises séparément sont comparées à l'association à doses fixes. L'ensemble de ces résultats répond aux critères définis par Santé Canada. Ainsi, la bioéquivalence entre Xigduo^MC^ 5 mg/850 mg et ses composantes prises séparément est reconnue.

L'essai de De Bruin est une étude pharmacocinétique qui a pour but, entre autres, d'évaluer la bioéquivalence de Xigduo^MC^ 5 mg/1 000 mg à chacune de ses composantes. Il s'agit d'une étude de phase I, en chassé-croisé, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Elle a été réalisée chez 60 sujets qui ont reçu successivement Xigduo^MC^ 5 mg/1 000 mg et chacune de ses composantes et ce, à jeun puis avec des aliments. Les résultats obtenus pour l'aire sous la courbe ainsi que pour la $C_{max}$ sont conformes aux critères définis par Santé Canada. Ainsi, l'ensemble de ces résultats permettent de conclure à une bioéquivalence entre Xigduo^MC^ 5 mg/1 000 mg et ses composantes prises séparément.

**Besoin de santé**

Plusieurs associations médicamenteuses combinant un agent antidiabétique et la metformine sont inscrites à la section des médicaments d'exception. Toutefois, l'association dapagliflozine/metformine est la première qui réunit un inhibiteur du SGLT2 et la metformine. Par conséquent, Xigduo^MC^ ne comble pas un besoin de santé mais représente, tout au plus, un choix de traitement supplémentaire pour lequel le nombre de comprimés à prendre est moindre que celui du traitement combinant les médicaments pris séparément.

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

**Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'association dapagliflozine/metformine (Xigduo[MC]) satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 sous traitement avec la metformine et la dapagliflozine et dont les doses quotidiennes sont stables depuis au moins trois mois.

**Motifs de la position unanime**

- En association avec la metformine, la dapagliflozine 5 mg administrée deux fois par jour permet d'améliorer le contrôle glycémique de façon semblable à la dapagliflozine 10 mg administrée une fois par jour.
- En association avec la metformine, la perte de poids ainsi que la diminution de la tension artérielle systolique sont similaires entre la dapagliflozine 5 mg administrée deux fois par jour et la dapagliflozine 10 mg administrée une fois par jour.
- En association avec la metformine, le profil d'innocuité de la dapagliflozine 5 mg administrée deux fois par jour et la dapagliflozine 10 mg administrée une fois par jour est jugé semblable.
- La bioéquivalence entre Xigduo[MC] 5 mg/850 mg et ses composantes à l'état postprandial et à jeun est reconnue en fonction des critères définis par Santé Canada. Ce constat s'applique également à Xigduo[MC] 5 mg/1 000 mg.
- Xigduo[MC] ne comble pas un besoin de santé mais représente, tout au plus, un choix supplémentaire pour lequel le nombre de comprimés à prendre est réduit par rapport à la prise des médicaments séparément.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de Xigduo[MC] est de 1,2250 $ pour chacune des deux teneurs disponibles, et le coût mensuel de traitement est de 82 $. Il est inférieur à celui de l'association libre de ses constituants aux doses quotidiennes correspondantes, soit 10 mg de dapagliflozine et 1 700 mg ou 2 000 mg de metformine, qui est respectivement de 95 $ et 97 $. Ces coûts incluent ceux des services professionnels du pharmacien.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse non publiée de minimisation des coûts basée sur l'hypothèse d'une efficacité semblable entre Xigduo[MC] et l'association libre de ses constituants. Cette analyse :

- porte sur un horizon temporel de 30 jours;
- s'appuie sur l'étude de Schumm-Draeger ainsi que sur l'étude de pharmacocinétique non publiée évaluée dans la section de la valeur thérapeutique;
- est réalisée selon une perspective de la RAMQ où seuls les coûts directs en médicaments sont considérés.

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

**Analyse de minimisation des coûts comparant Xigduo[MC] à l'association libre de ses constituants pour le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte**

| | Posologie | Fabricant[a] | INESSS[b] |
|---|---|---|---|
| **Xigduo[MC]** | | **Coût de traitement mensuel** | |
| 5 mg de dapagliflozine et 1 000 mg de metformine | 1 comprimé 2 fois par jour | [redacted] $ | 82 $ |
| 5 mg de dapagliflozine et 850 mg de metformine | 1 comprimé 2 fois par jour | [redacted] $ | 82 $ |
| **Association libre de la dapagliflozine et de la metformine** | | **Coût de traitement mensuel** | |
| 10 mg de dapagliflozine + 500 mg de metformine | 1 comprimé par jour + 2 comprimés 2 fois par jour | [redacted] $ | 97 $ |
| 10 mg de dapagliflozine + 850 mg de metformine | 1 comprimé par jour + 1 comprimé 2 fois par jour | [redacted] $ | 95 $ |

a Les coûts de traitement excluent ceux des services professionnels du pharmacien
b Les coûts de traitement incluent ceux des services professionnels du pharmacien

Sur la base de l'ensemble des données de bioéquivalence présentées et des données cliniques évaluées, l'INESSS considère que l'efficacité de Xigduo[MC] est reconnue comme étant semblable à celle de ses composantes prises individuellement. Ainsi, l'analyse de minimisation des coûts est jugée pertinente. Notons que l'analyse montre que le coût de traitement de Xigduo[MC] aux teneurs de 5 mg/850 mg et 5 mg/1 000 mg prises deux fois par jour est inférieur d'environ 13 $ à 15 $ comparativement à celui de l'association libre de ses constituants, aux doses correspondantes. En conclusion, l'INESSS est d'avis que Xigduo[MC] satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Pratiquement toutes les parties du corps peuvent être atteintes lorsque le diabète est mal contrôlé : le cœur, les vaisseaux sanguins, les reins, les yeux et le système nerveux. Autant d'organes peuvent être touchés car, avec le temps, l'hyperglycémie affaiblit les parois des petits vaisseaux sanguins qui approvisionnent tous les tissus en oxygène et en éléments nutritifs. Ces maladies contribuent considérablement à la réduction de la qualité de vie, à des limitations au travail et à un risque accru de décès (Agence de santé publique du Canada 2011). L'optimisation de la maîtrise de la glycémie est un aspect fondamental de la prise en charge du diabète. Ainsi, la diversité des traitements offerts contribue à favoriser la prise en charge adéquate du traitement du diabète de type 2.

### Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire fondée sur des données épidémiologiques et de facturation des ordonnances, dans laquelle il suppose [redacted] du marché total des traitements du diabète de type 2 consécutive à l'arrivée de Xigduo[MC]. Il estime que :

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

- Dans les trois premières années de l'analyse, la prévalence du diabète serait de 8,6 %, 9 %, et 9,5 %. Parmi ces patients, [redacted] % seraient des diabétiques de type 2, [redacted] % seraient diagnostiqués et [redacted] % seraient traités avec un antidiabétique autre que l'insuline. Ceci représente respectivement [redacted], [redacted] et [redacted] patients.
- Parmi ces patients, il est estimé que [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % recevraient de la dapagliflozine, et que [redacted] % de ceux-ci recevraient en concomitance de la metformine.
- Dans les 3 années suivant son inscription, Xigduo[MC] prendrait [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % des parts de marché de [redacted], laquelle représente [redacted] % de son utilisation.

**Impact budgétaire de l'inscription de Xigduo[MC] à la *Liste des médicaments* pour le traitement du diabète de type 2**

| Scénario | | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|---|---|---|---|---|---|
| **IMPACT BRUT[a]** | | | | | |
| Fabricant | RAMQ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| | Nombre de patients | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| INESSS | RAMQ | 11 880 $ | 40 298 $ | 85 811 $ | 137 989 $ |
| | Nombre de patients | 17 | 57 | 122 | 196 |
| **IMPACT NET[b]** | | | | | |
| Fabricant | RAMQ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| | Analyses de sensibilité | Pour 3 ans, économies les plus faibles | | | [redacted] $ |
| | | Pour 3 ans, économies les plus élevées | | | [redacted] $ |
| INESSS | RAMQ | -5 534 $ | -18 771 $ | -39 972 $ | -64 277 $ |
| | Analyses de sensibilité | Pour 3 ans, économies les plus faibles[c] | | | -17 556 $ |
| | | Pour 3 ans, économies les plus élevées[d] | | | -167 214 $ |

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Scénario dans lequel aucun des patients traités avec une dose quotidienne de dapagliflozine 5 mg en association avec la metformine à une dose quotidienne de 1 000 mg ou plus ne recevrait Xigduo[MC].
d Scénario dans lequel la proportion de patients traités avec les composantes individuelles et qui transfèrent à Xigduo[MC] est de 32 %, 57 % et 66 % dans les 3 années suivant son inscription.

L'INESSS juge que les économies présentées par le fabricant sont optimistes. En effet, lorsqu'on tient compte des données de facturation de la RAMQ de la dapagliflozine prise en concomitance avec la metformine depuis 2015, certains constats diffèrent de ceux du fabricant. Ainsi, l'INESSS a réalisé une estimation d'impact budgétaire basée sur les éléments et hypothèses suivants :

- La population cible, soit celle recevant la dapagliflozine et la metformine en concomitance avec la dapagliflozine, est moindre que celle estimée par le fabricant.
- Une portion des patients traités avec une dose quotidienne de 5 mg de dapagliflozine reçoit en concomitance de la metformine à une dose quotidienne supérieure ou égale à 1 000 mg. Il est estimé que certains patients utiliseraient un seul comprimé de Xigduo[MC] à la dose quotidienne de 5 mg/1 000 mg; ceux-ci proviendraient du transfert des patients prenant une dose quotidienne de 5 mg de dapagliflozine avec 1 000 mg de metformine. De plus, une ordonnance additionnelle de metformine serait utilisée en ajout à Xigduo[MC] pour les patients recevant une dose quotidienne de 1 500 mg ou de 2 000 mg de 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).

- Les parts de marché de Xigduo[MC] sont revues à la baisse, pour atteindre 7 %, 17% et 33 % au cours des 3 premières annés. Ces estimations se basent sur les tendances observées à la suite de l'inscription des associations à doses fixes des inhibiteurs de la DPP-4, soit le transfert des composantes individuelles vers l'association à doses fixes.

Ainsi, l'INESSS estime que le budget de la RAMQ pourrait bénéficier d'économies d'environ 64 000 $ au cours des trois prochaines années suivant l'inscription de l'association dapagliflozine/metformine.

**Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire l'association dapagliflozine/metformine (Xigduo[MC]) sur les listes des médicaments pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 sous traitement avec la metformine et la dapagliflozine et dont les doses quotidiennes sont stables depuis au moins trois mois.

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

**Motifs de la position unanime**

- L'efficacité et l'innocuité de l'association dapagliflozine/metformine sont semblables à celles de ces composantes prises en concomitance.
- Le coût de traitement mensuel avec l'association dapagliflozine/metformine est inférieur à celui de ses composantes libres prises en concomitance.
- Des économies d'environ 64 000 $ seraient attendues au cours des 3 prochaines années suivant l'inscription de cette association à doses fixes.

**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 22 juillet 2016] www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/publications/diabetes-diabete/facts-figures-faits-chiffres-2011/pdf/facts-figures-faits-chiffres-eng.pdf.
- **De Bruin TWA, Reele S, Hamer-Maansson JE, et coll**. Bioequivalence of Fixed-Dose Combinations of Dapagliflozin and Metformin With Single-Component Tablets in Healthy Subjects and the Effect of Food on Bioavailability. Clin Pharmacol Drug Dev 2016;5(2):118-30.
- **Schumm-Draeger PM, Burgess L, Koranyi L, et coll**. (2015) Twice-daily dapagliflozin co-administered with metformine in type 2 diabetes: a 16-week randomized, placebo-controlled clinical trial. Diabetes Obes Metab 17(1):42-51.


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


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

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

### BREO[MC] ELLIPTA[MC] – Asthme

**DÉCEMBRE 2016**

**Marque de commerce :** Breo Ellipta
**Dénomination commune :** Vilantérol (trifénatate de)/fluticasone (furoate de)
**Fabricant :** GSK
**Forme :** Poudre pour inhalation
**Teneurs :** 25 mcg – 100 mcg et 25 mcg – 200 mcg

### Avis d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicament d'exception (25 mcg – 100 mcg)

### Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception (25 mcg – 200 mcg)

---

**RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Breo[MC] Ellipta[MC] (teneur de 25 mcg – 100 mcg) sur les listes des médicaments pour le traitement de l'asthme. De plus, il recommande d'inscrire la teneur de 25 mcg- 200 mcg de Breo[MC] Ellipta[MC] sur les listes des médicaments pour cette même indication.

**Indication reconnue pour le paiement**

- pour le traitement de l'asthme et d'autres maladies obstructives réversibles des voies respiratoires, chez les personnes dont le contrôle de la maladie est insuffisant malgré l'utilisation d'un corticostéroïde en inhalation.

## Évaluation

**DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

L'association vilantérol/furoate de fluticasone (VI/FF) est composée d'un agoniste $\beta_2$ à longue action (BALA) et d'un corticostéroïde inhalé (CSI). Il s'agit d'une association à doses fixes pour inhalation orale indiquée notamment « pour le traitement d'entretien uniquotidien de l'asthme chez les patients âgés de 18 ans et plus atteints d'une maladie obstructive réversible des voies respiratoires ». Actuellement, les associations formotérol/budésonide (Symbicort[MC] Turbuhaler[MC]), formotérol/furoate de mométasone (Zenhale[MC]) et salmétérol/propionate de fluticasone (Advair[MC], Advair[MC] Diskus[MC]) sont inscrites à la section des médicaments d'exception, entre autres, pour le traitement de l'asthme. À noter que le FF (Arnuity[MC] Ellipta [MC]) en inhalation orale fait l'objet d'une recommandation dans les présents travaux. Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS de Breo[MC] Ellipta[MC] pour cette condition.

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

**VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

Parmi les publications analysées, les essais de Bernstein (2015) et de Woodcock (2013) ainsi qu'une méta-analyse en réseaux (Svedsater 2016) ont été retenus.

L'essai de Bernstein est une étude multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. Il compare l'efficacité et l'innocuité de l'association VI/FF à celles du furoate de fluticasone (FF) chez 1 039 personnes atteintes d'asthme modéré ou sévère non contrôlé malgré un traitement avec un CSI pendant au moins 4 semaines. Les sujets sont répartis pour recevoir le FF 100 mcg, l'association VI/FF 25 mcg/100 mcg ou l'association VI/FF 25 mcg/200 mcg, à raison d'une inhalation par jour. Les analyses statistiques ont été effectuées selon une séquence dégressive prédéfinie. Elles étaient d'abord axées sur l'atteinte de la signification statistique entre les comparaisons des traitements actifs pour le paramètre d'évaluation principal, soit la différence du volume expiratoire maximal en une seconde sur une période de 24 heures (VEMS 0-24h) entre l'association VI/FF 25 mcg/100 mcg et le FF 100 mcg. En l'absence d'une différence statistiquement significative pour cette comparaison, l'analyse statistique des paramètres secondaires n'était pas effectuée. L'association VI/FF 25 mcg/200 mcg n'est pas incluse dans l'analyse statistique. Les principaux résultats obtenus à 12 semaines selon une analyse sur la population en intention de traiter sont les suivants.

**Principaux résultats de l'étude Bernstein (2015) à 12 semaines**

| Paramètre d'évaluation | FF 100 mcg n = 347 | VI/FF 25mcg/100mcg n = 346 | VI/FF 25mcg/200mcg n = 346 | Différence (IC95 %) Valeur p |
|---|---|---|---|---|
| Variation du VEMS 0-24h[a,b] | 366 ml | 474 ml | 499 ml | 108 ml (45 à 171)[c]; p<0,001<br>24 ml (-37 à 86)[d] |
| Variation du VEMS minimal[e,f] | 365 ml | 441 ml | 457 ml | 77 ml (16 à 138)[c] p = 0,014<br>16 ml (-46 à 77)[d] |

FF : furoate de fluticasone, une inhalation par jour, VI/FF : vilantérol/furoate de formotérol une inhalation une fois par jour.

a Volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) 0-24h : il s'agit d'une moyenne de plusieurs mesures du VEMS effectuées sur une période de 24 heures.
b Variation par rapport aux valeurs de base de la moyenne pondérée des moindres carrés
c Différence entre l'association VI/FF et le FF
d Différence entre l'association VI/FF 25 mcg/100 mcg et l'association VI/FF 25 mcg/200 mcg
e Volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) minimal, ce paramètre est mesuré en période de creux soit quelques minutes avant l'administration de la dose suivante.
f Variation par rapport aux valeurs de base de la moyenne des moindres carrés

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. La répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté. De plus, le nombre total de patients inclus est satisfaisant, ceux-ci sont bien répartis entre les groupes et leurs caractéristiques sont représentatives de la population visée par l'indication.

Les résultats montrent que l'association VI/FF 25 mcg/100 mcg est statistiquement supérieure au FF pour améliorer le VEMS 0-24h ainsi que le VEMS minimal. La différence observée entre les traitements sur ces paramètres est cependant très modeste. Les effets indésirables les plus souvent signalés avec l'association VI/FF 25mcg/100mcg par rapport au FF sont respectivement les nasopharyngites (6 % et 7 %) et les maux de tête (8 % et 9 %). Ces effets indésirables sont de même ampleur pour l'association VI/FF 25 mcg/200 mcg.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 l'association SA/PF 50 mcg/250 mcg**
L'essai de Woodcock est une étude multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. Il compare l'efficacité et l'innocuité de l'association VI/FF à celles de l'association salmétérol/propionate de fluticasone (SA/PF) chez 806 personnes atteintes d'asthme non contrôlé malgré un traitement avec un CSI de puissance modérée. Les sujets sont répartis pour recevoir l'association VI/FF 25 mcg/100 mcg à raison d'une inhalation par jour ou l'association SA/PF 50 mcg/250 mcg à raison d'une inhalation deux fois par jour. Les analyses statistiques ont été effectuées selon une séquence dégressive prédéfinie. Elles étaient d'abord axées sur l'atteinte de la signification statistique entre les comparaisons pour le paramètre d'évaluation principal, soit le volume expiratoire maximal en une seconde sur une période de 24 heures (VEMS 0-24h). En l'absence d'une différence statistiquement significative pour cette comparaison, l'analyse statistique des paramètres secondaires n'était pas effectuée. Les principaux résultats obtenus à 24 semaines selon une analyse sur la population en intention de traiter sont les suivants.

**Principaux résultats de l'étude Woodcock (2013) à 24 semaines**

| Paramètre d'évaluation | VI/FF<br>n = 403 | SA/PF<br>n = 403 | Différence (IC95 %)<br>Valeur p |
|---|---|---|---|
| Variation du VEMS 0-24h[a,b] | 341 ml | 377 ml | -37 ml (-88 à 15)<br>p = 0,162 |
| Variation du VEMS minimal[c,d] | 281 ml | 300 ml | -19 ml (-73 à 34) |
| Score au AQLQ+12[d,e] | 0,46 unité | 0,37 unité | 0,09 unité (-0,03 à 0,21) |

VI/FF : vilantérol/furoate de formotérol 25 mcg/200 mcg une inhalation une fois par jour, SA/PF : salmétérol/propionate de fluticasone 50 mcg/250 mcg, une inhalation deux fois par jour

a Volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) 0-24h : il s'agit d'une moyenne de plusieurs mesures du VEMS effectuées sur une période de 24 heures.
b Variation par rapport aux valeurs de base de la moyenne pondérée des moindres carrés
c Volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) minimal, ce paramètre est mesuré en période de creux soit quelques minutes avant l'administration de la dose suivante.
d Variation par rapport aux valeurs de base de la moyenne des moindres carrés
e Questionnaire respiratoire pour les personnes âgées de 12 ans et plus (*Asthma Quality of Life Questionnaire+12, AQLQ+12*) qui mesure la qualité de vie liée à la détérioration fonctionnelle de l'asthme dans 4 domaines sur une échelle de 0 à 32 unités. Une augmentation des unités indique une amélioration de la qualité de vie.

La qualité méthodologique de cette étude est jugée acceptable, notamment car la répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté. De plus, le nombre total de patients inclus est satisfaisant, ceux-ci sont bien répartis entre les groupes et leurs caractéristiques sont représentatives de la population visée par l'indication.

Les résultats démontrent que l'association VI/FF n'est pas statistiquement supérieure à l'association SA/PF pour la fonction respiratoire car la valeur p est non significative. Un devis de non-infériorité aurait été préférable pour effectuer cette comparaison. Cependant, les experts considèrent que l'effet de ces deux associations sur la fonction pulmonaire et la qualité de vie est semblable en raison de la similarité des résultats obtenus pour ces deux paramètres. Les effets indésirables les plus souvent signalés sont les mêmes pour le VI/FF et le SA/PF, soit les nasopharyngites (11 % et 11 %) et les maux de tête (8 % et 10 %), respectivement. Selon les experts, ces effets indésirables sont communs à ceux rapportés avec les autres associations BALA/CSI.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 des associations BALA/CSI**
Afin de mieux apprécier l'efficacité de l'association VI/FF comparativement aux associations formotérol/budésonide (FO/BUD) et SA/PF, l'INESSS a évalué les résultats d'une méta-analyse en réseau (Svedsater). Elle inclut 31 études à répartition aléatoire, contrôlées avec placebo ou avec un comparateur actif et d'une durée minimale de 8 semaines. Plusieurs paramètres cliniques sont évalués, notamment la fonction pulmonaire et la qualité de vie. Cette méta-analyse comporte quelques limites. Entre autres, les études incluses sont de durées variables et présentent de l'hétérogénéité quant à certaines caractéristiques de base des populations. Malgré la présence de ces limites, les experts considèrent que les conclusions de cette méta-analyse en réseau appuient les conclusions de précédents travaux d'évaluation de l'INESSS. En effet, lors de l'évaluation de l'association furoate de mométasone/fumarate de formotérol (INESSS 2012), l'INESSS a conclu que l'efficacité et l'innocuité de cette association étaient semblables à celles des associations FO/BUD et SA/PF. À partir de ces travaux ainsi que sur la base de leur expertise clinique, les experts sont d'avis qu'à doses équivalentes, l'association VI/FF est d'efficacité et d'innocuité semblables à celles des autres associations BALA/CSI pour le traitement de l'asthme.

**Besoin de santé**
Plusieurs associations BALA/CSI sont actuellement disponibles sur les listes. Ainsi, l'association VI/FF ne comble pas un besoin de santé pour la majorité des personnes atteintes d'asthme non contrôlé par un CSI seul mais représente tout au plus un choix supplémentaire de traitement dans cette classe de médicaments. De plus, il est possible qu'en raison de limitations physiques ou cognitives, certaines personnes ne puissent pas utiliser de façon optimale les dispositifs déjà inscrits. Pour celles-ci, l'accès à un dispositif différent pourrait s'avérer utile. Cette association est la seule dont l'administration est uniquotidienne.

**Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'association VI/FF (Breo[MC] Ellipta[MC]) satisfait au critère de la valeur thérapeutique comme traitement à long terme de l'asthme chez les personnes dont la maladie n'est pas contrôlée avec un CSI seul.

**Motifs de la position unanime**
- L'association VI/FF est plus efficace que le FF pour améliorer la fonction respiratoire.
- L'association VI/FF améliore le contrôle de l'asthme de façon semblable aux autres associations BALA/CSI.
- Cette association est bien tolérée et son profil d'innocuité est semblable à celui rapporté avec les autres associations BALA/CSI.
- L'association VI/FF ne comble pas un besoin de santé mais représente un choix supplémentaire en raison de son dispositif différent. Il s'agit de la seule association dont l'administration est uniquotidienne.

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

Le prix de vente garanti de l'association VI/FF pour la teneur de 25 mcg/100 mcg et de 25 mcg/200 mcg est respectivement de [redacted] $ et de [redacted] $; ceci correspond également aux

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

coûts de traitements mensuels. Ils se situent dans l'intervalle de coûts des autres associations BALA/CSI (63 $ à 129 $).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée est évaluée. Elle compare l'association VI/FF aux autres associations BALA/CSI inscrites sur les listes pour le traitement des patients adultes souffrant d'asthme non contrôlé. Cette analyse repose sur l'hypothèse d'équivalence d'efficacité et d'innocuité entre le produit évalué et ses comparateurs, sur la base de la méta-analyse en réseau et de l'étude de Woodcock.

**Analyse de minimisation des coûts comparant l'association vilantérol/furoate de fluticasone aux autres associations BALA/CSI pour le traitement de l'asthme non contrôlé chez les adultes**

| | Fabricant | INESSS | |
|---|---|---|---|
| **Médicament[a]** | **Coût de traitement quotidien** | **Coût de traitement mensuel** | **Parts de marché[b]** |
| **Associations BALA/CSI à dose faible ou modérée de CSI** | | | |
| Vilantérol/furoate de fluticasone | [redacted] $ | [redacted] $ | s.o. |
| Salmétérol/propionate de fluticasone | [redacted] $ et [redacted] $ | 76 $ ou 91 $ | 34 % |
| Formotérol/budésonide | [redacted] $ et [redacted] $ | 63 $ ou 81 $ | 63 % |
| Mométasone/ formotérol dihydraté | [redacted] $ et [redacted] $ | 78 $ | 3 % |
| Coût moyen pondéré des associations BALA/CSI | [redacted] $ | 84 $ | s.o. |
| **Associations BALA/CSI à dose élevée de CSI** | | | |
| Vilantérol/furoate de fluticasone | [redacted] $ | [redacted] $ | s.o. |
| Salmétérol/propionate de fluticasone | [redacted] $ | 129 $ | 90 % |
| Formotérol/budésonide | [redacted] $ | 78 $ | 10 % |
| Coût moyen pondéré des associations BALA/CSI | [redacted] $ | 125 $ | s.o. |

a Coût établi selon le prix de la *Liste des médicaments* de février 2016 ou selon le prix soumis par le fabricant, excluant celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Notons que les prix figurant sur la *Liste des médicaments* pourraient ne pas refléter d'éventuelles ententes confidentielles entre les fabricants et le MSSS, ce qui modifierait le coût de traitement mensuel estimé.

b Parts de marché de chacune des associations BALA/CSI inscrites aux listes chez une population d'adultes avec un diagnostic d'asthme. Elles sont calculées à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1er avril 2015 au 31 mars 2016.

s.o. Sans objet

Selon l'INESSS, une analyse de minimisation des coûts constitue un devis adéquat, puisqu'il reconnaît que l'efficacité et l'innocuité de l'association VI/FF sont semblables à celles des autres associations BALA/CSI, inscrites sur les listes des médicaments pour le traitement de l'asthme, lorsqu'elles sont utilisées à des doses équipotentes. Il résulte de cette analyse que le coût de traitement mensuel avec l'association VI/FF à la teneur de 100 mcg/25 mcg ou de 200 mcg/25 mcg est inférieur au coût moyen pondéré de ses comparateurs lorsque ceux-ci sont utilisés respectivement aux doses faibles à modérées et aux doses élevées. Notons que le coût moyen pondéré mensuel des associations BALA/CSI selon l'intensité de la dose a été estimé à partir des données de facturation de la RAMQ pour la période allant d'avril 2015 à mars 2016.

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

En somme, l'association VI/FF satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour l'indication de paiement visée.

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

L'asthme est une maladie chronique qui nécessite un traitement régulier, même entre les exacerbations. La prise en charge de l'asthme relève d'une approche globale qui associe des mesures pharmacologiques à des mesures non pharmacologiques telles la réduction de l'exposition aux allergènes (GINA). Les CSI demeurent la pierre angulaire du traitement car ils diminuent l'inflammation des bronches. Néanmoins, l'ajout d'un bronchodilatateur à longue action permet d'améliorer la fonction respiratoire et de diminuer les exacerbations (GINA).

**Analyse d'impact budgétaire**

Pour l'évaluation de l'impact budgétaire de l'association VI/FF, le fabricant a fourni une analyse basée sur des données épidémiologiques. Dans cette analyse, il est supposé que :

- Parmi les patients souffrant d'asthme non contrôlé, [redacted] % seraient traités avec une association BALA/CSI. Sur cette base, la population étant éligible à recevoir cette association serait constituée de [redacted], [redacted] et [redacted] patients au cours des 3 premières années.
- De ces derniers, l'association VI/FF serait administrée chez [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % des personnes au cours des 3 prochaines années.
- Ces parts proviendraient [redacted].
- Le taux d'adhésion au traitement est de [redacted] %, selon une analyse de la base de données de la RAMQ.

**Impact budgétaire de l'ajout d'une indication de paiement et d'une nouvelle teneur à Breo^MC Ellipta^MC à la *Liste des médicaments* pour le traitement de l'asthme**

| Scénario | | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|---|---|---|---|---|---|
| **IMPACT BRUT[a]** | | | | | |
| Fabricant | RAMQ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| | Nombre de patients | [redacted] | [redacted] | [redacted] | n.d. |
| INESSS | RAMQ | 3 411 961 $ | 3 670 381 $ | 5 368 860 $ | 12 451 202 $ |
| | Nombre d'ordonnances | 37 223 | 40 414 | 59 634 | 137 271 |
| **IMPACT NET[b]** | | | | | |
| Fabricant | RAMQ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| | Analyses de sensibilité | Pour 3 ans, économies les plus élevées | | | [redacted] $ |
| | | Pour 3 ans, coûts les plus élevés | | | [redacted] $ |
| INESSS | RAMQ | -188 629 $ | -188 453 $ | -255 494 $ | -632 576 $ |
| | Analyses de sensibilité | Pour 3 ans, économies les plus élevées[c] | | | -695 634 $ |
| | | Pour 3 ans, économies les plus faibles[d] | | | -569 318 $ |

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Scénario dans lequel les parts de marché de Breo^MC Ellipta^MC sont augmentées de 10 %.
d Scénario dans lequel les parts de marché de Breo^MC Ellipta^MC sont diminuées de 10 %.
n.d. Non disponible

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

L'INESSS est en désaccord avec certaines hypothèses émises par le fabricant et a réalisé une analyse basée sur les postulats suivants :

- L'utilisation des BALA/CSI pour le traitement de l'asthme chez les patients âgés de 18 ans ou plus a été estimée à l'aide des données de facturation de la RAMQ pour la période du 1er avril 2013 au 31 mars 2016.
- Les parts de marché prévues dans les 3 prochaines années pour l'association VI/FF sont revues à la baisse.

À la suite de ces modifications, l'INESSS prévoit que l'ajout d'une indication de paiement à l'association VI/FF et d'une nouvelle teneur pourrait générer des économies d'environ 633 000 $ sur le budget de la RAMQ pour les 3 prochaines années.

**Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à l'association VI/FF (Breo[MC] Ellipta[MC]) sur les listes des médicaments pour le traitement de l'asthme chez les personnes dont la maladie n'est pas contrôlée avec un CSI seul. De plus, ils sont d'avis d'inscrire la teneur de 25 mcg - 200 mcg de cette association sur les listes des médicaments pour cette même indication.

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

**Motifs de la position unanime**

- L'association VI/FF améliore le contrôle de l'asthme de façon semblable aux autres associations BALA/CSI.
- Le coût de traitement mensuel avec l'association VI/FF à la teneur de 100 mcg/25 mcg ou de 200 mcg/25mcg est inférieur au coût moyen pondéré de ses comparateurs lorsque ceux-ci sont utilisés respectivement aux doses faibles à modérées et aux doses élevées.
- Des économies d'environ 633 000 $ seraient attendues au cours des 3 prochaines années.

**PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**


- **Bernstein DI, Bateman ED, Woodcock A, et coll**. Fluticasone furoate (FF)/vilanterol (100/25 mcg or 200/25 mcg) or FF (100 mcg) in persistent asthma. J Asthma 2015;52(10):1073-83.
- **Global Initiative for Asthma (GINA)** Global Strategy For Asthma Management And Prevention. 2015. Disponible au: http://ginasthma.org/gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Zenhale [MC] - Asthme. Québec, Qc : INESSS;2012. Disponible à : www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2012/Zenhale_2012_06_CAV.pdf
- **Svedsater H, Stynes G, Wex J, et coll**. Once-daily fluticasone/vilanterol versus twice daily combination therapies in asthma-mixed treatment comparisons of clinical efficacy. Asthma Research and Practice 2016. Disponible au: https://asthmarp.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40733-015-0016-0.



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

- **Woodcock A, Bleecker ER, Lotvall J, et coll**. Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Combination in Adult and Adolescent Patients With Persistent Asthma. Chest 2013;144(4):1222-9.

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

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

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

### BIPHENTIN[MC] – Trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH)

**DÉCEMBRE 2016**

**Marque de commerce :** Biphentin
**Dénomination commune :** Méthylphénidate (chlorhydrate de)
**Fabricant :** Purdue
**Forme :** Capsule Longue Action
**Teneurs :** 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg et 80 mg

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

#### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de modifier l'indication reconnue à Biphentin[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) afin d'y inclure les adultes.

**Indication reconnue pour le paiement**

- pour le traitement des **personnes** avec un trouble déficitaire de l'attention, chez qui l'usage du méthylphénidate à courte action ou de la dexamphétamine n'a pas permis d'obtenir un bon contrôle des symptômes de la maladie.

  Avant de conclure à l'inefficacité de ces traitements, le stimulant doit avoir été titré de façon optimale, à moins d'une justification pertinente.

# Évaluation

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Biphentin[MC] est une formulation de méthylphénidate à libération prolongée qui possède un profil biphasique de libération du principe actif. Il est indiqué « pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez les enfants (6 à 11 ans), les adolescents (12 à 18 ans) et les adultes (>18 ans) ». Actuellement, il est inscrit sur les listes selon certaines conditions pour le traitement de cette maladie chez les enfants et les adolescents. Chez les adultes, une autre formulation de méthylphénidate à libération prolongée (Concerta[MC] et versions génériques) est inscrite à certaines conditions, de même que deux autres psychostimulants à libération prolongée, soit les sels mixtes d'amphétamine (Adderall XR[MC] et versions génériques) et la lisdexamfétamine (Vyvanse[MC]). Il s'agit de la troisième évaluation de Biphentin[MC] par l'INESSS pour le traitement du TDAH chez l'adulte.

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

**BREF HISTORIQUE**

Février 2007 Avis de refus - Valeur thérapeutique (enfants, adolescents et adultes)

Juin 2007 Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception (enfants et adolescents)
Avis de refus – Valeur thérapeutique (adultes)

**VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

Lors des évaluations précédentes, la valeur thérapeutique de Biphentin[MC] n'a pas été reconnue chez les adultes pour le traitement du TDAH, mais elle a été reconnue chez les enfants et les adolescents. Chez ces derniers, la recommandation était notamment basée sur l'étude de Weiss (2007). Il s'agit d'un essai à répartition aléatoire effectué en chassé-croisé comparant Biphentin[MC] à une formulation à libération immédiate de méthylphénidate administrée deux fois par jour chez des patients âgés de 6 à 17 ans. Les résultats de cette étude montrent que les deux formulations de méthylphénidate présentent une efficacité comparable, notamment sur l'amélioration de l'état fonctionnel.

Chez l'adulte, l'efficacité de Biphentin[MC] sur les symptômes du TDAH a été reconnue sur la base d'un essai en chassé-croisé, contrôlé par placebo (Jain 2007). Les résultats démontrent que Biphentin[MC] est plus efficace que le placebo sur des paramètres cognitifs et comportementaux. Cependant, aucune donnée ne concernait l'efficacité du produit sur le fonctionnement social, familial ou au travail. Puisque des données sur l'impact fonctionnel étaient jugées essentielles, la valeur thérapeutique n'a pas été reconnue chez cette population.

Pour la présente évaluation, une étude de phase IV non publiée, en devis ouvert et sans groupe comparateur, a été analysée. Elle a pour but d'évaluer l'amélioration fonctionnelle et la productivité au travail chez 61 adultes atteints de TDAH. Les patients inclus devaient avoir reçu un diagnostic de TDAH selon la définition du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5), travailler au moins 20 heures par semaine et obtenir un score de 60 ou moins à l'échelle *Social and Occupational Functioning Assessment Scale* (SOFAS) lors de leur première visite. La dose individualisée de Biphentin[MC] a été déterminée en augmentant graduellement celle-ci sur une période de 4 semaines jusqu'à la dose optimale pour chaque patient. L'objectif d'évaluation principal est le changement moyen du score sur l'échelle *Weiss Functional Impairment Rating Scale - Self Report* (WFIRS-S). Les principaux résultats obtenus à la semaine 16 par rapport à la valeur initiale, selon le principe de l'intention de traiter, sont les suivants :

- Le changement moyen du score total sur l'échelle WFIRS-S est de [redacted] point ([redacted]).
- Le score aux sous-échelles « famille », « travail » et « social » de l'échelle WFIRS-S ont tous diminués ([redacted]).
- Le changement moyen du score total sur l'échelle *Endicott Work Productivity Scale* (EWPS) est de [redacted] points ([redacted]).

Le niveau de preuve de cette étude est faible. Elle est non publiée, réalisée en devis ouvert, sans groupe comparateur et effectuée chez un petit nombre de patients. Toutefois, le choix du paramètre d'évaluation principal est pertinent puisque l'échelle WFIRS-S est un outil recommandé par la *Canadian ADHD Resource Alliance* (CADDRA) pour l'évaluation et le suivi des adultes atteints du TDAH. Les résultats tendent à montrer que Biphentin[MC] améliore la fonctionnalité des patients. Ces bénéfices semblent se retrouver également au niveau familial 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).

social de même que sur la productivité au travail. Toutefois, en raison du faible niveau de preuve et des limites inhérentes au devis de l'étude, les conclusions sont empreintes d'incertitudes.

Une recherche dans la documentation scientifique a été effectuée afin d'identifier des données cliniques portant sur l'amélioration fonctionnelle lors de la prise de Biphentin[MC]. Force est de constater que peu de publications sont disponibles concernant ce médicament. Toutefois, un certain nombre de données sur l'amélioration de la fonctionnalité avec l'utilisation d'autres formulations de méthylphénidate a été répertorié, plus particulièrement, une revue systématique et une méta-analyse réalisée par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS 2011). Elle a pour but notamment d'évaluer l'efficacité de plusieurs médicaments pour le traitement du TDAH chez l'adulte, dont différentes formulations de méthylphénidate. Quoique cette publication présente certaines limites, les résultats montrent un effet bénéfique du méthylphénidate sur la fonctionnalité. L'INESSS s'est questionné sur la nécessité d'avoir des données de meilleure qualité sur l'amélioration fonctionnelle lors de l'usage de Biphentin[MC] chez l'adulte considérant que ce dernier est une formulation de méthylphénidate. D'autant plus que les résultats de l'étude de Weiss, analysée lors de l'évaluation antérieure, montrent que le méthylphénidate administré deux fois par jour et Biphentin[MC] présentent une efficacité comparable et permettent une amélioration de l'état fonctionnel chez les enfants et les adolescents, ce qui est rassurant.

En tenant en compte de tous ces éléments, l'INESSS est d'avis que rien ne porte à croire que la formulation de Biphentin[MC] pourrait avoir un effet différent sur la fonctionnalité comparativement aux autres formulations à base de méthylphénidate chez l'adulte.

**Besoin de santé**

Le TDAH est une maladie chronique qui peut avoir des répercussions au travail ainsi qu'au niveau familial, social et scolaire. Actuellement, les psychostimulants à libération prolongée disponibles pour le traitement des enfants et des adolescents atteints de cette maladie sont les sels mixtes d'amphétamine (Adderall XR[MC]), la lisdexamfétamine (Vyvanse[MC]) ainsi que deux formulations de méthylphénidate (Biphentin[MC] et Concerta[MC]). Tous ces médicaments sont inscrits pour le traitement des adultes sauf Biphentin[MC]. Par conséquent, les adolescents traités par Biphentin[MC] n'ont plus accès à un remboursement de celui-ci une fois arrivés à l'âge adulte. Ils doivent alors consulter à nouveau leur médecin et faire l'essai d'une autre molécule. Cela peut entrainer un arrêt temporaire de traitement, un mauvais contrôle de la maladie et des répercussions sur le quotidien des patients. Par ailleurs, la réponse aux différents psychostimulants varie d'un individu à l'autre. Certaines personnes répondent mieux aux amphétamines alors que pour d'autres, le méthylphénidate est plus efficace. En outre, certains patients peuvent avoir une meilleure réponse à une formulation de méthylphénidate plutôt qu'à une autre. Ainsi, ceux qui n'ont pas répondu au Concerta[MC] peuvent obtenir une réponse adéquate avec Biphentin[MC] et vice versa. D'ailleurs, les psychostimulants à libération prolongée présentent des caractéristiques pharmacocinétiques variables, notamment quant à leur durée d'action et à leur profil de libération. Selon les activités quotidiennes de chaque patient, certaines molécules pourraient permettre une meilleure efficacité comparativement à une autre. Ainsi, Biphentin[MC] comblerait un besoin de santé particulièrement chez les patients qui atteignent l'âge adulte et qui avaient une réponse satisfaisante à celui-ci lorsqu'ils étaient adolescents.

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

**Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que Biphentin[MC] satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du TDAH chez l'adulte.

**Motifs de la position unanime**

- Une étude de faible niveau de preuve tend à montrer que Biphentin[MC] améliore la fonctionnalité selon une échelle reconnue et utilisée en clinique.
- Les données d'efficacité de différentes formulations de méthylphénidate pour le traitement du TDAH chez l'adulte montrent que son utilisation, sous différentes formulations, est associée à une amélioration de la fonctionnalité.
- Rien ne laisse croire que la formulation de Biphentin[MC] pourrait avoir un effet différent sur la fonctionnalité chez les adultes comparativement aux autres formulations de méthylphénidate.
- Biphentin[MC] comblerait un besoin de santé particulièrement chez les patients qui atteignent l'âge adulte et qui avaient une réponse satisfaisante à celui-ci lorsqu'ils étaient adolescents.

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

Au prix de vente garanti soumis, le coût mensuel d'un traitement avec Biphentin[MC] à raison d'une dose allant de 10 mg par jour à 80 mg par jour varie de 20 $ à 122 $. Il est semblable ou inférieur à celui des autres psychostimulants à libération prolongée inscrits aux listes des médicaments, qui varie de 31 $ à 160 $.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée est soumise par le fabricant. Elle a pour objectif de comparer le coût de Biphentin[MC] à celui des autres psychostimulants à libération prolongée utilisés pour le traitement des adultes atteints du TDAH. Ce type d'analyse est justifié par une hypothèse de résultats cliniques semblable entre Biphentin[MC] et ses comparateurs.

**Comparaison des coûts quotidiens moyens entre Biphentin[MC] et les autres psychostimulants à libération prolongée utilisés pour le traitement des adultes atteints de TDAH**

| | Adderall XR[MC] | Biphentin[MC] | Concerta[MC] | Vyvanse[MC] |
|---|---|---|---|---|
| **FABRICANT**[a] | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| **INESSS**[b] | 2,31 $[c] | 2,27 $[d] | 2,59 $[c] | 2,75 $ |

a Coût quotidien moyen incluant le coût des médicaments selon le prix de la *Liste des médicaments* de novembre 2015, le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Coût quotidien moyen incluant le coût des médicaments selon le prix de la *Liste des médicaments* de février 2016. Les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période s'échelonnant du 1er avril 2015 au 31 mars 2016 ont servi à calculer ce coût. Ce dernier tient compte des proportions d'usage de chaque teneur de ces médicaments chez les adultes.

c Coût quotidien moyen tenant compte des parts de marché de leur version générique. Notons que la méthode du prix le plus bas ne s'applique pas à Concerta[MC].

d Coût quotidien moyen estimé à partir des statistiques de facturation de la mesure du patient d'exception de la RAMQ pour la période s'échelonnant du 1er avril 2015 au 31 mars 2016.

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

Bien qu'elle ne soit pas étayée par des données probantes, l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité semblables entre Biphentin[MC] et l'ensemble des psychostimulants à libération prolongée est jugée plausible par les experts consultés. L'INESSS estime qu'une analyse de minimisation des coûts est acceptable dans ce contexte particulier.

Sur la base des données de facturation de la RAMQ qui reflètent les doses réelles utilisées pour l'obtention d'un contrôle individualisé des symptômes de la maladie, il ressort que le coût quotidien moyen de Biphentin[MC] (2,27 $) serait moins élevé que celui des autres psychostimulants (2,31 $ à 2,75 $). Sur la base de ces informations, l'INESSS estime que le risque que Biphentin[MC] représente une thérapie inefficiente est très faible et est d'avis qu'il satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement des adultes atteints du TDAH.

### 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)

Selon les lignes directrices de la CADDRA, le TDAH est un trouble chronique qui nécessite une intervention à long terme incluant un contact régulier entre le médecin traitant et le patient. Les interventions doivent être multimodales et les traitements pharmacologiques ne peuvent assurer à eux seuls de bons résultats. Par conséquent, le traitement de cette maladie doit débuter par un diagnostic confirmé adéquatement. Si l'utilisation d'un agent pharmacologique est requise, l'usage optimal de celui-ci doit être assuré.

### Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant a soumis une analyse d'impact budgétaire basée sur l'historique des demandes de remboursement de l'ensemble des psychostimulants à libération prolongée inscrits aux listes des médicaments pour le traitement du TDAH. Dans cette analyse, il est supposé que Biphentin[MC] irait chercher des parts de marché additionnelles équivalentes à [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % au cours des trois premières années suivant la modification de son indication. Ces dernières proviendraient [redacted]

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

**Impact budgétaire de la modification de l'indication reconnue à Biphentin[MC] à la *Liste des médicaments* pour le traitement des adultes atteints du TDAH**

| Scénario | | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|---|---|---|---|---|---|
| **IMPACT BRUT**[a] | | | | | |
| Fabricant | RAMQ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| | Ordonnances | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| INESSS | RAMQ | 87 112 $ | 306 206 $ | 702 154 $ | 1 095 472 $ |
| | Ordonnances | 1 132 | 3 981 | 9 128 | 14 241 |
| **IMPACT NET** | | | | | |
| Fabricant[a] | RAMQ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| | Analyses de sensibilité | Pour 3 ans, économies les plus faibles | | | [redacted] $ |
| | | Pour 3 ans, économies les plus élevées | | | [redacted] $ |
| INESSS[b] | RAMQ | -16 388 $ | -57 604 $ | -132 090 $ | -206 082 $ |
| | Analyses de sensibilité | Pour 3 ans, économies les plus faibles[c] | | | -103 041 $ |
| | | Pour 3 ans, économies les plus élevées[d] | | | -412 164 $ |

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations considèrent des parts de marché 50 % plus faibles.
d Les estimations considèrent des parts de marché 100 % plus élevées.

L'INESSS considère que l'impact budgétaire présenté est optimiste. De nouvelles prévisions sont réalisées sur la base des données de facturation de la RAMQ spécifiques à la population adulte. Par ailleurs, les parts de marché de Biphentin[MC] sont revues à la baisse. Ainsi, des économies d'environ 205 000 $ au budget de la RAMQ sont estimées pour les trois premières années suivant la modification de l'indication reconnue à Biphentin[MC].

**Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de modifier l'indication reconnue de Biphentin[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) afin d'y inclure les adultes.

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

**Motifs de la position unanime**

- Les données actuellement disponibles tendent à montrer que Biphentin[MC] améliore la fonctionnalité selon une échelle reconnue et utilisée en clinique.
- Rien ne laisse croire que la formulation de Biphentin[MC] pourrait avoir un effet différent sur la fonctionnalité chez les adultes comparativement aux autres formulations de méthylphénidate.
- Biphentin[MC] comblerait un besoin de santé particulièrement chez les patients qui atteignent l'âge adulte et qui avaient une réponse satisfaisante à celui-ci lorsqu'ils étaient adolescents.
- Le coût quotidien moyen de Biphentin[MC] est plus faible que celui des autres psychostimulants à libération prolongée.
- La modification de l'indication reconnue à Biphentin[MC] engendrerait des économies

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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'environ 205 000 $ sur trois ans au budget de la RAMQ.

- Le diagnostic de TDAH doit être confirmé adéquatement et l'usage optimal des traitements pharmacologiques doit être assuré chez les patients atteints de cette maladie.

**PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**


- **Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Alliance (CADDRA):** Lignes directrices canadiennes pour le TDAH, troisième édition, Toronto, ON; CADDRA 2011.
- **Jain U, Hectman L, Weiss M, et coll**. Efficacy of a novel biphasic controlled-release methylphenidate formula in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a double-blind, placebo-controlled cross-over study. J Clin Psychiatry 2007;68(2):268-77.
- **Nuwwareh, S, Cimon, K, Ford, Cand Weiss, M**. *Pharmacological and Non-pharmacological Therapies for Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Systematic Review and Meta-analysis of Clinical Evidence* [Internet] Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2011 (Rapid Response Report: Systematic Review). [cited 2011-09-21]. Available from:http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/sept-2011/RE0026_ADHD_in%20adults_e.pdf.
- **Weiss M, Hechtman L, Turgay A, et coll**. One-daily multilayer-release methylphenidate in a double-blind, crossover comparaison to immediate-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 2007;17(5):675-88.


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


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

# 3 AVIS DE REFUS

## 3.1 RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS – VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### EGRIFTA[MC] – Excès de tissu adipeux viscéral chez le patient infecté par le VIH
### DÉCEMBRE 2016

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

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

#### RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Egrifta[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'excès de tissu adipeux viscéral (TAV) chez les adultes infectés par le VIH et atteints de lipodystrophie, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

## Évaluation

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La tésamoréline est un analogue synthétique du facteur de libération de l'hormone de croissance qui agit sur les cellules somatotropes hypophysaires pour stimuler la synthèse et la libération de l'hormone de croissance endogène. L'hormone de croissance a une action anabolique et lipolytique sur les tissus. La tésamoréline est indiquée « pour le traitement de l'excès de tissu adipeux viscéral (TAV), défini par un tour de taille d'au moins 95 cm chez l'homme et d'au moins 94 cm chez la femme et confirmé par un taux de TAV de plus de 130 $cm^2$ mesuré par tomodensitométrie (TDM), chez les patients adultes infectés par le VIH et atteints de lipodystrophie qui ont déjà été traités ». Il n'existe aucune option de traitement inscrite sur les listes des médicaments pour cette indication. La présente évaluation découle de l'opportunité que l'INESSS a offerte au fabricant de soumettre une demande de révision à la suite du refus d'inscrire Egrifta[MC] sur les listes des médicaments.

#### BREF HISTORIQUE

Juin 2016 Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

#### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation antérieure, la valeur thérapeutique de la tésamoréline n'a pas été reconnue pour le traitement de l'excès de TAV chez les adultes infectés par le VIH ayant déjà été traités avec des antirétroviraux et présentant de la lipodystrophie. Cette décision a été basée sur les résultats des études LIPO-010 (Falutz 2007 et 2008) et CTR-1011/CTR-1012 (Falutz mars

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

2010), ainsi que sur ceux des données regroupées de ces études (Falutz juin 2010). Parmi les motifs qui ont amené l'INESSS à ne pas reconnaitre la valeur thérapeutique de la tésamoréline on note :

- La population évaluée dans les études cliniques est hétérogène et ne cible pas spécifiquement les personnes à haut risque de maladies cardiovasculaires, soit celles présentant un syndrome métabolique avec un excès de TAV.
- Les effets de la tésamoréline sur les triglycérides et le cholestérol-HDL sont considérés comme trop faibles pour influencer le risque cardiovasculaire.
- Les bénéfices cliniques liés à la seule réduction du TAV sur les risques cardiovasculaires n'ont pas été démontrés.
- L'augmentation de l'IGF-1 suscite des inquiétudes quant aux effets à long terme sur les risques de cancer et les désordres du métabolisme des glucides.

Dans les présents travaux, l'INESSS a évalué un argumentaire du fabricant, appuyé par plusieurs nouvelles publications, demandant de reconsidérer l'énoncé suivant : les bénéfices cliniques liés à la seule réduction du TAV sur les risques cardiovasculaires n'ont pas été démontrés.

Le fabricant soutient que l'accumulation de TAV est un facteur de risque indépendant pour les maladies cardiovasculaires. Parmi les publications retenues pour appuyer cette allégation, notons celles de Britton (2013), Currier (2008), Figueroa (2016), Lake (2011), Okauchi (2007) Orlando (2012) et Scherzer (2011). Il s'agit principalement d'études de cohortes dont certaines portent sur des populations spécifiques telles des personnes séropositives, des femmes ou encore des personnes d'une ethnie spécifique (japonaise). Ces données, considérées de faible niveau de preuve, tendent à appuyer l'hypothèse d'une association entre le TAV, certains facteurs métaboliques et la survenue d'événements cardiovasculaires, chez plusieurs groupes d'individus incluant des personnes séropositives sous traitements antiviraux causant la lipodystrophie.

L'INESSS a procédé à une recension des publications sur le sujet. L'association entre le TAV et différents paramètres métaboliques, dont l'intolérance au glucose, la résistance à l'insuline, les dyslipidémies athérogènes, est bien démontrée. Un TAV élevé est souvent un signe de la présence d'un excès de graisse localisé au niveau d'autres tissus tel le muscle, le foie, le tissu cardiaque. Il s'avère donc un bon marqueur d'une dysfonction de la graisse sous-cutanée. La graisse qui s'accumule dans les tissus pourra entraîner une insulinorésistance de même que des dyslipidémies. Ainsi, une diminution du TAV pourrait se traduire par une amélioration des paramètres métaboliques. Par contre, aucune donnée ne permet d'affirmer que la réduction seule du TAV, sans mobilisation du tissu adipeux sous-cutané et sans modification des paramètres métaboliques, pourrait diminuer le risque d'événements cardiovasculaires. De l'avis des experts consultés, on peut prétendre que la diminution du TAV représente le point de départ d'un processus qui implique la totalité du tissu adipeux. D'autres facteurs, notamment au niveau de la mobilisation des graisses et des paramètres métaboliques, sont toutefois nécessaires pour confirmer une réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires. Bien que dans les études portant sur la tésamoréline, une baisse des triglycérides et du cholestérol soit observée, celle-ci est considérée de trop faible ampleur pour croire à un effet clinique significatif. Ainsi, en l'absence d'autres facteurs de réduction du risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaire, l'INESSS ne peut lui accorder de bénéfices sur les événements cardiovasculaires.

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

Par ailleurs, l'augmentation de l'*insulin like growth factor 1* (IGF-1) observée dans les études cliniques pourrait avoir un effet délétère sur le métabolisme des glucides, entrainant de ce fait une augmentation des risques d'événements cardiovasculaires à long terme.

**Besoin de santé**

Certaines données montrent que l'exercice physique a des effets bénéfiques limités sur la réduction du tissu adipeux abdominal chez les personnes infectées par le VIH qui présentent un tour de taille élevé. Il n'y a actuellement pas de médicament qui diminue le TAV chez les personnes infectées par le VIH. Il est connu que l'excès de tissu abdominal est associé à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires. Toutefois, la seule réduction du TAV ne peut être considérée, à elle seule, un facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires. D'autres éléments comme les paramètres métaboliques et la mobilisation de la graisse sous-cutanée doivent s'ajouter à ce marqueur pour que ce dernier puisse avoir une influence sur le risque cardiovasculaire. Ainsi les personnes traitées pour le VIH chez qui ces conditions seraient réunies pourraient potentiellement bénéficier d'un tel traitement. Or, les données actuellement disponibles ne permettent toujours pas de conclure que la tésamoréline permet de combler ce besoin de santé.

**Délibération sur la valeur thérapeutique**

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

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

**Motifs de la position**

- Une réduction sélective du TAV, non accompagnée de l'amélioration des facteurs de risque métaboliques, n'a jusqu'à maintenant pas montré qu'elle pouvait se traduire par des bénéfices cliniquement significatifs sur la diminution du risque cardiovasculaire.
- L'augmentation de l'IGF-1 suscite des inquiétudes quant aux effets à long terme sur le métabolisme des glucides et sur les risques cardiovasculaires.
- Les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure que la tésamoréline comblerait un besoin de santé chez les personnes traitées pour le VIH et présentant un excès de TAV, notamment sur la diminution des événements cardiovasculaires.

**PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**


- **Falutz, J, Allas S, Blot K, et coll.** Metabolic effects of a growth hormone-releasing factor in patients with HIV. N Eng J Med 2007;357:2359-70.
- **Falutz J, Allas S, Mamputu JC, et coll.** Long-term safety and effects of tesamorelin, a growth hormone-releasing factor analogue, in HIV patients with abdominal fat accumulation. AIDS 2008;22:1719-28.
- **Falutz J, Potvin D, Mamputu JC, et coll.** Effects of tesamorelin, a growth hormone-releasing factor, in HIV-infected patients with abdominal fat accumulation: a randomized placebo-controlled trial with a safety extension. J Acquir Immune Defic Syndr 2010;53:311-22.



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

- **Falutz J, Mamputu JC, Potvin, et coll.** Effects of tesamorelin (TH9507), a growth hormone-releasing factor analog, in human immunodeficiency virus-infected patients with excess abdominal fat: a pooled analysis of two multicenter, double-blind placebo-controlled phase 3 trials with safety extension data. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4291-4304.
- **Britton KA, Massaro JM, Murabito JM, et coll.** Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. Cardiol 2013;62(10):921-5.
- **Figueroa AL, Takx RA, MacNabb MH, et coll.** Relationship between measures of adiposity, aarterial inflammation, and subsequent cardiovascular events. Circ Cardiovasc Imaging 2016;9(4)e004043 originally published April 12 2016.
- **Currier J, Scherzer R, Bacchetti P, et coll.** Regional adipose tissue and lipid and lipoprotein levels in HIV-infected women. J Aquir Immune Defic Syndr 2008;48:35-43.
- **Lake JE, Wohl D, Scherzer R, et coll.** Regional fat deposition and cardiovascular risk in HIV infection: the FRAM study. AIDS Care 2011;23:929-938.
- **Scherzer R, Heymsfield SB, Lee D, et coll.** Decreased limb muscle and increased central adiposity are associated with 5-year all-cause mortality in HIV infection. AIDS 2011;25:1405-1414.
- **Orlando G, Guaraldi G, Zona S, et coll.** Ectopic fat is linked to prior cardiovascular events in men with HIV. J Acquir Immune Defic Syndr 2012;59:494-7.
- **Okauchi Y, et coll.** Reduction of visceral fat is associated with decrease in the number of metabolic risk factors in Japanese men with HIV. Diabetes Care 2007;30(9) :2392-4.
- **Stanley TL, Falutz J, Marsolais C, et coll.** Reduction in visceral adiposity is associated with an improved metabolic profile in HIV-infected patients receiving tesamorelin. Clin Infect Dis 2012;54(11):1642-51.

*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).

## GRASTOFIL[MC] – Neutropénie

**DÉCEMBRE 2016**

**Marque de commerce :** Grastofil
**Dénomination commune :** Filgrastim
**Fabricant :** Apobiol
**Forme :** Solution injectable (seringue)
**Teneur :** 600 mcg/ml (0,5 ml)

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

#### RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Grastofil[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la neutropénie, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

# Évaluation

#### AVANT-PROPOS

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

Les médicaments biologiques sont fabriqués à partir de cellules ou d'organismes vivants. Contrairement à celle des médicaments génériques, la structure de ces produits est beaucoup plus complexe et variée. Leur processus d'approbation par les organismes réglementaires diffère donc de celui des médicaments génériques. Des exigences spécifiques aux PBU, basées sur une analyse scientifique rigoureuse, ont été développées. Au Canada, des lignes directrices sont disponibles pour soutenir les fabricants lors d'une demande d'homologation d'un PBU (*Lignes directrices à l'intention des promoteurs : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux produits biologiques ultérieurs (PBU)*, Santé Canada 2010). Selon ces lignes directrices, l'approbation d'un PBU repose en premier lieu sur la démonstration de sa similarité avec le médicament biologique de référence, basée sur un exercice rigoureux de caractérisation qui englobe la comparaison des propriétés physico-chimiques, de l'activité biologique, des propriétés immunochimiques (le cas échéant), de la pureté, des impuretés, des contaminants et de la quantité. Lorsque la biosimilarité est démontrée de façon satisfaisante, des données comparatives non cliniques et cliniques entre le PBU et le médicament de référence sont analysées pour soutenir les indications cliniques demandées par le fabricant. Les données soumises peuvent être moindres que celles exigées pour les médicaments novateurs, car l'extrapolation des indications du médicament de référence est possible, selon certains critères. L'extrapolation doit toutefois être fondée notamment sur le mécanisme d'action, le mécanisme physiopathologique de la maladie ou des affections en cause, le profil d'innocuité et les expériences cliniques liées au médicament

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

biologique de référence. Par ailleurs, Santé Canada exige un suivi de pharmacovigilance plus exhaustif pour les PBU afin de s'assurer de leur innocuité à long terme. Conséquemment, l'INESSS évalue les demandes d'inscription des PBU en tenant compte de ces éléments.

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Grastofil[MC] est un PBU du filgrastim, dont le produit de référence est Neupogen[MC]. Le filgrastim est un facteur de croissance granulocytaire dont l'action consiste à régulariser la production des polynucléaires neutrophiles dans la moelle osseuse. Grastofil[MC] est approuvé par Santé Canada pour la prévention ou le traitement de la neutropénie, et les libellés des indications cliniques sont les mêmes que celles de Neupogen[MC]. Neupogen[MC] est présentement inscrit sur les listes des médicaments à la teneur de 300 mcg/ml (fioles de 1 ml et de 1,6 ml), selon certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation de Grastofil[MC] par l'INESSS.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique de Grastofil[MC], l'INESSS s'est penché sur les éléments suivants :

- les données de caractérisation qui soutiennent sa biosimilarité avec le produit de référence;
- les études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie comparatives avec le produit de référence rapportées dans la publication de Jilma (2014);
- l'étude clinique sur son innocuité rapportée par Jilma;
- les fondements scientifiques qui appuient l'extrapolation des indications qui lui sont reconnues.

C'est l'évaluation de ces éléments qui rend possible la confirmation de la similarité de Grastofil[MC] avec la formulation de Neupogen[MC] commercialisé au Canada et qui permet l'extrapolation des bénéfices cliniques et du profil d'innocuité du produit novateur au Grastofil[MC].

#### Données de caractérisation

Les données non publiées évaluées par Santé Canada qui comparent la caractérisation du PBU du filgrastim avec son produit de référence ont été revues afin d'apprécier les différences pouvant exister entre ceux-ci. L'analyse approfondie de ces données confirme que la caractérisation de chacun des produits est comparable et que cela est conforme aux normes exigées pour la démonstration de la biosimilarité du Grastofil[MC] avec le Neupogen[MC].

#### Études cliniques comparatives

Le programme de développement clinique de Grastofil[MC] avait initialement pour but de démontrer la similarité des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre Grastofil[MC] et la formulation de Neupogen[MC] approuvée en Europe (EU). Les études KWI-300-101, KWI-300-102 et KWI-300-103 ont été réalisées dans ce contexte (Jilma). Il est à noter que ces études ont été effectuées avec une formulation de Grastofil[MC] issue du processus II de fabrication, qui est différent de celui de la formulation actuellement commercialisée (processus III).

Ces études sont des essais de phase I, à répartition aléatoire et à double insu effectuées chez des sujets sains qui ont reçu une dose unique de 5 mcg/kg de filgrastim par voie intraveineuse (KWI-300-101), une dose unique de 75 mcg et de 150 mcg par voie sous-cutanée (KWI-300-102) ou une dose répétée de 5 mcg/kg/jour par voie sous-cutanée (KWI-300-103). 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).

paramètres pharmacocinétiques évalués incluent la surface sous la courbe (SSC), la concentration en fonction du temps et la concentration plasmatique maximale ($C_{max}$). Pour ce qui est de l'évaluation de la pharmacodynamie, la $C_{max}$ et la SSC du nombre absolu de neutrophiles (NAN) ont été évaluées après l'administration des produits.

La réalisation d'études comparatives permettant l'appréciation de données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie sur les différentes doses reconnues de filgrastim, de même que sur les deux voies d'administration est un élément important de ce dossier. Les résultats de ces études montrent que les paramètres pharmacocinétiques de Grastofil[MC] sont comparables à ceux de la formulation européenne de Neupogen[MC]. En effet, les intervalles de confiance des ratios de la SSC et de la $C_{max}$ des deux produits évalués sont compris entre 80 % et 125 %. Notons que les concentrations plasmatiques de Grastofil[MC] (processus II de fabrication) avaient tendance à être numériquement inférieures à celles observées sous Neupogen[MC] EU. En ce qui concerne les paramètres pharmacodynamiques, ceux-ci sont également similaires entre les produits puisque les normes de bioéquivalence utilisées au Canada sont rencontrées.

Au cours du développement clinique de Grastofil[MC], des modifications ont été apportées au processus de fabrication de ce produit, principalement au niveau de la purification. La formulation de Grastofil[MC] commercialisée au Canada est d'ailleurs issue de ce processus (processus III). Ainsi, l'étude GCSF-SUIN-05SB01-3FA-(5) (Jilma) a été menée afin de démontrer la similarité des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre la formulation de Grastofil[MC] issue du processus III de fabrication et les formulations de Neupogen[MC] EU et américaine (É.-U.) ainsi qu'entre les deux formulations de Neupogen[MC]. La formulation de Neupogen[MC] É-U. est par ailleurs la même que celle commercialisée au Canada. Il s'agit donc d'un essai en chassé-croisé de phase I à trois périodes, à répartition aléatoire et à double insu. Les sujets sains ont reçu Grastofil[MC], Neupogen[MC] EU et Neupogen[MC] É.-U. subséquemment à raison d'une dose unique de 300 mcg de filgrastim par voie sous-cutanée.

Cette étude permet de confirmer que les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de Grastofil[MC] issu du processus III sont comparables à ceux de son produit de référence, qu'il soit de source EU ou É.-U. Même si les concentrations plasmatiques de Grastofil[MC] ont tendance à être numériquement supérieures à celles observées avec les deux formulations de Neupogen[MC], les intervalles de confiance des ratios des paramètres pharmacocinétiques sont compris dans les limites établies. Les mêmes constats peuvent être faits entre les deux formulations de Neupogen[MC] (source EU et É.-U.).

Bien qu'il soit rassurant d'avoir des données comparatives entre les formulations commercialisées au Canada du PBU du filgrastim et de Neupogen[MC], cette étude n'apporte aucune information sur la comparabilité entre Grastofil[MC] issu du processus III et celui du processus II. Cela aurait été souhaitable afin de pouvoir utiliser les résultats des études KWI-300-101, KWI-300-102 et KWI-300-103 comme preuve pour soutenir la démonstration de la similarité du PBU avec le produit de référence au Canada. De surcroît, certaines observations concernant les concentrations plasmatiques de Grastofil[MC] dans les différentes études de pharmacocinétiques soulèvent une incertitude quant à l'extrapolation possible des données obtenues avec la formulation issue du processus II à la formulation issue du processus III. En effet, bien que les intervalles de confiance des ratios des paramètres pharmacocinétiques soient compris dans les limites acceptables, on observe une tendance inverse des courbes des concentrations plasmatiques de Grastofil[MC] par rapport à celles du produit de référence selon 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).

processus de fabrication utilisé. Cela suggère que le changement du processus de fabrication pourrait avoir un effet sur le profil d'efficacité, d'innocuité et d'immunogénicité du PBU. De l'avis des experts consultés, la conduite d'essais cliniques comparant la formulation issue du processus III du PBU par rapport au produit novateur permettrait de mettre en lumière les réelles répercussions cliniques.

**En somme,** les données analysées ne sont pas suffisamment robustes pour permettre à l'INESSS de valider que les bénéfices cliniques et l'innocuité de Grastofil[MC] issu du processus III peuvent être considérés similaires à ceux de Neupogen[MC] commercialisé au Canada. En effet, une seule étude de pharmacocinétique et de pharmacodynamique n'est pas suffisante pour extrapoler les résultats des études sur Grastofil[MC] issu du processus II à celui issu du processus III, d'autant plus qu'elle ne porte que sur une dose unique de filgrastim administrée par voie sous-cutanée.

**Étude clinique sur l'innocuité**

L'étude KWI-300-104 (Jilma) est un essai de phase III non comparatif, multicentrique et à devis ouvert. Elle a pour but d'évaluer l'innocuité de doses répétées de Grastofil[MC], issu du processus II de fabrication, chez 120 patientes atteintes d'un cancer du sein de stade IIA, IIB ou IIIA et recevant une chimiothérapie connue pour induire une neutropénie (docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide). Une analyse d'efficacité exploratoire portant sur la durée de neutropénie sévère (définie par un NAN en deçà de 0,5 x $10^9$/ l) lors du premier cycle de chimiothérapie était également effectuée. L'étude était composée de 3 périodes de traitement : la phase préliminaire (jusqu'à 3 semaines), la phase de traitement (6 cycles d'une durée de 3 semaines chacun) et la période de suivi de l'innocuité (jusqu'à 30 semaines après la fin de la chimiothérapie). Le PBU du filgrastim était administré par voie sous-cutanée pendant la phase de traitement, à raison d'une dose de 5 mcg/kg/jour, arrondie à la dose la plus proche d'une seringue préremplie de 300 mcg ou 480 mcg. Le traitement débutait au deuxième jour de chaque cycle de chimiothérapie et se poursuivait pendant une période pouvant aller jusqu'à 14 jours.

Les résultats de l'étude montrent que les effets indésirables les plus fréquents avec Grastofil[MC] sont la nausée (53,3 %) et les douleurs osseuses (66,7 %). En ce qui a trait à l'efficacité, la durée moyenne de neutropénie sévère est de 1,4 jour (écart-type 1,07). Un exercice de comparabilité a été effectué rétrospectivement à l'aide d'études semblables publiées précédemment avec Neupogen[MC] (Green 2003, Holmes 2002). Or, l'incidence de douleurs osseuses est significativement plus élevée dans l'étude KWI-300-104 que ce qui a été rapporté avec les études de Green et Holmes (36 % et 42 %). Par ailleurs, la durée moyenne de neutropénie sévère était semblable à ce qui avait été rapporté dans les études de Green et de Holmes, soit de 1,6 jour et de 1,8 jour, respectivement.

Le niveau de preuve de cette étude est faible et l'absence de comparaison directe avec le produit de référence ne nous permet pas de tirer des conclusions sur le profil d'innocuité de Grastofil[MC] par rapport à ce dernier. La comparaison des résultats avec ceux d'études semblables avec Neupogen[MC] est jugée inappropriée puisqu'elle comporte plusieurs limites méthodologiques. Parmi ces limites, mentionnons l'hétérogénéité des chimiothérapies, les stades de la maladie et les seuils de récupération du NAN.

La formulation de Grastofil[MC] évaluée lors de l'essai KWI-300-104 est également issue d'un procédé de fabrication différent (processus II) de celle qui est commercialisée (processus III).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 raison des préoccupations précédemment émises, les experts sont d'avis que les données d'innocuité de cette étude peuvent difficilement être extrapolées au PBU du filgrastim à l'étude.

**Extrapolation des indications**
Toutes les indications reconnues de Grastofil[MC] ont été accordées par extrapolation sur la base d'arguments scientifiques. L'INESSS a apprécié ces arguments, toutefois il juge que ceux-ci ne sont pas suffisamment appuyés pour soutenir l'éventail d'indications, principalement en raison de l'incertitude sur le plan de la similarité des bénéfices cliniques et de l'innocuité entre Grastofil[MC] et Neupogen[MC] actuellement commercialisé au Canada.

**Délibération sur la valeur thérapeutique**

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

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

**Motifs de la position majoritaire**
- L'analyse approfondie des données comparatives sur la caractérisation du PBU du filgrastim par rapport au produit de référence démontre que ces deux produits sont biosimilaires.
- Une seule étude documente la similitude du profil pharmacocinétique et pharmacodynamique des formulations commercialisées au Canada de Grastofil[MC] et de Neupogen[MC].
- Des changements dans le procédé de fabrication en cours du développement clinique suscitent certaines préoccupations qui ne permettent pas d'extrapoler les résultats des études sur Grastofil[MC] issu d'un processus différent de celui de la formulation actuellement commercialisée au Canada.
- La démonstration d'une similarité entre Grastofil[MC] commercialisé au Canada et Neupogen[MC] sur le plan des bénéfices cliniques et de l'innocuité n'est pas clairement établie.
- En raison de l'incertitude sur le plan de la similarité des bénéfices cliniques et de l'innocuité entre Grastofil[MC] et Neupogen[MC], les arguments scientifiques soutenant l'éventail d'indications de Grastofil[MC] obtenues par extrapolation ne sont pas jugés suffisamment robustes.

**Motifs de la position minoritaire**
- Les résultats cliniques de l'essai non comparatif de phase III, bien qu'imparfaits, viennent confirmer que Grastofil[MC] procure les mêmes bénéfices cliniques que son produit de référence, d'autant plus que les données de caractérisations sont conformes.

**PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**

- **Green MD, Koelbl H, Baselga J, et coll.** A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. Ann Oncol 2003; 14: 29-35.

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

- **Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, et coll.** Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. J Clin Oncol 2002; 20:727-731.
- **Jilma B, Jagiello-Gruszfeld A, Tomczak P, et coll.** Demonstration of clinical comparability of the biosimilar filgrastim to Neupogen, in terms of safety and efficacy, in healthy volunteers and patients receiving myelosuppressive chemotherapy. European Oncology & Haematology 2014;10(2):107-15.

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

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

## NATESTO[MC] – Hormonothérapie substitutive androgénique

**DÉCEMBRE 2016**

**Marque de commerce :** Natesto
**Dénomination commune :** Testostérone
**Fabricant :** Acerus
**Forme :** Gel nasal
**Teneur :** 4,5 %

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

#### RECOMMANDATION

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

# Évaluation

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Natesto[MC] se présente sous la forme d'un gel de testostérone qui s'administre par voie intranasale à l'aide d'une pompe doseuse. Une activation de la pompe libère 5,5 mg de testostérone. Une dose correspond à une activation de la pompe dans chaque narine (11 mg). Il est indiqué comme « traitement de remplacement de la testostérone chez les hommes adultes présentant un état pathologique associé à un manque ou à une absence de testostérone endogène (hypogonadisme) ». Des formulations de testostérone pour usage transdermique, avec la même indication thérapeutique, figurent sur les listes des médicaments, soit les gels topiques AndroGel[MC], Testim 1 %[MC] et Axiron[MC] ainsi que les timbres cutanés Androderm[MC]. Il s'agit de la première évaluation de Natesto[MC] par l'INESSS.

#### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'appréciation de la valeur thérapeutique de Natesto[MC] est réalisée se la base de l'étude de Rogol (2015). Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de deux schémas posologiques de testostérone lorsqu'administrée par voie intranasale chez 306 hommes adultes atteints d'hypogonadisme. Il comprend une période de traitement d'une durée de 90 jours réalisée en deux groupes de traitement parallèles suivie d'une phase de suivi de l'innocuité jusqu'à 1 an. La répartition a été faite de façon aléatoire avec un ratio 3:1 entre les deux groupes. Le premier groupe (n = 226) a débuté le traitement à raison d'une dose de testostérone intranasale de 11 mg deux fois par jour (22 mg); par la suite, la fréquence d'administration pouvait être augmentée à trois fois par jour (33 mg) au besoin. Cet ajustement posologique était possible au jour 45 si la concentration sérique matinale de testostérone mesurée au jour 30 était inférieure aux valeurs physiologiques (entre 300 ng/dL et 1050 ng/dL). Le second groupe (n = 77) a reçu la testostérone à dose fixe, soit une dose de 11 mg trois fois par jour. La proportion de sujets devenus eugonadiques au jour 90, c'est-à-dire dont les concentrations sériques matinales 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).

testostérone étaient comprises dans l'intervalle des valeurs physiologiques, constitue le paramètre d'évaluation principal.

Les résultats de cette étude, selon l'analyse en intention de traiter, montrent qu'au jour 90 :

- la proportion d'hommes devenus eugonadiques est de 68 % (IC95 % : 61 à 74) dans le groupe avec possibilité de titrage et de 90 % (IC95 % : 83 à 97) dans le groupe à dose fixe;
- la proportion d'hommes devenus eugonadiques est de 76 % (IC95 % : 69 à 82) chez les 162 patients ayant terminé l'étude à une posologie de trois fois par jour et de 71 % (IC95 % : 62 à 79) parmi les patients ayant reçu la testostérone intranasale à raison de deux fois par jour tout au long de l'étude;
- des 226 patients du groupe pour lesquels un ajustement posologique était permis, 85 (37,6 %) recevaient la testostérone trois fois par jour;
- les composantes psychosexuelles et les manifestations évaluées respectivement par le score de l'*International Index of Erectile Function (IIEF)* et le *Positive and Negative Affect Schedule scores (PANAS)* révèlent des améliorations statistiquement significatives par rapport au début de l'étude quel que soit le régime posologique.

Concernant l'innocuité, la testostérone administrée par voie nasale semble bien tolérée. Les effets indésirables les plus fréquents concernent majoritairement la sphère oto-rhino-laryngée (rhinopharyngite, rhinorrhée, épistaxis, parosmie, inconfort nasal) et semblent corrélés à la dose reçue. L'absence de groupe contrôle limite toutefois leur interprétation.

Cette étude est de faible qualité méthodologique. Elle comporte plusieurs limites, notamment :

- Son devis ouvert et l'absence de comparaison avec une autre formulation de testostérone. Elle aurait été d'autant plus souhaitable puisqu'il s'agit d'une nouvelle voie d'administration de la testostérone. L'intérêt du groupe à dose fixe demeure également discutable.
- Certains critères d'éligibilité comme l'examen otorhinolaryngologique préalable, l'absence de nécessité d'être symptomatique ou l'exclusion de patients souffrant de conditions pouvant s'accompagner d'une inflammation de la muqueuse nasale entachent fortement sa validité externe. L'efficacité et l'innocuité de la testostérone intranasale en présence d'inflammation de la muqueuse nasale ne peuvent donc pas être appréciées.
- L'étude a été réalisée dans 30 centres aux États-Unis. Il n'est pas spécifié si la mesure des concentrations sériques de testostérone a été réalisée dans un laboratoire unique afin de pallier à l'importante variabilité des valeurs de référence entre laboratoires pour ces mesures.
- L'absence de mention de la définition du succès clinique dans la présentation des résultats. Ce dernier, défini comme l'atteinte d'une proportion de patients eugonadiques d'au moins [redacted] % avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) non inférieure à [redacted] %, n'a pourtant pas été rencontré selon l'analyse en intention de traiter pour le groupe ayant reçu la testostérone deux fois par jour pendant toute l'étude.
- Les résultats concernant ce dernier groupe suscitent des doutes quant au maintien de l'efficacité du traitement. En effet, ces patients étaient tous eugonadiques au jour 30 mais seulement 71 % d'entre eux l'étaient encore au jour 90.

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

Les résultats de cette étude tendent à montrer que la testostérone par voie nasale permet à un certain nombre de patients de devenir eugonadiques. Toutefois, les effets cliniques des variations des taux sériques de testostérone causées par les multiples administrations quotidiennes demeurent inconnus. En outre, elle ne comporte aucun groupe contrôle. L'INESSS n'est donc pas en mesure de comparer l'innocuité ni l'efficacité, tant du point de vue de la normalisation des concentrations sériques de testostérone que de l'amélioration de l'humeur et des fonctions sexuelles procurées par le vaporisateur nasal par rapport à celles d'autres formulations de testostérone inscrites sur les listes des médicaments.

**Besoin de santé**

Plusieurs préparations transdermiques de testostérone sont actuellement inscrites sur les listes des médicaments. Le choix de l'une ou l'autre dépend principalement des préférences des patients. La disponibilité d'une thérapie efficace, sécuritaire, facile à appliquer et administrée sur une zone peu susceptible d'entrer en contact avec autrui constitue le besoin de santé actuel en ce qui a trait aux thérapies topiques de remplacement de la testostérone.

L'intérêt de Natesto^MC^ réside dans sa voie d'administration qui permettrait de réduire le risque d'exposition à la testostérone des personnes en contact avec les patients traités, particulièrement les femmes en âge de procréer et les enfants. En outre, l'absorption systémique importante par la muqueuse nasale permet de réduire les doses de testostérone administrées. Toutefois, la fréquence d'administration élevée que requiert Natesto^MC^ pourrait affecter l'observance des patients et donc l'efficacité du traitement. Faute de comparaison d'efficacité et d'innocuité par rapport à d'autres formulations, les données évaluées ne permettent pas de démontrer que Natesto ^MC^ viendrait combler le besoin de santé actuel. Ce besoin peut, par ailleurs, être comblé par d'autres formulations, comme celles injectables de la testostérone.

**Délibération sur la valeur thérapeutique**

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

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

**Motifs de la position unanime**

- La testostérone en vaporisateur nasal permettrait à un certain nombre de patients de devenir eugonadiques. Le maintien de son efficacité au cours du temps demeure toutefois incertain.
- L'efficacité et l'innocuité de la testostérone intranasale en présence d'inflammation de la muqueuse nasale ne sont pas documentées.
- Aucune donnée comparant l'efficacité et l'innocuité de Natesto^MC^ par rapport à celles de formulations de testostérone inscrites sur les listes des médicaments n'est disponible.
- L'administration intranasale de testostérone semble bien tolérée.
- Les effets cliniques des variations des taux sériques de testostérone causées par la fréquence d'administration demeurent toutefois inconnus.

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

- Les données évaluées ne permettent pas de démontrer que Natesto[MC] pourrait combler le besoin de santé actuel.

**PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE**

- **Rogol AD, Tkachenko N, Bryson N.** Natesto, a novel testosterone nasal gel, normalizes androgen levels in hypogonadal men. Andrology 2016;4(1):46-54.

*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).

## NIC-HIT[MC] – Aide à la cessation tabagique

**DÉCEMBRE 2016**

**Marque de commerce :** Nic-Hit
**Dénomination commune :** Nicotine
**Fabricant :** Nic-Hit
**Forme :** Vaporisateur buccal
**Teneurs :** 1 mg et 2 mg

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

#### RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Nic-Hit[MC] sur les listes des médicaments comme thérapie d'aide à la cessation tabagique, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

# Évaluation

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Nic-Hit[MC] est un vaporisateur buccal de nicotine indiqué comme thérapie de remplacement de la nicotine (TRN) afin de soulager les symptômes de sevrage liés à l'arrêt de la consommation tabagique. La commercialisation de ce produit a été approuvée par Santé Canada selon le *Règlement sur les produits de santé naturels*. Plusieurs TRN sont actuellement inscrites aux listes des médicaments sous la forme de gommes à mâcher de 2 mg et 4 mg (Nicorette[MC], Thrive[MC]), de pastilles orales de 1 mg et 2 mg (Thrive[MC]) et de timbres transdermiques libérant 7 mg, 14 mg ou 21 mg de nicotine par 24 heures (Nicoderm[MC], Habitrol[MC]). Il s'agit de la première évaluation de Nic-Hit[MC] par l'INESSS.

#### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les données soumises, l'INESSS n'a identifié qu'une seule étude dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un vaporisateur buccal de nicotine. Il s'agit de celle de Tønnesen (2012).

Le vaporisateur buccal de nicotine utilisé dans cet essai est Nicorette[MC] VapoÉclair[MC]. Aucune étude évaluant l'efficacité et l'innocuité de Nic-Hit[MC] n'est cependant disponible. Le fabricant a soumis l'étude de Tønnesen sur le principe que les résultats concernant Nicorette[MC] VapoÉclair[MC] pouvaient être extrapolés à Nic-Hit[MC]. Toutefois, aucun argumentaire scientifique n'a été fourni à l'appui.

Nic-Hit[MC] est un produit similaire à Nicorette[MC] VapoÉclair[MC] quant à son mode d'administration. Cependant, il est disponible, contrairement à ce dernier, aux teneurs de 1 mg et 2 mg par inhalation. Certains éléments concernant l'absorption orale de la nicotine méritent toutefois d'être mentionnés. Selon les experts consultés, l'absorption de la nicotine par voie buccale est influencée par le pH de la formulation. Les informations obtenues sur la composition de chacun des produits montrent que Nicorette[MC] VapoÉclair[MC] comporte certains ingrédients pouvant

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

influencer le pH de la solution alors que Nic-Hit n'en inclut pas. Ainsi, il est possible que la biodisponibilité de chacun des produits soit différente. En l'absence de données cliniques, cela soulève des questionnements quant à l'efficacité et l'innocuité du produit. Par conséquent, à la lumière de ce qui précède, l'extrapolation des résultats de l'étude portant sur Nicorette[MC] VapoÉclair[MC] pour évaluer l'efficacité et de l'innocuité du produit Nic-Hit[MC] ne peut être acceptée.

L'INESSS juge qu'il est primordial de pouvoir évaluer les données d'efficacité et d'innocuité propres à chacun des produits à base de nicotine pour en apprécier la valeur thérapeutique. Par conséquent, il est d'avis que le vaporisateur buccal de nicotine Nic-Hit ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

La recommandation des membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription figure au début de cet avis et constitue la position de l'INESSS.

**PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE**

- Tønnesen P, Lauri H, Perfekt R et coll. Efficacy of a nicotine mouth spray in smoking cessation: a randomised, double blind trial. Eur Resp Soc 2012;40(3):548-54.

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

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

## 3.2 RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS

### GENVOYA[MC] – Infection par le VIH

**DÉCEMBRE 2016**

**Marque de commerce :** Genvoya
**Dénomination commune :** Elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide (hémifumarate de)
**Fabricant :** Gilead
**Forme :** Comprimé
**Teneur :** 150 mg – 150 mg – 200 mg – 10 mg

### Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments

**RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Genvoya[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).

# Évaluation

**DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

Genvoya[MC] est un comprimé d'association à doses fixes composé d'elvitégravir, de cobicistat, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. L'elvitégravir est un antirétroviral de la classe des inhibiteurs de l'intégrase du VIH-1. Le cobicistat est un inhibiteur sélectif des isoenzymes 3A4 et 3A5 du cytochrome P450 qui agit en tant qu'agent de potentialisation pharmacocinétique. L'emtricitabine et le ténofovir alafénamide sont des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). Genvoya[MC] est indiqué « pour le traitement complet contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 12 ans et plus (et pesant ≥ 35 kg) qui ne présentent aucune mutation connue associée à une résistance aux composants individuels de Genvoya[MC] ».

Actuellement, quatre associations à doses fixes d'antirétroviraux sont inscrites sur les listes des médicaments comme traitement complet de l'infection par le VIH-1 : Atripla[MC] (éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil), Complera[MC] (emtricitabine/rilpivirine/ténofovir disoproxil), Stribild[MC] (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir disoproxil) et Triumeq[MC] (dolutégravir/abacavir/lamivudine). Genvoya[MC] inclut les composants de Stribild[MC], à l'exception du ténofovir disoproxil qui est remplacé par le ténofovir alafénamide. Le ténofovir alafénamide est un agent de deuxième génération développé dans l'objectif de réduire la toxicité rénale et osseuse observée avec le ténofovir disoproxil.

D'autres antirétroviraux, combinés avec un traitement de base optimisé, peuvent également être administrés pour le traitement de l'infection par le VIH-1, tels que l'atazanavir (Reyataz[MC]), le darunavir (Prezista[MC]), le dolutégravir (Tivicay[MC]), le raltégravir (Isentress[MC]) et la rilpivirine (Edurant[MC]). Les associations emtricitabine/ténofovir disoproxil (Truvada[MC]) et

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

abacavir/lamivudine (Kivexa[MC]) sont les traitements de base optimisés les plus souvent utilisés. Il s'agit de la première évaluation de Genvoya[MC] par l'INESSS.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études 104 et 111 (Sax 2015), 109 (Mills 2015) et 112 (Pozniak 2016), complétées par l'affiche de Wohl (2015), sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique chez la population adulte. Un rapport intermédiaire non publié ainsi qu'une affiche (Kizito 2015) de l'étude 106 ont été considérés pour l'usage de Genvoya[MC] chez les adolescents.

**Patients adultes n'ayant jamais été traités**

Les études 104 et 111 (Sax) sont des essais de non-infériorité de phase III, à répartition aléatoire, multicentriques et à double insu. Elles ont pour but de comparer l'efficacité de Genvoya[MC] à celle de Stribild[MC], ainsi que leur innocuité, notamment en ce qui a trait aux effets rénaux et osseux. Elles ont été réalisées chez un total de 1 733 adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux. Ces patients présentaient une charge virale d'au moins 1 000 copies/ml, une clairance de la créatinine estimée à 50 ml/min ou plus et une absence de résistance virale à l'elvitégravir, à l'emtricitabine et au ténofovir. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la charge virale initiale, le décompte de lymphocytes CD4 et la région géographique. Genvoya[MC] ou Stribild[MC] ont été administrés à raison d'un comprimé par jour avec un repas. L'usage de ces médicaments s'est poursuivi jusqu'à la semaine 144. L'objectif d'évaluation principal était la proportion de patients obtenant une charge virale inférieure à 50 copies/ml à la semaine 48, selon l'algorithme d'analyse ponctuelle de la Food and Drug Administration (FDA). Il est convenu que la non-infériorité est démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de la différence entre les groupes est supérieure à -12 %. L'analyse des données regroupées provenant des deux études était prévue *a priori*. Les principaux résultats obtenus à 48 semaines, selon l'analyse combinée et chez la population en intention de traiter, sont présentés au tableau suivant.

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

**Principaux résultats des études 104 et 111 (Sax 2015)**

| Paramètre d'évaluation à la semaine 48 | Genvoya[MC] (n = 866) | Stribild[MC] (n = 867) | Différence ajustée entre les groupes (IC95 %) ou valeur p |
|---|---|---|---|
| **EFFICACITÉ** | | | |
| Proportion de patients ayant une charge virale inférieure à 50 copies/ml | 92 % | 90 % | 2,0 % (-0,7 % à 4,7 %) |
| Proportion de patients ayant eu un échec virologique | 3,6 % | 4,0 % | n.d. |
| **INNOCUITÉ** | | | |
| Variation moyenne du taux de créatinine sérique | 0,08 mg/dl | 0,12 mg/dl | p < 0,0001 |
| Variation médiane de la protéinurie (rapport protéine/créatine urinaire) | -3 % | 20 % | p < 0,0001 |
| Variation moyenne en pourcentage de la densité minérale osseuse de la hanche | -0,66 % (n = 780) | -2,95 % (n = 767) | p < 0,0001 |
| Variation moyenne en pourcentage de la densité minérale osseuse de la colonne vertébrale | -1,30 % (n = 784) | -2,86 % (n = 773) | p < 0,0001 |

n.d. Non disponible

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

- Ces études sont jugées de bonne qualité méthodologique.
- Elles incluent un nombre important de sujets, la répartition aléatoire est adéquate et il y a eu peu de pertes au suivi.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées. La majorité d'entre eux sont des hommes (85 %), de race caucasienne (57 %) et 23 % des sujets présentent une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml. La population étudiée représente bien celle qui serait traitée au Québec, ce qui appuie la validité externe.
- L'objectif d'évaluation principal est jugé pertinent.
- Stribild[MC] est un traitement comparateur approprié car il comprend les mêmes constituants que Genvoya[MC], à l'exception de la formulation de ténofovir et il fait partie des combinaisons préconisées pour le traitement de première intention de l'infection par le VIH-1 au Québec.
- La marge de non-infériorité de -12 % choisie est adéquate.
- Les paramètres d'évaluation pré-spécifiés d'innocuité rénale et osseuse ont été évalués par un comité indépendant.

Les résultats des analyses regroupées des données d'efficacité de ces études démontrent la non-infériorité de Genvoya[MC] par rapport à Stribild[MC] pour ce qui est de l'atteinte d'une charge virale inférieure à 50 copies/ml à 48 semaines. Les résultats de l'analyse *per protocole* confirment aussi la non-infériorité de Genvoya[MC] pour cet objectif (98 % contre 97 %, pour une différence entre les groupes de 0,8 %, IC95 % : -1,0 % à 2,5 %).

En ce qui a trait à l'innocuité, la proportion d'effets indésirables rapportés dans chacun des groupes est semblable (90 %). Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont la diarrhée, les nausées, les maux de tête et les infections des voies respiratoires supérieures. Il y a eu peu d'effets indésirables sérieux liés au traitement (0,3 % contre 0,2 %) et les abandons de la thérapie en raison de toxicité sont rares (0,9 % contre 1,5 %).

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

En ce qui concerne les effets rénaux, il n'y a eu aucun abandon lié à une toxicité rénale dans le groupe Genvoya[MC], mais 4 patients recevant Stribild[MC] ont cessé le traitement pour cette raison. Aucun cas de tubulopathie rénale proximale ou de syndrome de Fanconi n'est observé. Les résultats montrent que les patients qui reçoivent Genvoya[MC] ont une augmentation moindre du taux moyen de créatinine sérique, une réduction moindre du débit de filtration glomérulaire estimé ainsi que moins de protéinurie comparativement à ceux qui ont reçu Stribild[MC]. Quant aux effets osseux, peu de fractures sont constatées dans les deux groupes et aucune n'apparaît liée au traitement. Les résultats montrent une réduction moindre de la densité minérale osseuse de la hanche et de la colonne vertébrale chez les patients recevant Genvoya[MC] comparativement à ceux recevant Stribild[MC]. Ces données observées à 48 semaines sont intéressantes, mais l'effet de Genvoya[MC] par rapport à Stribild[MC] sur le risque d'insuffisance rénale ou de fracture à plus long terme reste à démontrer. En somme, Genvoya[MC] est bien toléré; il a un profil d'innocuité comparable à celui de Stribild[MC].

Une mise à jour des études 104 et 111 a été présentée lors du congrès de l'European AIDS Conference en 2015 (Wohl). L'affiche présente les résultats après une période de suivi de 96 semaines. Les données abondent dans le même sens que celles de la publication de Sax. Elles montrent la non-infériorité de Genvoya[MC] par rapport à Stribild[MC] pour ce qui est de l'atteinte d'une charge virale inférieure à 50 copies/ml à 96 semaines. L'efficacité du traitement est donc maintenue. De plus, le profil d'innocuité de Genvoya[MC] demeure semblable et comparable à celui de Stribild[MC], malgré l'ajout de 48 semaines. En ce qui concerne la toxicité rénale et osseuse, la persistance des bénéfices sur les paramètres biochimiques évalués est observée jusqu'à 96 semaines.

**Patients adultes recevant une thérapie antirétrovirale et transférant à Genvoya[MC]**

L'étude 109 (Mills) est un essai de non-infériorité de phase III, à répartition aléatoire, multicentrique et sans insu. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la substitution d'une thérapie incluant le ténofovir disoproxil par Genvoya[MC] à celles du maintien de la thérapie antirétrovirale. Elle a été réalisée chez 1 436 adultes infectés par le VIH-1 qui présentent une suppression virologique (charge virale inférieure à 50 copies/ml) depuis au moins 6 mois avec l'un des quatre traitements antirétroviraux suivants : Stribild[MC], Atripla[MC] ou l'association Reyataz[MC]/Truvada[MC] combinée au cobicistat ou au ritonavir. De plus, ils ont une clairance de la créatinine estimée à 50 ml/min ou plus et une absence de résistance virale aux composants de Genvoya[MC]. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 2:1 et par stratification selon la thérapie reçue initialement. Genvoya[MC] a été administré à raison d'un comprimé par jour avec un repas, tandis que les autres médicaments ont été poursuivis selon leurs posologies usuelles, jusqu'à la semaine 96. L'objectif d'évaluation principal était la proportion de patients obtenant une charge virale inférieure à 50 copies/ml à la semaine 48, selon l'algorithme d'analyse ponctuelle de la FDA. Il est convenu que la non-infériorité est démontrée si la limite inférieure de l'IC95 % de la différence entre les groupes est supérieure à -12 %. La supériorité a également été évaluée. Celle-ci était démontrée si la borne inférieure de l'IC95 % était supérieure à 0. Les principaux résultats obtenus à 48 semaines chez la population en intention de traiter sont présentés au tableau suivant.

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

**Principaux résultats de l'étude 109 (Mills 2015)**

| Paramètre d'évaluation à la semaine 48 | Transfert à Genvoya[MC] (n = 959) | Poursuite des thérapies antirétrovirales[a] (n = 477) | Différence ajustée entre les groupes (IC95 %) ou valeur p |
|---|---|---|---|
| **EFFICACITÉ** | | | |
| Proportion de patients ayant une charge virale inférieure à 50 copies/ml | 97 % | 93 % | 4,1 % (1,6 % à 6,7 %) |
| Stribild[MC] reçu initialement | 98 % (n = 306) | 97 % (n = 153) | 1,0 % (-1,9 % à 3,9 %) |
| Atripla[MC] reçu initialement | 96 % (n = 251) | 90 % (n = 125) | 6,4 % (0,5 % à 12,3 %) |
| Reyataz[MC]/Truvada[MC] combiné au ritonavir ou au cobicistat reçu initialement | 97 % (n = 402) | 92 % (n = 199) | n.d. (0,9 % à 9,2 %) |
| Proportion de patients ayant eu un échec virologique | 1 % | 1,3 % | n.d. |
| **INNOCUITÉ** | | | |
| Variation moyenne du taux de créatinine sérique[b] | -0,4 µmol/l | 2,9 µmol/l | p < 0,0001 |
| Variation moyenne du taux de créatinine sérique[c] | 9,2 µmol/l | 1,77 µmol/l | n.d. |
| Variation médiane de la protéinurie (rapport protéine/créatine urinaire) | -20,9 % | 9,6 % | p < 0,001 |
| Variation moyenne en pourcentage de la densité minérale osseuse de la hanche | 1,47 % (n = 869) | -0,34 % (n = 428) | p < 0,0001 |
| Variation moyenne en pourcentage de la densité minérale osseuse de la colonne vertébrale | 1,56 % (n = 881) | -0,44 % (n = 436) | p < 0,0001 |

a Stribild[MC], Atripla[MC] ou l'association Reyataz[MC]/Truvada[MC] combinée au ritonavir ou au cobicistat
b Chez les patients qui n'ont pas reçu Atripla[MC] initialement
c Chez les patients qui ont reçu Atripla[MC] initialement
n.d. Non disponible

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique malgré qu'elle n'ait pas été réalisée à l'insu des sujets et des investigateurs. Toutefois, un comité indépendant a évalué les données d'efficacité et d'innocuité.
- Elle inclut un nombre important de sujets, la répartition aléatoire est adéquate et il y a eu peu de perte au suivi.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées. La majorité d'entre eux sont des hommes (90 %), de race caucasienne (67 %) et 42 %, 32 % et 26 % ont respectivement reçu l'association Reyataz[MC]/Truvada[MC] combinée au cobicistat ou au ritonavir, Stribild[MC] et Atripla[MC] initialement. La population étudiée représente bien celle qui serait traitée au Québec, ce qui appuie la validité externe.
- L'objectif d'évaluation principal est jugé pertinent.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 quatre thérapies antirétrovirales administrées initialement sont des combinaisons préconisées pour le traitement de première intention de l'infection par le VIH-1 au Québec.
- La marge de non-infériorité de -12 % choisie est adéquate.

Les résultats démontrent la non-infériorité de Genvoya[MC] par rapport aux quatre thérapies incluant le ténofovir disoproxil pour l'objectif de traitement visé. Les résultats de l'analyse *per protocole* confirment également la non-infériorité, mais pas la supériorité (99 % contre 99 %, pour une différence entre les groupes de 0,3 %, IC95 % : -1 % à 1,6 %). En effet, la borne inférieure de l'IC95 % est inférieure à 0. De plus, une discordance entre les résultats provenant des analyses de sous-groupes est observée. Ces derniers montrent que l'efficacité virologique de Genvoya[MC] est supérieure à celle de la poursuite d'une thérapie avec Atripla[MC] ou avec l'association Reyataz[MC]/Truvada[MC] combinée au cobicistat ou au ritonavir, tandis qu'elle est non-inférieure à celle de la poursuite de Stribild[MC].

En ce qui a trait à l'innocuité, la proportion d'effets indésirables liés au traitement est supérieure chez les patients ayant reçu Genvoya[MC] comparativement à ceux ayant poursuivi leur traitement initial (21 % contre 16 %). Les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec Genvoya[MC] comparativement aux autres thérapies incluant le ténofovir disoproxil sont les infections des voies respiratoires supérieures (16 % contre 11 %), la diarrhée (10 % contre 9 %), la nasopharyngite (9 % contre 8 %), les maux de tête (7 % contre 4 %) et la toux (7 % contre 5 %). Les effets indésirables sérieux liés au traitement sont rares (0 % contre < 1 %) et les abandons de la thérapie en raison de toxicité le sont également (1 % contre 3 %).

En ce qui concerne les effets rénaux, il y a eu 2 abandons liés à une toxicité rénale dans le groupe Genvoya[MC] et 5 dans le groupe comparateur. Aucun cas de tubulopathie rénale proximale ou de syndrome de Fanconi n'a été observé avec Genvoya[MC], mais un sujet recevant l'association Reyataz[MC]/Truvada[MC] combinée au cobicistat a eu un syndrome de Fanconi menant à l'abandon de la thérapie. Les résultats montrent que les patients qui reçoivent Genvoya[MC] ont une réduction du taux moyen de créatinine sérique, sauf s'ils ont reçu Atripla[MC] initialement, une augmentation du débit de filtration glomérulaire estimé ainsi que moins de protéinurie comparativement à ceux qui ont reçu les thérapies incluant le ténofovir disoproxil. Quant aux effets osseux, peu de fractures sont constatées dans les deux groupes et aucune n'apparaît liée au traitement. Les résultats montrent une augmentation de la densité minérale osseuse de la hanche ou de la colonne vertébrale chez les patients recevant Genvoya[MC] et une réduction de ces deux paramètres chez ceux du groupe comparateur. Ces données sont prometteuses, mais un suivi à plus long terme est nécessaire afin de mieux apprécier l'effet d'un traitement incluant le ténofovir alafénamide sur l'innocuité osseuse et rénale comparativement à celui incluant le ténofovir disoproxil. En somme, Genvoya[MC] est aussi bien toléré que Stribild[MC], Atripla[MC] ou l'association Reyataz[MC]/Truvada[MC] combinée au cobicistat ou au ritonavir.

**Patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée**

L'étude 112 (Pozniak) est un essai de phase III, non comparatif, à répartition aléatoire, multicentrique et sans insu qui a pour but d'évaluer principalement l'innocuité de Genvoya[MC]. Elle est réalisée chez 242 adultes infectés par le VIH-1 présentant une suppression virologique avec une thérapie antirétrovirale administrée depuis au moins 6 mois. Tous les sujets étaient atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine estimée entre 30 ml/min et 69 ml/min) et présentaient une absence de résistance virale à l'elvitégravir, à

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

l'emtricitabine et au ténofovir. Les traitements administrés initialement incluaient notamment le ténofovir disoproxil (65 %), l'abacavir (22 %) ou un autre INTI (7 %). Genvoya[MC] a été administré à raison d'un comprimé par jour avec un repas pendant 96 semaines. L'objectif d'évaluation principal était la variation médiane du débit de filtration glomérulaire estimé à la semaine 24 par rapport au débit initial, selon diverses formules. Il en ressort notamment que :

- Il y a eu peu ou pas de variation du débit de filtration glomérulaire estimé aux semaines 24 et 48 par rapport au débit initial, chez les sujets qui ont reçu Genvoya[MC], et ce, quelle que soit leur atteinte rénale ou le traitement administré initialement.
- Une diminution significative de la protéinurie est observée à la semaine 48 chez les sujets recevant Genvoya[MC].
- La densité minérale osseuse de la hanche et de la colonne vertébrale est augmentée légèrement à la semaine 48 chez les sujets qui ont reçu Genvoya[MC] et qui recevaient un traitement incluant le ténofovir disoproxil précédemment.
- Seulement 3 % des patients ont abandonné le traitement en raison des effets indésirables.

Ces données tendent à montrer que la fonction rénale des patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée n'est pas altérée lorsqu'ils transfert à Genvoya[MC].

**Patients adolescents**

L'étude 106 (rapport intermédiaire non publié et Kizito) est un essai de phase II/III, multicentrique, non comparatif et sans insu. Elle a pour but principal d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques et le profil d'innocuité de Genvoya[MC] chez des adolescents. Elle a été réalisée chez 48 patients âgés de 12 ans à moins de 18 ans, pesant au moins 35 kg, infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux. De plus, ils présentaient une charge virale d'au moins 1 000 copies/ml, une clairance de la créatinine estimée à 90 ml/min ou plus et une absence de résistance virale aux composants de Genvoya[MC]. Ce dernier a été administré à raison d'un comprimé par jour avec un repas pendant 48 semaines. Après 24 semaines de traitement, il ressort notamment que :

- Les paramètres pharmacocinétiques de Genvoya[MC] chez les adolescents apparaissent semblables à ceux chez les adultes.
- Genvoya[MC] semble aussi bien toléré chez les adolescents que chez les adultes. La nature et la fréquence des effets indésirables rapportés sont comparables.
- L'innocuité osseuse et rénale de Genvoya[MC] apparaît favorable.
- Une charge virale inférieure à 50 copies/ml à la semaine 24 est obtenue chez 91,3 % des sujets (n = 23).

De l'avis des experts, bien que le niveau de preuve de ces données soit faible, elles montrent que Genvoya[MC] semble aussi efficace et bien toléré chez les adolescents que chez les adultes.

**Comparaison avec les autres thérapies antirétrovirales**

Actuellement, aucune étude ne permet de comparer l'efficacité et l'innocuité de Genvoya[MC] à celles de toutes les autres combinaisons préconisées en première intention de traitement de l'infection par le VIH-1 au Québec, comme celles incluant un inhibiteur de l'intégrase (Triumeq[MC], Tivicay[MC] ou Isentress[MC]). Les experts consultés sont d'avis, sur la base des études comparatives 104, 109 et 111 et de comparaisons indirectes qui comportent certaines limites, que l'efficacité de Genvoya[MC] apparaît semblable à celle des autres options. Par ailleurs, ils 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).

d'avis que la prise en charge des effets indésirables de Genvoya[MC] apparaît globalement semblable à celle des autres thérapies antirétrovirales.

**Besoin de santé**
Actuellement, bien que l'arsenal thérapeutique pour le traitement de cette infection soit assez vaste, il existe encore un besoin pour de nouveaux antirétroviraux ayant des profils de toxicité, de résistance et d'interaction médicamenteuse améliorés. De plus, considérant que les personnes atteintes du VIH-1 ont maintenant une espérance de vie qui s'apparente à celle de la population générale, il importe de réduire leurs comorbidités. Le ténofovir disoproxil, combiné à l'emtricitabine, fait partie des options préconisées comme traitement de base optimisé chez les patients au Québec. Il est connu que ce médicament peut, entre autres, occasionner de la toxicité rénale ou osseuse chez certains patients. Ainsi, l'accessibilité à un médicament causant moins de ces toxicités constituerait un avantage. Genvoya[MC], qui contient une nouvelle formulation de ténofovir, représenterait une option additionnelle de traitement chez les patients recevant une thérapie antirétrovirale à base de ténofovir disoproxil qui leur occasionne de la toxicité rénale ou osseuse. Toutefois, bien que ces toxicités apparaissent moindres avec Genvoya[MC] qu'avec certaines thérapies incluant le ténofovir disoproxil à court terme, son effet sur le risque d'insuffisance rénale ou de fracture à plus long terme reste à démontrer. Les données actuelles ne permettent donc pas de croire que Genvoya[MC] comblerait ce besoin.

**Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que Genvoya[MC] satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'infection par le VIH-1, tant chez les adultes que chez les adolescents.

**Motifs de la position unanime**

- Les résultats démontrent que l'efficacité virologique de Genvoya[MC] est non-inférieure à celle de Stribild[MC] chez les patients adultes n'ayant jamais été traités. L'efficacité du traitement se maintient jusqu'à au moins 96 semaines.
- Lorsque des adultes recevant une thérapie antirétrovirale efficace à base de ténofovir disoproxil sont transférés à Genvoya[MC], l'efficacité virologique de ce dernier s'est avérée non-inférieure à celle d'un traitement avec Stribild[MC], Atripla[MC] ou l'association Reyataz[MC]/Truvada[MC] combinée au cobicistat ou au ritonavir.
- Genvoya[MC] est aussi bien toléré que Stribild[MC], Atripla[MC] ou l'association Reyataz[MC]/Truvada[MC] combinée au cobicistat ou au ritonavir.
- Bien que la toxicité rénale et osseuse apparaisse moindre avec Genvoya[MC] qu'avec Stribild[MC], Atripla[MC] ou l'association Reyataz[MC]/Truvada[MC] combinée au cobicistat ou au ritonavir à court terme, son effet sur le risque d'insuffisance rénale ou de fracture à plus long terme reste à démontrer.
- Genvoya[MC] semble aussi efficace et bien toléré chez les adolescents (12 ans à moins de 18 ans) pesant au moins 35 kg que chez les adultes.
- Sur la base de comparaisons indirectes qui comportent certaines limites, l'efficacité et l'innocuité de Genvoya[MC] apparaît semblable à celle des autres combinaisons préconisées en première intention de traitement de l'infection par le VIH-1 au Québec.
- Genvoya[MC] représenterait une option additionnelle de traitement chez les patients recevant une thérapie antirétrovirale à base de ténofovir disoproxil qui leur

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

occasionne de la toxicité rénale ou osseuse. Cependant, les données actuelles ne permettent pas de croire que ce médicament apporterait des bénéfices à long terme sur la fonction rénale ou osseuse.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de Genvoya[MC] est de 46,39 $, ce qui porte le coût de traitement mensuel à 1 401 $. Celui-ci est supérieur à celui de Stribild[MC] (1 329 $), d'Atripla[MC] (1 174 $), de Complera[MC] (1 186 $), de Triumeq[MC] (1 226 $), ainsi qu'à celui de Tivicay[MC] combiné à Truvada[MC] (1 356 $). Cependant, il est inférieur à celui d'Isentress[MC] (1 491 $) ainsi qu'à ceux des associations Reyataz[MC]/ritonavir (1 502 $) et Prezista[MC]/ritonavir (1 440 $), toutes deux combinées à Truvada[MC]. Ces coûts incluent ceux des services professionnels du pharmacien.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée qui compare Genvoya[MC] aux régimes thérapeutiques recommandés par le Department of Health and Human Services (DHHS 2016) pour le traitement de première intention de l'infection par le VIH-1. Il s'agit des associations à doses fixes Triumeq[MC] et Stribild[MC], ainsi que Tivicay[MC], Isentress[MC] et l'association Prezista[MC]/ritonavir, tous combinés à Truvada[MC]. Une analyse secondaire a été effectuée afin de tenir compte des régimes thérapeutiques de rechange, soit Atripla[MC], Complera[MC] ainsi que les associations Reyataz[MC]/ritonavir/Truvada[MC] et Isentress[MC]/ritonavir/Kivexa[MC]. L'analyse est réalisée sur un horizon temporel d'une journée et selon une perspective d'un ministère de la santé où seuls sont considérés les coûts directs en médicaments. Elle est basée sur l'hypothèse que tous les régimes thérapeutiques ont une efficacité et une innocuité globalement semblables.

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

**Analyse de minimisation des coûts comparant Genvoya[MC] aux différentes thérapies antirétrovirales recommandées par le DHHS (2016) pour le traitement de l'infection par le VIH-1**

| | Fabricant[a] | INESSS[b] |
|---|---|---|
| | **Coût de traitement quotidien** | **Coût de traitement mensuel** |
| **Elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ ténofovir alafénamide** Genvoya[MC] | [redacted] $ | 1 401 $ |
| **Raltégravir + emtricitabine/ténofovir disoproxil** Isentress[MC] + Truvada[MC] | [redacted] $ | s.o. |
| **Darunavir + ritonavir + emtricitabine/ténofovir disoproxil** Prezista[MC]+ ritonavir + Truvada[MC] | [redacted] $ | |
| **Elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ ténofovir disoproxil** Stribild[MC] | [redacted] $ | |
| **Dolutégravir + emtricitabine/ténofovir disoproxil** Tivicay[MC] + Truvada[MC] | [redacted] $ | |
| **Dolutégravir/abacavir/lamivudine** Triumeq[MC] | [redacted] $ | |
| **Régimes thérapeutiques de première intention ou de rechange selon les lignes directrices du DHHS (2016)[c]** | s.o. | 1 323 $[d] |

a Coût établi selon le prix de la *Liste des médicaments* de février 2016 ou selon le prix soumis par le fabricant, excluant celui des services professionnels du pharmacien.
b Coût établi selon le prix de la *Liste des médicaments* de février 2016 ou selon le prix soumis par le fabricant, incluant celui des services professionnels du pharmacien.
c Ceux-ci incluent Stribild[MC], Triumeq[MC], Atripla[MC] et Complera[MC], ainsi que Tivicay[MC], Isentress[MC], Prezista[MC]/ritonavir et Reyataz[MC]/ritonavir combinés à Truvada[MC].
d Coût moyen pondéré calculé à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1er avril 2015 au 31 mars 2016.
s.o. Sans objet

L'INESSS adhère à l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité semblables entre Genvoya[MC] et les régimes thérapeutiques de première intention selon les lignes directrices du DHHS. Par conséquent, il juge qu'une analyse de minimisation des coûts constitue un devis adéquat. Il ressort de cette analyse que le coût de traitement mensuel avec Genvoya[MC] (1 401 $) est supérieur au coût moyen pondéré des thérapies antirétrovirales recommandées en première intention (1 323 $). Ainsi, Genvoya[MC] ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 les données de facturation des régimes thérapeutiques recommandés par le DHHS pour le traitement de première intention de l'infection par le VIH-1. Il s'agit des associations à doses fixes Triumeq[MC] et Stribild[MC] ainsi que Tivicay[MC], Isentress[MC], Prezista[MC]/ritonavir et Reyataz[MC]/ritonavir, tous combinés à Truvada[MC]; puis des associations Atripla[MC], Complera[MC] et Prezista[MC]/ritonavir/Kivexa[MC]. Dans cette analyse, il est supposé que :

- Les parts de marché de Genvoya[MC] seraient de [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % dans les 3 années suivant son inscription, ce qui correspondrait au traitement de [redacted], [redacted] et [redacted] patients.
- Les parts de marché de Genvoya[MC] proviendraient [redacted] dans une proportion de [redacted] %, [redacted] % et [redacted] %, [redacted] dans une proportion de [redacted] %, [redacted] % et [redacted] %, ainsi que [redacted] dans une proportion de [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % dans les 3 années suivant son inscription.

**Impact budgétaire de l'inscription de Genvoya[MC] à la *Liste des médicaments***

| Scénario | | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|---|---|---|---|---|---|
| **IMPACT BRUT[a]** | | | | | |
| Fabricant | RAMQ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| | Nombre de personnes | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| INESSS | RAMQ | 8 185 428 $ | 10 879 368 $ | 12 763 967 $ | 31 828 764 $ |
| | Nombre de personnes | 490 | 651 | 764 | 1 905 |
| **IMPACT NET[b]** | | | | | |
| Fabricant | RAMQ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| | Analyses de sensibilité | Pour 3 ans, coûts les plus faibles | | | [redacted] $ |
| | | Pour 3 ans, coûts les plus élevés | | | [redacted] $ |
| INESSS | RAMQ | 763 927 $ | 990 004 $ | 1 137 182 $ | 2 891 112 $ |
| | Analyses de sensibilité | Pour 3 ans, coûts les plus faibles[c] | | | 2 602 001 $ |
| | | Pour 3 ans, coûts les plus élevés[d] | | | 3 180 223 $ |

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Scénario dans lequel les parts de marché de Genvoya[MC] sont diminuées de 10 %.
d Scénario dans lequel les parts de marché de Genvoya[MC] sont augmentées de 10 %.

L'INESSS est en accord avec la majorité des hypothèses émises par le fabricant. Toutefois, selon les données de facturation de la RAMQ pour la période du 1er avril 2013 au 31 mars 2016, le nombre de patients traités avec l'un des régimes thérapeutiques de première intention selon le DHHS serait sous-estimé. Les résultats de l'analyse sont affectés à la hausse par cette modification. Ainsi, il ressort que des coûts additionnels d'environ 2,9 M$ pourraient être encourus sur le budget de la RAMQ au cours des 3 prochaines années.

**Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de ne pas inscrire Genvoya[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'infection par le VIH-1.

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

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

**Motifs de la position unanime**

- L'efficacité virologique de Genvoya[MC] est non-inférieure à celle de Stribild[MC] chez les patients adultes n'ayant jamais été traités.
- L'efficacité thérapeutique est maintenue chez les patients adultes qui présentent une suppression virologique avec une thérapie incluant le ténofovir disoproxil et qui transfèrent à Genvoya[MC].
- Genvoya[MC] est bien toléré.
- La toxicité rénale et osseuse apparait moindre avec Genvoya[MC] qu'avec Stribild[MC], Atripla[MC] ou l'association Reyataz[MC]/Truvada[MC] combinée au cobicistat ou au ritonavir à court terme, mais son effet sur le risque d'insuffisance rénale ou de fracture à plus long terme reste à démontrer.
- Genvoya[MC] semble aussi efficace et bien toléré chez les adolescents (12 ans à moins de 18 ans) pesant au moins 35 kg que chez les adultes.
- Genvoya[MC] représenterait une option additionnelle de traitement chez les patients recevant une thérapie antirétrovirale à base de ténofovir disoproxil qui leur occasionne de la toxicité rénale ou osseuse. Cependant, les données actuelles ne permettent pas de croire que ce médicament apporterait des bénéfices à long terme sur la fonction rénale ou osseuse.
- Comparativement aux régimes thérapeutiques de première intention selon les lignes directrices du DHHS, Genvoya[MC] ne constitue pas une option de traitement efficiente.
- Des coûts d'environ 2,9 M$ seraient attendus sur le budget de la RAMQ dans les 3 années suivant son inscription.

**PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**


- **Department of Health and Human Services.** Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Juillet 2016. [En ligne. Page consultée le 28 septembre 2016]: https://aidsinfo.nih.gov/guidelines
- **Kizito H, Gaur A, Prasitsuebsai W, et coll.** Safety, efficacy and pharmacokinetics of the integrase inhibitor-based E/C/F/TAF single-tablet regiment in treatment-naïve HIV-infected adolescents through 24 weeks of treatment. 22nr conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2015. Affiche #953.
- **Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et coll.** Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. Lancet Infect Dis 2016; 16(1):43-52.
- **Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, et coll.** Switching to tenofovir alafenamide, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, in HIV-infected patients with renal impairment: 48 week results from a single-arm, multi-center, open-label, Phase 3 study. J Acquir Immune Defic Syndr 2015; 71(5):530-7.
- **Sax PE, Wohl D, Yin MT, et coll.** Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. Lancet 2015; 385(9987):2606-15.
- **Wohl D, Oka S, Clumeck N, et coll.** A randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide vs tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for inital HIV-1 treatment: Week 96 results. Presented at: 15th European ADIS Conference. 2015 Oct 24; Barcelona, Spain.


*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).

## NUTRAMIGEN A+MC LGGMC – Formule nutritive

**DÉCEMBRE 2016**

**Marque de commerce :** Nutramigen A+ LGG
**Dénomination commune :** Formule nutritive – hydrolysat de caséine (nourrissons et enfants)
**Fabricant :** M.J.
**Forme :** Poudre orale pédiatrique
**Format :** 561 g

### Avis de refus d'inscription à la Liste du RGAM

#### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Nutramigen A+MC LGGMC à la *Liste des médicaments* du régime général.

# Évaluation

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Nutramigen A+MC LGGMC est une formule nutritive complète sous forme de poudre hypoallergénique à base d'hydrolysat de caséine, enrichie en fer et en *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG), un probiotique. Elle est conçue pour répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons ayant des allergies liées aux protéines intactes du lait de vache ou de soya, ou des symptômes de coliques causés par une allergie ou une sensibilité aux protéines du lait de vache ou de soya. Présentement, d'autres formules nutritives à base d'hydrolysat de caséine destinées aux nourrissons, prêtes à servir ou en poudre orale à reconstituer, sont inscrites à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments*, en l'occurrence AlimentumMC, Nutramigen A+MC et Pregestimil A+MC. Notons qu'une autre formule nutritive à base d'hydrolysat de caséine (SimilacMC AlimentumMC Omega-3 & Omega-6) fait l'objet d'une recommandation dans les présents travaux. Il s'agit de la première évaluation de Nutramigen A+MC LGGMC par l'INESSS.

#### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Nutramigen A+MC LGGMC présente un profil nutritionnel et énergétique semblable à celui des formules nutritives à base d'hydrolysat de caséine déjà inscrites sur la *Liste des médicaments*. Rappelons que l'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique des formules nutritives à base d'hydrolysat de caséine pour la prise en charge des allergies liées aux protéines du lait de vache. La principale différence de Nutramigen A+MC LGGMC par rapport aux autres formules comparables réside dans l'ajout de probiotiques de type LGG.

Le fabricant avance d'ailleurs que l'ajout des LGG accélère le développement de la tolérance aux protéines du lait de vache pour les enfants ayant des allergies liées aux protéines intactes de ce lait. Parmi les publications soumises pour appuyer cette hypothèse, l'étude de Berni Canani (2013) est retenue. Il s'agit d'un essai prospectif comparatif, à devis ouvert et sans répartition aléatoire. Il a notamment pour but d'évaluer l'effet de l'ajout des LGG à une formule

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

nutritive à base d'hydrolysat de caséine sur le développement de la tolérance aux protéines du lait de vache comparativement à celui d'autres formules sans LGG. Les résultats tendent à montrer que la tolérance aux protéines du lait de vache s'acquière plus rapidement avec les préparations à base d'hydrolysat de caséine et que cet effet pourrait être augmenté avec l'ajout des LGG. Toutefois, en raison du faible niveau de preuve de cette étude et du petit nombre d'enfants inclus, ces résultats doivent être interprétés avec prudence et ce, d'autant plus qu'il existe très peu d'études cliniques portant sur l'évaluation de l'efficacité des LGG sur le développement de la tolérance aux protéines du lait de vache chez les enfants.

Par ailleurs, les récents guides de pratique de Santé Canada (2016) et de l'Organisation mondiale d'allergie (World Allergy Organization 2010) indiquent que les données cliniques actuellement disponibles ne permettent pas de conclure à un bénéfice clinique que pourrait apporter l'ajout de probiotiques à des formules nutritives dans la prise en charge de l'allergie liée aux protéines du lait de vache. De plus, la publication de Koletzko (2016), qui fait notamment état des recommandations de différentes sociétés internationales de pédiatrie et d'allergie sur l'usage des probiotiques dans ce contexte, rapporte les mêmes constats. Ainsi, des études cliniques supplémentaires sont nécessaires afin de démontrer les bienfaits cliniques incrémentaux des formules nutritives enrichies de LGG.

Ainsi, étant donné que d'autres formules nutritives à base d'hydrolysat de caséine semblables à Nutramigen A+MC LGGMC sont inscrites sur la *Liste des médicaments*, ce produit ne comble pas un besoin de santé particulier. Cependant, il offre un choix supplémentaire aux familles des nourrissons concernés.

**En conclusion**, compte tenu de ce qui précède, l'INESSS est d'avis que la reconnaissance de la valeur thérapeutique de Nutramigen A+MC LGGMC est justifiée, sans toutefois accorder un bénéfice clinique à l'ajout des LGG.

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

Le prix de vente garanti d'un format de 561 g de Nutramigen A+MC LGGMC est de [redacted] $. Son coût pour un apport de 500 kcal est de [redacted] $. Il est [redacted] élevé que celui de Nutramigen A+MC (3,64 $) et de Pregestimil A+MC (3,90 $). À titre informatif, il est également plus élevé que celui de SimilacMC AlimentumMC Omega-3 & Omega-6 (3,69 $).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-efficacité non publiée comparant Nutramigen A+MC LGGMC à AlimentumMC, NeocateMC, Nutramigen A+MC et PurAminoMC chez les nourrissons présentant des allergies aux protéines de lait de vache. Les conclusions de cette analyse ne sont pas retenues par l'INESSS pour les raisons suivantes :

- Selon l'avis d'experts, les comparateurs adéquats sont les formules nutritives à base d'hydrolysat de caséine sous forme de poudre orale. Les formules nutritives monomériques NeocateMC et PurAminoMC ne sont donc pas retenues.
- Les bénéfices cliniques d'ajouter des LGG aux formules nutritives à base d'hydrolysat de caséine ne sont pas retenus.

L'INESSS a donc effectué une analyse de minimisation des coûts comparant Nutramigen A+MC LGGMC à Nutramigen A+MC et à Pregestimil A+MC, puisqu'ils sont jugés équivalents sur le plan nutritionnel et énergétique. Il en résulte que le coût de Nutramigen A+MC LGGMC, pour un apport de 500 kcal, est plus élevé que le coût moyen pondéré

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

de ses comparateurs (3,64 $), lequel a été calculé à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1er avril 2015 au 31 mars 2016. Ainsi, cette formule nutritive ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

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

### CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS À LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont d'avis de ne pas inscrire Nutramigen A+MC LGGMC à la *Liste des médicaments* du régime général. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- La valeur thérapeutique des formules nutritives à base d'hydrolysat de caséine a déjà été reconnue par l'INESSS.
- Des études cliniques supplémentaires sont nécessaires afin de démontrer les bienfaits cliniques des formules nutritives enrichies de LGG.
- Nutramigen A+MC LGGMC, qui est jugé équivalent sur le plan nutritionnel et énergétique à Nutramigen A+MC et à Pregestimil A+MC, est plus coûteux que ses comparateurs.

### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES


- **Berni Canani R, Nocerino R, et coll.** Formula Selection for Management of Children with Cow's Milk Allergy Influences the Rate of Acquisition of Tolerance: A Prospective Multicenter Study. J Pediatr. 2013 Sep;163(3):771-7.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.03.008.
- **Koletzko S.** Probiotics and prebiotics for prevention of food allergy : Indications and recommendations by societies and institutions. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016 Jul;63 Suppl 1:S9-S10. doi: 10.1097/MPG.0000000000001220
- **Santé Canada** Société canadienne de pédiatrie, Diététistes du Canada et Comité canadien pour l'allaitement. La nutrition du nourrisson né à terme et en santé : Recommandations pour l'enfant âgé de 6 à 24 mois. [En ligne Page consultée le 10 mai 2016] :http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/infant-nourisson/recom/recom-6-24-months-6-24-mois-fra.php#a1
- **World Allergy Organization (WAO).** Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. WAO journal 2010.


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


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

## OFEV[MC] – Fibrose pulmonaire idiopathique

**DÉCEMBRE 2016**

**Marque de commerce :** Ofev
**Dénomination commune :** Nintedanib (ésilate de)
**Fabricant :** Bo. Ing.
**Forme :** Capsule
**Teneurs :** 100 mg et 150 mg

### Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments

**RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire le nintedanib sur les listes des médicaments pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique.

# Évaluation

**DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

Le nintedanib a une activité antifibrosante et anti-inflammatoire. Il exerce un effet inhibiteur sur des tyrosines kinases qui joueraient un rôle dans la prolifération et la migration des fibroblastes et des myofibroblastes pulmonaires. Ces derniers seraient les principales cellules responsables de la pathogenèse de la fibrose pulmonaire idiopathique. Le nintedanib est d'ailleurs indiqué pour le traitement de cette maladie. La présente évaluation découle de l'opportunité que l'INESSS a offerte au fabricant de soumettre une demande de révision à la suite du refus d'inscrire Ofev[MC] sur les listes des médicaments.

**BREF HISTORIQUE**

Avril 2016 Avis de refus - Valeur thérapeutique

**VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

**Contexte de la maladie**

La FPI est une maladie pulmonaire fibrosante, progressive, irréversible et invalidante dont la prévalence au Canada est de 41,8 cas par 100 000 personnes (Hopkins 2016). Le diagnostic est complexe et nécessite une expertise multidisciplinaire comprenant notamment l'avis de pneumologues et de radiologistes. Les symptômes de la maladie apparaissent graduellement, généralement chez des personnes âgées entre 60 ans à 85 ans. La présentation clinique associe habituellement une dyspnée progressive et une toux non productive. Au fur et à mesure que la maladie progresse, les patients perdent leur autonomie. L'histoire naturelle de la maladie est décrite comme un déclin progressif de la fonction pulmonaire jusqu'au décès par insuffisance respiratoire ou en raison des comorbidités. En général, la maladie progresse de façon constante sur une période de quelques années, mais le déclin varie d'un patient à l'autre. La détérioration peut être rapide chez certains alors que pour d'autres, il peut y avoir 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).

longues périodes de stabilité entrecoupées d'exacerbations. Le pronostic est sombre; la survie médiane est d'environ 3 ans à 5 ans et la mortalité à 5 ans est de 80 %.

Le but du traitement est de ralentir ou d'arrêter la progression de la maladie. Aucun médicament indiqué pour le traitement de la FPI n'est actuellement inscrit aux listes des médicaments. La transplantation pulmonaire est une intervention qui pourrait prolonger la survie de ces patients. Par contre, en plus de la pénurie d'organes qui limite le recours à cette intervention, il est rare que ces patients soient candidats à la transplantation ou que la greffe soit une réussite en raison de leur âge avancé ou de la présence de comorbidités.

**Évaluation antérieure**
Lors de l'évaluation d'avril 2016, la valeur thérapeutique du nintedanib pour le traitement de cette condition n'a pas été reconnue. Cette décision était principalement basée sur les études INPULSIS-1 et INPULSIS-2 (Richeldi 2014), 2 essais multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlés par placebo et d'une durée de 52 semaines. Le taux de variation annuel ajusté de la capacité vitale forcée (CVF) est en faveur du nintedanib dans ces 2 essais ainsi que dans l'analyse des résultats groupés de ces essais. Cependant, les résultats concernant la proportion de patients présentant une diminution de 10 % ou moins de la CVF sont discordants entre les 2 études, ce qui a été jugé préoccupant puisqu'une diminution de la CVF prédite de 10 % ou plus en 12 mois serait un facteur prédicteur de la mortalité. De plus, les paramètres évaluant les décès de toutes causes et ceux de cause respiratoire ne sont pas statistiquement en faveur du nintedanib comparativement au placebo. Finalement, aucune mesure de qualité de vie adéquate n'était disponible afin d'apprécier les bénéfices du nintedanib puisque le questionnaire respiratoire du St George's Hospital (SGRQ) n'est pas validé pour la FPI.

Dans les présents travaux, l'INESSS a considéré un argumentaire du fabricant appuyé par des données publiées (King 2014, Richeldi 2016) et non publiées.

**Données sur la capacité vitale forcée**
L'étude de Richeldi (2016) présente notamment une analyse groupée des données des études INPULSIS-1 et INPULSIS-2 (Richeldi 2014), ainsi que de l'essai de phase II TOMORROW (Richeldi 2011). Cette dernière est une étude à répartition aléatoire et à double insu dont le but est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de 4 doses différentes de nintedanib. Seuls les groupes recevant le placebo et ceux recevant le nintedanib à une dose de 150 mg 2 fois par jour ont été retenus pour l'analyse groupée. Les paramètres d'évaluation de cette analyse sont notamment le taux de variation annuel ajusté de la CVF, les décès de toutes causes, les décès de cause respiratoire ainsi que la variation moyenne ajustée du score SGRQ par rapport à la valeur initiale. Les principaux résultats obtenus sont les suivant.

- Le taux de variation annuel ajusté de la CVF est de -112,4 ml/an dans le groupe nintedanib et de -223,3 ml/an dans le groupe placebo ($p < 0,0001$).
- Le rapport des risques instantanés (RRI, *hazard ratio*) pour les décès de toutes causes à 52 semaines est de 0,70 (IC95 % : 0,46 à 1,08, $p = 0,0954$).
- Le RRI pour les décès de cause respiratoire à 52 semaines est de 0,62 (IC95 % : 0,37 à 1,06, $p = 0,0779$).
- La variation moyenne ajustée du score SGRQ par rapport à la valeur initiale est de 2,92 points dans le groupe nintedanib et de 4,97 points dans le groupe placebo ($p = 0,0095$).

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

Les résultats montrent que le nintedanib ralentit la diminution de la CVF comparativement au placebo. Cependant, le nintedanib ne se distingue pas du placebo quant aux décès de toutes causes et aux décès de cause respiratoire. Les résultats concernant la qualité de vie ne sont pas retenus car le questionnaire SGRQ n'est pas validé pour la FPI. Globalement, cette étude montre que l'utilisation du nintedanib permet de ralentir la progression de la maladie par son effet sur la CVF. Ces résultats vont dans le même sens que ceux observés dans les études INPULSIS de même que dans l'analyse des données groupées de ces 2 études. La CVF est le paramètre d'évaluation utilisé en clinique et reconnu dans la littérature pour effectuer le suivi de l'évolution de la maladie. Par ailleurs, il est reconnu qu'une diminution de la CVF prédite de 10 % ou plus en 12 mois serait un facteur prédicteur de la mortalité. Même s'il y a une discordance entre les deux études INPULSIS concernant la proportion de patients présentant une diminution de 10% ou moins de la CVF, les résultats de l'analyse groupée de ces 2 études sont en faveur du nintedanib, ce qui est rassurant d'autant plus que cette analyse était préspécifiée. Ainsi, les données évaluées sur la CVF montrent que, dans l'ensemble, le nintedanib a un effet positif sur le ralentissement de la progression de la maladie.

**Données sur la survie**
Concernant les paramètres évaluant les décès de toutes causes et les décès de cause respiratoire, le fabricant soutient que ces études n'avaient pas la puissance pour démontrer une différence entre le nintedanib et le placebo sur la mortalité. Il mentionne également que les résultats sont numériquement en faveur du nintedanib même s'il n'y a pas de différence statistique.

Même si les résultats sur la survie sont numériquement en faveur du nintedanib, l'INESSS considère qu'aucun bénéfice à cet égard ne peut lui être attribué car ils ne sont pas statistiquement significatifs. Par ailleurs, l'INESSS a analysé la publication de King qui porte sur la faisabilité d'une étude clinique évaluant la mortalité chez des patients atteints de FPI. Il en ressort que 2 582 sujets suivis sur une période de 5 ans seraient nécessaires pour une telle étude, ce qui s'explique par le taux relativement faible de décès de toutes causes observé chez les patients atteints de FPI de stade léger à modéré. L'INESSS considère qu'un tel essai clinique est difficilement réalisable dans le contexte de cette maladie peu fréquente.

**Données sur la qualité de vie**
Lors de l'évaluation antérieure des études INPULSIS, l'INESSS avait jugé qu'aucune mesure de qualité de vie adéquate n'était disponible afin d'apprécier les bénéfices du nintedanib puisque le questionnaire respiratoire utilisé, le SGRQ, n'est pas validé pour la FPI. Une telle mesure était considérée importante considérant les symptômes de la maladie et les effets indésirables du traitement.

Le fabricant soumet de nouvelles données non publiées sur la dyspnée et la qualité de vie. Cette dernière a été évaluée à l'aide de divers questionnaires dont le [redacted]. Ces données non publiées sont de faible niveau de preuve et la grande majorité des résultats [redacted]. De plus, ces questionnaires ne sont pas suffisamment validés pour cette maladie. Par conséquent, ces données n'apportent pas d'éléments supplémentaires pertinents et ne permettent pas de conclure sur l'effet du nintedanib sur la qualité de vie des patients. Par ailleurs, comme le nintedanib ralentit la progression de la maladie, les patients ressentent peu ou pas d'amélioration de leurs symptômes et la détérioration moins rapide de ces derniers est difficile à

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

démontrer. En conséquence, en raison du contexte particulier de cette condition et considérant qu'il n'y a pas de questionnaire de qualité de vie suffisamment validé pour cette maladie, l'INESSS estime que l'effet bénéfique du nintedanib sur la qualité de vie est difficile à démontrer.

**En somme**, l'INESSS est d'avis que le taux de variation annuel ajusté de la CVF ainsi que la proportion de patients présentant une diminution de 10 % ou moins de la CVF sont deux indicateurs pertinents pour évaluer l'effet du nintedanib sur la progression de la maladie. Malgré qu'il serait souhaitable d'avoir des données démontrant l'effet positif du traitement sur la mortalité et la qualité de vie pour cette maladie très invalidante, force est de constater que ces données sont difficiles à obtenir. En effet, une étude évaluant l'effet du traitement sur la mortalité est difficilement réalisable. Par ailleurs, les patients ressentent peu ou pas d'amélioration de leurs symptômes et aucun questionnaire de qualité de vie n'est suffisamment validé pour la FPI, ce qui rend difficile l'appréciation de l'effet du traitement sur ce paramètre.

**Besoin de santé**

La FPI est une maladie chronique, progressive et fatale qui est caractérisée par une perte irréversible de la fonction pulmonaire. La progression est variable et marquée par des périodes de stabilité et de détérioration rapide qui sont imprévisibles. Les patients ont une dyspnée qui est progressive et une toux habituellement non productive qui peuvent devenir très invalidantes. Les difficultés respiratoires ont un effet important sur la qualité de vie des patients puisqu'elles contribuent à la perte graduelle d'autonomie. À mesure qu'évolue la maladie, les patients peuvent nécessiter le recours à un fauteuil roulant, à l'oxygénothérapie ou à un environnement adapté à leur condition.

Le besoin de santé est important puisqu'aucun médicament indiqué pour le traitement de la FPI n'est actuellement inscrit aux listes des médicaments. Le nintedanib ralentit la progression de la maladie, ce qui pourrait contribuer à combler celui-ci.

**Délibération sur la valeur thérapeutique**

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

**Motifs de la position unanime**

- Toutes les données concernant le taux de variation annuel ajusté de la CVF sont en faveur du nintedanib. Il s'agit du paramètre d'évaluation utilisé en clinique et reconnu dans la littérature pour effectuer le suivi de l'évolution de la maladie.
- Même si les résultats des études INPULSIS sont discordants concernant la proportion de patients présentant une diminution de 10 % ou moins de la CVF, le résultat est en faveur du nintedanib dans l'analyse groupée préspécifiée. Ce paramètre est considéré important puisqu'il s'agit d'une mesure indirecte de l'effet du traitement sur le risque de mortalité.
- Un nombre élevé de patients suivi sur une longue période serait nécessaire pour démontrer l'effet du nintedanib sur la survie. Une telle étude est difficilement réalisable dans le contexte de cette maladie peu fréquente.
- Le nintedanib ralentit la progression de la maladie tout en entrainant des effets indésirables. Les patients ressentent donc peu ou pas d'amélioration de leurs

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

symptômes et aucun questionnaire n'est suffisamment validé pour cette maladie, ce qui rend son effet sur la qualité de vie difficilement mesurable.

- Le besoin de santé est important puisqu'aucun médicament indiqué pour le traitement de la FPI n'est actuellement inscrit aux listes des médicaments. Les personnes atteintes de cette maladie ressentent des symptômes invalidants qui entrainent une perte d'autonomie graduelle. Comme le nintedanib ralentit la progression de la maladie, il pourrait contribuer à combler le besoin de santé.

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

Le prix de vente garanti d'une capsule de 100 mg et de 150 mg de nintedanib est de 27,18 $ et de 54,36 $, respectivement. Le coût de traitement mensuel, à la posologie biquotidienne de 100 mg ou 150 mg, varie donc de 1 631 $ à 3 262 $.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse principale non publiée évalue les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels entre le nintedanib et les meilleurs soins de soutien chez les personnes atteintes de FPI. Une analyse complémentaire comparant le nintedanib à la pirfénidone et à la N-acétylcystéine a été effectuée, mais n'a pas été retenue, puisque la pirfénidone n'est pas inscrite aux listes des médicaments et que la N-acétylcystéine n'a pas d'indication reconnue pour la FPI. L'analyse principale présente les caractéristiques suivantes :

- un modèle de Markov simulant l'évolution de la maladie selon différents états : la diminution ou le maintien de la fonction pulmonaire, avec ou sans exacerbation, ainsi que le décès. Notons que trois analyses ont été effectuées pour documenter les transitions entre les différents états : celle sur la survie globale, celle sur le déclin de la fonction pulmonaire, laquelle génère ultimement un gain en survie globale, et celle sur le temps jusqu'à une première exacerbation. Un avantage est accordé au nintedanib par rapport aux meilleurs soins de soutien pour chacun des éléments analysés;
- un horizon temporel de 10 ans, ce qui constitue un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- des données d'efficacité provenant des études INPULSIS et TOMORROW ainsi que d'une méta-analyse en réseau non publiée. Cette dernière n'a pas été retenue par l'INESSS, car les agents actifs considérés ne constituent pas des comparateurs jugés adéquats. Les bienfaits cliniques observés au-delà de 52 semaines ont été extrapolés;
- des valeurs d'utilité obtenues à l'aide du *EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire 5L* (EQ-5D-5L), utilisé au cours des essais INPULSIS;
- une perspective d'un ministère de la santé incluant les coûts directs tels que ceux des médicaments, de la prise en charge des effets indésirables et des exacerbations, des hospitalisations, des suivis médicaux, des procédures médicales et des soins en fin de vie. De plus, une perspective sociétale, incluant les coûts précédents ainsi que ceux indirects en déplacements, en temps consacré par les aidants naturels aux soins prodigués aux patients et en pertes de productivité de la personne atteinte, a également été considérée.

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

**Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du nintedanib comparativement aux meilleurs soins de soutien chez les personnes atteintes de fibrose pulmonaire idiopathique**

| | | Nintedanib | Meilleurs soins de soutien | Résultat différentiel |
|---|---|---|---|---|
| **Fabricant (HORIZON TEMPOREL DE 10 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)** | | | | |
| Année de vie par patient | | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| QALY par patient | | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Coût total par patient | | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| Ratio coût-efficacité différentiel | | | | [redacted] $/AVG |
| Ratio coût-utilité différentiel | | | | [redacted] $/QALY gagné |
| Analyses de sensibilité | Déterministes | [redacted] $/QALY gagné à [redacted] | | |
| | Probabilistes | La probabilité est de : [redacted] % que le ratio soit inférieur à 100 000 $/QALY gagné. | | |
| **INESSS (HORIZON TEMPOREL DE 7 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)** | | | | |
| Année de vie par patient | | 3,73 | 3,51 | 0,21 |
| QALY par patient | | 2,85 | 2,68 | 0,17 |
| Coût total par patient | | 100 336 $ | 30 766 $ | 69 569 $ |
| Ratio coût-efficacité différentiel | | | | > 324 436 $/AVG[b] |
| Ratio coût-utilité différentiel | | | | > 404 166 $/QALY gagné[b] |
| Analyses de sensibilité | Déterministes | > 401 815 $/QALY gagné[b,c] à 3,3 M$/QALY gagné[d] | | |
| | Probabilistes | La probabilité est de : 0% que le ratio soit inférieur à 100 000 $/QALY gagné. | | |
| Autres indicateurs[b] | | Si réduction de prix du nintedanib de :<br>10 % : > 364 483 $/QALY gagné<br>20 % : > 324 799 $/QALY gagné<br>30 % : > 285 116 $/QALY gagné<br>40 % : > 245 431 $/QALY gagné<br>50 % : > 205 748 $/QALY gagné | | |

AVG : année de vie gagnée; QALY : année de vie pondérée par la qualité

a Stratégie [redacted] que son comparateur.

b Le gain de survie globale est hautement incertain et les ratios différentiels sont potentiellement sous-estimés.

c Les valeurs d'utilité ont été modifiées pour les états avec un pourcentage de la capacité vitale forcée prédite de 40 à 49,9, de 50 à 59,9 et de 60 à 69.9. La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la valeur d'utilité a été appliquée pour chacun d'eux.

d Le gain en survie globale est enlevé, à l'exception de celui généré par déclin moins important de la fonction pulmonaire. Le ratio est le résultat de la mise en relation d'un coût total différentiel de 64 190 $ et d'un QALY différentiel de 0,02.

Dans l'ensemble, ce modèle pharmacoéconomique est d'une qualité méthodologique adéquate. L'INESSS est d'avis que le nintedanib ralentit la détérioration de la maladie comparativement aux meilleurs soins de soutien, ce qui justifie le recours à une analyse coût-utilité. Il s'est toutefois interrogé sur certains éléments clés de l'analyse susceptibles d'affecter significativement l'estimation des ratios différentiels, notamment :

- Gain en survie globale : Les données des études INPULSIS ne démontrent pas que le nintedanib procure un bénéfice sur la survie globale, en raison de différentes limites méthodologiques évoquées précédemment. Le gain considéré dans le modèle est donc grandement incertain. Lorsque celui-ci est enlevé, les ratios augmentent de façon considérable.
- Bénéfice sur les exacerbations : Selon l'analyse groupée des études INPULSIS, aucune différence sur le temps avant la première exacerbation n'a été observée entre 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).

nintedanib et le placebo. Par conséquent, cet avantage n'a pas été considéré dans l'analyse de l'INESSS, ce qui augmente la valeur des ratios.

- Bénéfices cliniques constants : L'INESSS aurait préféré que les données des études INPULSIS soient directement extrapolées au lieu d'appliquer les résultats provenant de la méta-analyse en réseau sur les données d'efficacité des meilleurs soins de soutien. Cette façon de faire implique que les bénéfices à 52 semaines sur le déclin de la fonction pulmonaire demeurent constants pendant tout l'horizon temporel, ce qui n'est pas démontré par des données probantes.
- Horizon temporel : Compte tenu de l'état de santé des patients à ce stade de la maladie et de leur pronostic, l'horizon temporel de 10 ans est jugé long par les experts consultés. Bien qu'un horizon temporel plus court réduise la capacité du modèle à capter l'ensemble des bénéfices cliniques différentiels et des coûts de la comparaison, l'INESSS est d'avis que l'incertitude générée par une extrapolation à plus long terme des données à 52 semaines affecte négativement la confiance envers les résultats qu'il obtient. Considérant ce qui précède, un horizon temporel de 7 ans constitue un compromis acceptable. Les ratios estimés s'en trouvent affectés à la hausse.
- Représentation de la maladie : Il est supposé que les sujets avec un pourcentage de la CVF prédite de 30 à 39,9 décèdent, alors que les experts consultés mentionnent que les patients peuvent décéder avant d'atteindre ces valeurs. Cela constitue une limite de la modélisation et le gain en survie globale, généré par un déclin de la fonction pulmonaire moins important, pourrait être légèrement sous-estimé.
- Valeur d'utilité : La qualité de vie des patients avec un pourcentage de la CVF prédite inférieure à 69,9 serait surestimée selon les experts consultés. Une analyse de sensibilité diminuant ces valeurs d'utilité a été effectuée.
- Arrêt du traitement : L'utilisation du nintedanib est arrêtée au décès ou lorsque le patient a des effets indésirables importants dans l'analyse du fabricant. Or l'indication de paiement proposée stipule que le traitement doit être cessé lorsqu'une baisse de la valeur absolue de la CVF prédite de 10 % ou plus dans les derniers 12 mois est observée. Cet élément a été modifié et cela a pour effet d'augmenter les ratios.

Après avoir enlevé le gain sur les exacerbations, avoir réduit l'horizon temporel à 7 ans et d'avoir opté pour un critère d'arrêt du traitement plus restrictif, le ratio coût-utilité différentiel entre le nintedanib et les meilleurs soins de soutien augmente à plus de 404 166 $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné), ce qui est au-delà des valeurs jugées acceptables. De plus, le gain en survie globale considéré dans le modèle est hautement incertain et le ratio coût-utilité différentiel est potentiellement sous-estimé. Il pourrait atteindre 3,3 M$/QALY gagné lorsque seul le gain en survie globale généré par un moins grand déclin de la fonction pulmonaire est conservé. De fait, les coûts additionnels associés à l'usage du nintedanib (64 189 $) sur un horizon temporel de 7 ans sont substantiels et ses bénéfices sur la CVF se traduisent par des gains minimes en survie globale ajustés par la qualité (0,02 QALY gagné). Toutefois, ce dernier gain peut être sous-estimé en raison des limites associées à la modélisation de la représentation de la maladie. Considérant l'ensemble de ces éléments, le nintedanib ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement de la FPI.

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

Le diagnostic de la FPI est complexe. La confirmation de celui-ci nécessite une tomodensitométrie à haute résolution et, dans certains cas, une biopsie doit être effectuée afin de confirmer la présence de la maladie. Une expertise multidisciplinaire comprenant notamment l'avis de pneumologues et de radiologistes spécialisés dans le diagnostic de cette maladie est nécessaire afin de s'assurer de l'exactitude du diagnostic.

La FPI entraîne un lourd fardeau pour la personne qui en est atteinte et pour son entourage. Au fil de l'évolution de la maladie, les patients ressentent des symptômes de plus en plus invalidants, ils deviennent moins autonomes et ont de plus en plus de difficulté à effectuer leurs activités quotidiennes. Ces limitations ont des répercussions majeures sur leur qualité de vie. À mesure qu'évolue la maladie, les patients peuvent nécessiter un fauteuil roulant, de l'oxygénothérapie et un environnement adapté à leur condition, ce qui a également des répercussions importantes pour les aidants naturels.

**Analyse d'impact budgétaire**

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire qui privilégie une approche épidémiologique. Dans cette analyse, il est supposé que :

- La prévalence de la FPI diagnostiquée est estimée à 0,014 % et 0,072 % pour les personnes de 18 ans à 64 ans et pour celles de 65 ans ou plus, respectivement.
- De ces personnes, [redacted] % et [redacted] % seraient assurées par le régime public d'assurance médicaments selon qu'elles aient de 18 ans à 64 ans ou 65 ans ou plus, respectivement.
- La proportion de personnes atteintes de FPI traitées avec la pirfénidone serait de [redacted] %, [redacted] % et de [redacted] % au cours des trois prochaines années sans l'inscription du nintedanib. Notons que le remboursement de la pirfénidone est autorisé par le biais de la mesure du patient d'exception.
- Le pourcentage de patients traités augmenterait à [redacted] %, [redacted] % et de [redacted] % au cours des 3 premières années suivant l'inscription du nintedanib.
- Les parts de marché du nintedanib seraient de [redacted] %.
- La dose moyenne journalière de nintedanib serait de [redacted] 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).

**Impact budgétaire de l'inscription d'Ofev[MC] à la *Liste des médicaments* pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique**

| Scénario | | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|---|---|---|---|---|---|
| **IMPACT BRUT** | | | | | |
| Fabricant[a] | RAMQ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| | Nombre de personnes | [redacted] | [redacted] | [redacted] | n.d. |
| INESSS[b] | RAMQ | 2 367 668 $ | 3 417 292 $ | 4 372 727 $ | 10 157 687 $ |
| | Nombre de personnes | 132 | 191 | 245 | 350[c] |
| **IMPACT NET** | | | | | |
| Fabricant[a, d] | RAMQ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| | Analyses de sensibilité | Pour 3 ans, coûts les plus faibles | | | [redacted] $ |
| | | Pour 3 ans, coûts les plus élevés | | | [redacted] $ |
| INESSS[a] | RAMQ[e] | 2 406 839 $ | 3 473 828 $ | 4 445 070 $ | 10 325 737 $ |
| | RAMQ[d] | - 89 578 $ | - 229 437 $ | - 340 783 $ | - 659 799 $ |
| | Analyses de sensibilité[e] | Pour 3 ans, coûts les plus faibles[f] | | | 8 651 927 $ |
| | | Pour 3 ans, coûts les plus élevés[g] | | | 11 714 611 $ |

a Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse qu'une proportion de patients poursuivraient leur traitement d'une année à l'autre.
d La mesure du patient d'exception est considérée dans le calcul.
e La mesure du patient d'exception n'est pas considérée dans le calcul.
f Une augmentation plus modérée du nombre de patients traités pour la fibrose pulmonaire idiopathique est considérée. Dans le cas où la mesure du patient d'exception est considérée, des économies de 606 054 $ seraient observées sur 3 ans.
g Une augmentation du nombre de nouveaux patients de 25 % a été supposée à la suite de l'inscription du nintedanib, ce qui correspond à l'expansion maximale du marché selon les experts. Dans le cas où la mesure du patient d'exception est considérée, des coûts supplémentaires de 729 075 $ seraient observés sur 3 ans.
n.d. Non disponible

L'INESSS a modifié plusieurs hypothèses associées à l'analyse d'impact budgétaire, notamment :

- Nouveaux patients : leur nombre repose sur les statistiques de facturation de la RAMQ du nintedanib et de la pirfénidone, dont le remboursement a été autorisé par le biais de la mesure du patient d'exception, pour la période allant du 1er janvier 2014 au 30 septembre 2016. Il a été estimé que la proportion de nouveaux patients pour une année donnée représenterait environ 40 % du nombre total des personnes.
- Parts de marché : À la suite de l'inscription du nintedanib, il a été supposé que les nouveaux patients seraient désormais traités avec celui-ci. Ceux qui sont actuellement traités avec le nintedanib ou la pirfénidone continueraient à prendre ces traitements.
- Cessation du traitement : Sur la base des données de facturation de la RAMQ, il a été estimé qu'environ 30 % des personnes assurées abandonneraient leur traitement chaque année.

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 10,3 M$ pourraient être observés à la suite de l'inscription du nintedanib à la section des médicaments d'exception pour les trois premières années. Des analyses de sensibilité variant le nombre de patients traités pour la FPI ou le nombre de nouveaux patients qui recevront le nintedanib ont

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

été effectuées, puisque l'impact budgétaire net varie grandement selon les valeurs retenues. Toutefois, il convient de mentionner que la majorité des patients atteints de FPI reçoivent actuellement le nintedanib ou la pirfénidone dont le coût est assumé par la RAMQ par le biais de la mesure du patient d'exception. Ainsi, si cette mesure était prise en considération, des petites économies de l'ordre de 660 000 $ pourraient être observées, puisque le nintedanib est un peu moins coûteux que la pirfénidone. Toutefois, advenant une expansion du marché associée à cette inscription, des coûts supplémentaires d'environ 729 000 $ pourraient être observés.

**Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de ne pas inscrire le nintedanib aux listes des médicaments pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique.

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

**Motifs de la position unanime**

- Le nintedanib ralentit la progression de la maladie par son effet sur la CVF et ce paramètre est celui utilisé en pratique clinique pour suivre l'évolution de la maladie.
- Même s'il est souhaitable d'avoir des données sur la mortalité et la qualité de vie pour cette maladie très invalidante, ces données sont difficiles à obtenir.
- Le nintedanib pourrait combler le besoin de santé puisqu'il ralentit la progression de la maladie et qu'aucun médicament indiqué pour cette condition n'est actuellement inscrit aux listes des médicaments.
- Comparativement aux meilleurs soins de soutien, le ratio coût-utilité différentiel estimé à plus de 404 166 $/QALY gagné est jugé très élevé. Le gain en survie globale considéré dans le modèle est incertain et le ratio coût-utilité différentiel est potentiellement sous-estimé. Il pourrait atteindre 3,3 M$/QALY gagné lorsque seul le gain en survie globale généré par un moins grand déclin de la fonction pulmonaire est conservé.
- Il s'agit d'un médicament très coûteux et son usage engendrerait des coûts additionnels sur le budget de la RAMQ de l'ordre de 10,3 M$ pour ses trois premières années d'inscription.

## PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES


- **Hopkins RB, Burke N, Fell C, et coll.** Epidemiology and survival of idiopathic pulmonary fibrosis from national data in Canada. Eur Respir J 2016;48(1):187-95.
- **King TE, Albera C, Bradford WZ, et coll.** All-cause mortality rate in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Implications for the design and execution of clinical trials. Am J Respir Crit Care Med 2014;189(7):825-31.
- **Richeldi L, Costabel U, Selman M, et coll.** Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic fibrosis. N Engl J Med 2011;365(12):1079-87.
- **Richeldi L, du Bois R, Raghu G, et coll.** Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2014;370(22):2071-82.



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

- **Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, et coll**. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS trials. Resp Med 2016:113:74-9

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

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

## SIMILAC[MC] ALIMENTUM[MC] OMEGA-3 & OMEGA-6 – Formule nutritive

**DÉCEMBRE 2016**

**Marque de commerce :** Similac Alimentum Omega-3 & Omega-6
**Dénomination commune :** Formule nutritive – hydrolysat de caséine (nourrissons et enfants)
**Fabricant :** Abbott
**Forme :** Poudre orale pédiatrique
**Format :** 400 g

### Avis de refus d'inscription à la Liste du RGAM

#### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Similac[MC] Alimentum[MC] Omega-3 & Omega-6 à la *Liste des médicaments* du régime général.

# Évaluation

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Similac[MC] Alimentum[MC] Omega-3 & Omega-6 est une formule nutritive complète sous forme de poudre hypoallergénique à base d'hydrolysat de caséine, sans lactose, enrichie en fer, en acide docosahexaénoïque (DHA) et en acide arachidonique (ARA). Elle est conçue pour répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons ayant des allergies liées aux protéines intactes du lait de vache ou de soya, ou des symptômes de coliques causés par une allergie ou une sensibilité aux protéines du lait de vache ou de soya. Présentement, d'autres formules nutritives à base d'hydrolysat de caséine destinées aux nourrissons, prêtes à servir ou en poudre orale à reconstituer, sont inscrites à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* du régime général, en l'occurrence Alimentum[MC], Nutramigen A+[MC] et Pregestimil A+[MC]. Notons qu'une autre formule nutritive à base d'hydrolysat de caséine (Nutramigen A+[MC] LGG[MC]) fait l'objet d'une recommandation dans les présents travaux. Il s'agit de la première évaluation de Similac[MC] Alimentum[MC] Omega-3 & Omega-6 par l'INESSS.

#### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Similac[MC] Alimentum[MC] Omega-3 & Omega-6 est jugé équivalent sur le plan nutritionnel et énergétique aux formules nutritives à base d'hydrolysat de caséine déjà inscrites sur la *Liste des médicaments*. En plus de présenter les mêmes avantages nutritionnels que celles-ci, il contient des acides gras polyinsaturés à longue chaîne, soit le DHA (un oméga 3) et l'ARA (un oméga 6). Rappelons que l'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique des formules nutritives à base d'hydrolysat de caséine pour la prise en charge des allergies liées aux protéines du lait de vache.

En ce qui concerne l'ajout de l'ADH et de l'AAR aux formules nutritives, l'INESSS ne lui a pas reconnu de bénéfice clinique lors de l'évaluation de Neocate[MC] DHA et ARA (INESSS 2012). En effet, les recommandations sur la nutrition du nourrisson né à terme et en santé de Santé Canada (2014) stipule que : « Les données entourant les bénéfices de l'ajout de DHA et d'ARA

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 préparations destinées aux nourrissons nés à terme et en santé demeurent non concluantes ». De même, la Food and Drug Administration (FDA) souligne qu'il n'y a actuellement aucun rapport disponible, provenant d'études cliniques publiées, qui traite des potentiels effets bénéfiques de l'ADH et de l'AAR à long terme.

Étant donné que d'autres formules nutritives à base d'hydrolysat de caséine semblables à Similac^MC Alimentum^MC Omega-3 & Omega-6 sont inscrites sur la *Liste des médicaments*, ce produit ne comble pas un besoin de santé particulier. Cependant, il offre un choix supplémentaire aux familles des nourrissons concernés.

À la lumière de ce qui précède, l'INESSS estime que Similac^MC Alimentum^MC Omega-3 & Omega-6 satisfait au critère de la valeur thérapeutique, mais aucun bénéfice clinique lié à l'ajout de l'ADH et de l'AAR n'est accordé.

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

Le prix de vente garanti d'un format de 400 g de Similac^MC Alimentum^MC Omega-3 & Omega-6 est de 15,25 $. Son coût pour un apport de 500 kcal est de 3,69 $. Il est plus élevé que celui de Nutramigen A+^MC (3,64 $) et il est moindre que celui de Pregestimil A+^MC (3,90 $). À titre informatif, il est moins élevé que celui de Nutramigen A+^MC LGG^MC (6,24 $).

Du point de vue pharmacoéconomique, sur la base d'une équivalence sur le plan nutritionnel et énergétique entre Similac^MC Alimentum^MC Omega-3 & Omega-6, Nutramigen A+^MC et Pregestimil A+^MC, l'INESSS a effectué une analyse de minimisation des coûts. Ces deux dernières formules nutritives sont jugées comme les comparateurs pertinents puisqu'elles sont à base d'hydrolysat de caséine et se présentent sous forme de poudre orale. Il résulte de l'analyse que, pour un apport de 500 kcal, le coût de Similac^MC Alimentum^MC Omega-3 & Omega-6 est plus élevé que le coût moyen pondéré de ses comparateurs (3,64 $), lequel a été calculé à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1er avril 2015 au 31 mars 2016. Ainsi, il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

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

#### CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS À LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont d'avis de ne pas inscrire Similac^MC Alimentum^MC Omega-3 & Omega-6 à la *Liste des médicaments* du régime général. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- La valeur thérapeutique des formules nutritives à base d'hydrolysat de caséine a déjà été reconnue par l'INESSS.
- Les données actuellement disponibles ne permettent pas de reconnaître un bénéfice clinique additionnel à l'ajout de DHA et d'ARA aux formules nutritives.

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

- Similac[MC] Alimentum[MC] Omega-3 & Omega-6, qui est jugé équivalent sur le plan nutritionnel et énergétique à Nutramigen A+[MC] et Pregestimil A+[MC], a un coût supérieur au coût moyen pondéré de ceux-ci.

**PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**


- **Food and Drug Administration (FDA).** What is the evidence that addition of DHA and ARA to infant formulas is beneficial? [En ligne, page consultée le 12 juillet 2016] : http://www.fda.gov/food/foodborneillnesscontaminants/peopleatrisk/ucm108079.htm#16 (consulté le 12 juillet 2016).
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Neocate avec DHA et ARA - Formule nutritive. Québec, Qc : INESSS;2012. Disponible à : www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2012/Neocate_avec_DHA_et_ARA_2012_10_10_jours_CAV.pdf
- **Santé Canada.** Société canadienne de pédiatrie, Diététistes du Canada et Comité canadien pour l'allaitement (2014). La nutrition du nourrisson né à terme et en santé : Recommandations pour l'enfant âgé de 6 à 24 mois. [En ligne Page consultée le 10 mai 2016] :http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/infant-nourisson/recom/recom-6-24-months-6-24-mois-fra.php#a1


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


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

## STRENSIQ[MC] – Hypophosphatasie

**DÉCEMBRE 2016**

**Marque de commerce :** Strensiq
**Dénomination commune :** Asfotase alfa
**Fabricant :** Alexion
**Forme :** Solution injectable sous-cutanée
**Teneurs :** 40 mg/ml (0,45 ml, 0,7 ml et 1 ml) et 100 mg/ml (0,8 ml)

### Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments

#### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Strensiq[MC] sur les listes des médicaments.

# Évaluation

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'asfotase alfa est une glycoprotéine recombinante humaine qui correspond à une copie modifiée de phosphatase alcaline humaine non tissu-spécifique, enzyme qui joue un rôle essentiel notamment dans la formation et le maintien des os en bonne santé. L'asfotase alfa est indiquée pour le « traitement enzymatique substitutif chez des patients ayant reçu un diagnostic confirmé d'hypophosphatasie survenue pendant l'enfance ». Il s'agit du premier médicament pour traiter spécifiquement cette maladie. Santé Canada a cependant émis un avis de conformité avec conditions en raison des données cliniques prometteuses; des données additionnelles sont attendues pour confirmer ses bienfaits. La présente évaluation découle de l'opportunité que l'INESSS a offerte au fabricant de soumettre une demande de révision à la suite du refus d'inscrire Strensiq[MC] sur les listes des médicaments.

#### BREF HISTORIQUE

Juin 2016 Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

#### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

**Contexte de la maladie**

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

En raison de la multiplicité des mutations génétiques en cause, la maladie présente une variabilité clinique très importante allant de la forme létale à la naissance, sans minéralisation

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

osseuse, à la chute prématurée des dents sans atteinte osseuse. On en distingue six formes en fonction de l'âge d'apparition des symptômes menant au diagnostic. Généralement, plus les manifestations de la maladie surviennent tôt, plus la morbidité et le taux de mortalité sont importants. Les différentes formes d'hypophosphatasie sont les suivantes :

- La forme prénatale bénigne se manifeste par des symptômes osseux dans la période prénatale, mais son évolution est particulièrement favorable.
- La forme périnatale se caractérise par une quasi absence d'os. La survie est rare.
- La forme infantile apparaît avant l'âge de 6 mois. Elle provoque notamment du rachitisme, une hypotonie et un retard de croissance, souvent accompagnés d'hypercalcémie, de néphrocalcinose, d'épilepsie et de craniosynostose. Selon Whyte (2013), le risque de mortalité est élevé en présence de complications respiratoires. Environ 50 % des patients meurent d'une insuffisance respiratoire et d'une infection provoquée par l'altération de la fonction respiratoire à la suite d'une déformation de la cage thoracique qui peut comprimer les poumons.
- La forme juvénile survient dans la petite enfance ou l'adolescence. Elle est caractérisée notamment par de l'ostéomalacie, des malformations squelettiques, une petite taille et des troubles de la démarche.
- Les deux formes adultes, dont l'une se manifeste notamment par des fractures de stress, des douleurs au niveau des cuisses, une chondrocalcinose ou une ostéoarthropathie et l'autre par la chute prématurée des dents définitives sans autre atteinte osseuse (forme odontologique).

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

**Analyse des données**

Lors de l'évaluation antérieure, basée principalement sur les publications de Whyte (2012 et janvier 2016), l'INESSS n'a pas reconnu la valeur thérapeutique de l'asfotase alfa pour le traitement de l'hypophosphatasie de formes périnatale, infantile ou juvénile, particulièrement pour les motifs suivants :

- Les publications analysées étaient de faible niveau de preuve et concernaient peu d'enfants.
- Les bénéfices qui y étaient rapportés semblaient prometteurs. Toutefois, des données additionnelles étaient requises pour mieux documenter l'efficacité et l'innocuité de l'asfotase alfa pour le traitement des différentes formes d'hypophosphatasie diagnostiquées durant l'enfance, entre autres, sur l'état fonctionnel, le maintien de l'efficacité, la qualité de vie et la survie.

Dans les présents travaux, parmi la documentation soumise, l'INESSS a retenu la publication de Whyte (juin 2016) aux fins de l'appréciation de la valeur thérapeutique de l'asfotase alfa. De plus, les publications de Whyte (2012 et janvier 2016), considérées lors de la première évaluation, ont été réexaminées.

La publication de Whyte (juin 2016) rapporte des résultats d'un essai de phase II d'une durée de 6 mois et de sa prolongation d'une durée de 60 mois. Il s'agit d'une étude ouverte qui vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'asfotase alfa comme traitement de l'hypophosphatasie, tout en incluant un groupe contrôle de témoins historiques provenant d'une base de données sur

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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'évolution naturelle de la maladie. La population traitée était constituée de 13 enfants, âgés de 6 ans à 12 ans, atteints des formes infantile ou juvénile de la maladie et dont la croissance n'était pas terminée au moment de l'inclusion. Après une répartition aléatoire, ils ont reçu l'asfotase alfa par injection sous-cutanée 3 fois par semaine à la dose de 2 mg/kg ou de 3 mg/kg. Parmi ces enfants, 12 ont participé à la phase de prolongation pendant laquelle la dose administrée a été de 6 mg/kg/semaine au-delà de la semaine 6. Le groupe des témoins était constitué de 16 enfants atteints d'hypophosphatasie ayant reçu des soins de soutien et dont l'âge et les caractéristiques cliniques ressemblaient à ceux des enfants traités. Le paramètre d'évaluation principal était l'amélioration radiographique du squelette à la semaine 24 par rapport à l'état initial, à l'aide de l'échelle de 7 points *Radiographic Global Impression of Change* (RGI-C). Les résultats indiquent que les enfants ayant reçu l'asfotase alfa ont eu une amélioration à la semaine 24 des signes radiologiques du rachitisme induit par l'hypophosphatasie, par rapport à aucun changement chez les témoins historiques. Notons qu'aucun sujet traité n'a obtenu une disparition complète ou quasi complète des manifestations squelettiques à 60 mois.

Cette étude observationnelle prospective est jugée de faible qualité méthodologique. La nature du devis, le faible nombre de participants et la comparaison des résultats du groupe traité avec ceux d'une cohorte historique en sont les limites principales. La mise en perspective des résultats obtenus avec ou sans la prise d'asfotase alfa ne permet pas une évaluation dénuée de biais de l'ampleur de l'effet du traitement. Les conclusions qui en découlent sont donc empreintes d'incertitude. Bien que l'état de santé des enfants traités avec l'asfotase alfa semble s'être amélioré, l'INESSS estime que les faiblesses méthodologiques de l'étude sont trop importantes pour pouvoir démontrer clairement les bénéfices cliniques de ce traitement lorsqu'il est commencé entre l'âge de 5 ans et 12 ans chez des enfants atteints d'hypophosphatasie de formes infantile ou juvénile.

L'INESSS déplore que l'évaluation de l'efficacité de l'asfotase alfa repose principalement sur des paramètres d'évaluation radiologique. Il aurait été souhaitable que des paramètres cliniques significatifs soient évalués chez cette clientèle plus âgée qui a probablement dépassé le stade critique de morbidité et de mortalité. Une évaluation des répercussions du traitement sur la qualité de vie des patients, ainsi que sur les fractures pouvant résulter de la fragilité squelettique, permettrait de mieux apprécier les bénéfices cliniques de l'asfotase alfa chez cette population.

Par ailleurs, l'INESSS s'est questionné sur les paramètres d'évaluation à considérer chez de jeunes enfants atteints d'une forme plus grave de la maladie comme la forme périnatale ou infantile. En effet, plus les manifestations de la maladie surviennent tôt, plus la morbidité et le taux de mortalité sont importants. Puisque le risque de mortalité est plus élevé en présence de complications respiratoires chez ces jeunes patients, des données concernant l'effet de l'asfotase alfa sur l'évolution de la fonction pulmonaire et sur le besoin d'une ventilation assistée sont des paramètres d'efficacité jugés très importants. Dans ce contexte, l'INESSS a réexaminé les publications de Whyte (2012 et janvier 2016) qui portent spécifiquement sur des jeunes enfants atteints d'hypophosphatasie de formes périnatale ou infantile.

La publication de Whyte (2012) fait état des résultats de l'étude ENB-002-08 et de certains résultats relatifs aux 24 premières semaines de sa prolongation pour un total de 48 semaines. Cette étude a été menée auprès de 11 enfants, âgés de 3 ans ou moins, présentant une

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

atteinte osseuse grave ou extrêmement grave fréquemment associée à des facteurs de morbidité (retard de croissance avec ou sans nutrition entérale, détérioration de la fonction pulmonaire avec ou sans assistance respiratoire, atteinte significative de la motricité globale, néphrocalcinose, etc.). Quant à la publication de Whyte (janvier 2016), elle rapporte les conséquences d'un traitement avec l'asfotase alfa sur la mortalité de nouveau-nés et d'enfants atteints d'hypophosphatasie grave, dont les symptômes sont apparus avant l'âge de 6 mois. Elle regroupe la population de l'étude ENB-002-08 et celle de l'étude ENB-010-10 (n = 28).

Les résultats les plus pertinents de ces publications chez des enfants dont la maladie est associée à une morbidité et un risque de mortalité importants sont les suivants :

- Après 48 semaines de traitement avec l'asfotase alfa, 6 enfants de l'étude de Whyte (2012) sur 9 pouvaient respirer à l'air ambiant sans assistance respiratoire, comparativement à 1 sur 11 initialement.
- Après 36 mois de traitement, 9 patients traités jusqu'à la semaine 48 de l'étude de Whyte (2012) étaient toujours vivants (abrégé de Bishop 2015 sur la prolongation de l'étude ENB-002-08).
- Les proportions d'enfants traités de l'étude de Whyte (janvier 2016), toujours vivants à l'âge de 1 an et 5 ans, étaient respectivement de 95 % et 84 %.
- Parmi les 21 enfants traités dans l'étude de Whyte (janvier 2016) sous assistance respiratoire initialement, 12 enfants n'ont plus eu besoin d'assistance respiratoire après un suivi médian de 2,7 années.

Ces résultats tendent à montrer une évolution favorable de la fonction respiratoire avec l'utilisation de l'asfotase alfa chez de jeunes enfants atteints d'hypophosphatasie de formes périnatale ou infantile présentant une morbidité très importante. En outre, plusieurs enfants à risque élevé de mortalité en raison notamment d'une fonction respiratoire gravement altérée ont survécu.

Rappelons que ces études ont été jugées de faible niveau de preuve en raison de la nature de leur devis et de diverses faiblesses méthodologiques. Bien que les bienfaits observés soient empreints d'incertitude, il ne demeure pas moins que l'effet clinique qu'ils procurent est très positif chez les enfants gravement atteints qui participaient à ces études. L'INESSS est particulièrement sensible aux bénéfices observés chez cette population très fragile qui présente fréquemment une insuffisance respiratoire à la suite d'une déformation de la cage thoracique et dont le pronostic vital est sombre. C'est pourquoi il estime que l'ampleur des effets cliniques positifs précités est satisfaisante pour appuyer la valeur thérapeutique de l'asfotase alfa chez des enfants plus gravement atteints dont la maladie entraîne un lourd fardeau de morbidité et de mortalité.

Concernant l'innocuité, lors de sa première évaluation, l'INESSS estimait que des données additionnelles étaient nécessaires pour mieux apprécier le profil d'innocuité de l'asfotase alfa et les risques qui en sont tributaires. Compte tenu du faible nombre d'enfants qui ont participé aux études sur l'asfotase alfa, l'INESSS est toujours du même avis. Il est particulièrement intéressé par la survenue des effets indésirables graves, tels que les infections graves, la détresse respiratoire, la surdité de transmission et la craniosynostose. En outre, il subsiste de l'incertitude sur le développement d'anticorps à long terme et leur conséquence sur l'efficacité du traitement, ainsi que sur le risque potentiel de calcifications extrasquelettiques.

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

Finalement, d'autres interrogations demeurent sans réponse, notamment les suivantes :

- l'efficacité du médicament en présence des formes juvénile ou adulte;
- le maintien à très long terme des bénéfices de l'asfotase alfa si l'on tient compte de la chronicité de la maladie et du besoin ou non de poursuivre le traitement durant toute la vie;
- les ajustements de la posologie du médicament en fonction de l'évolution de la maladie ou de l'âge d'apparition des premiers symptômes et de leur intensité;
- les critères cliniques sur lesquels s'appuyer pour conclure à une réponse satisfaisante;
- les conséquences du traitement sur la qualité de vie et la survie.

**Besoin de santé**

La mortalité et la morbidité peuvent être importantes chez les enfants qui souffrent d'hypophosphatasie, particulièrement en présence des formes périnatale et infantile. Son traitement se résume au soulagement des symptômes, à des mesures de soutien ou à des soins palliatifs et à certaines interventions chirurgicales. Un médicament pouvant prévenir ou retarder la progression des complications de l'hypophosphatasie en ciblant sa cause sous-jacente comblerait un besoin de santé majeur. L'asfotase alfa représente actuellement le seul traitement susceptible de modifier le cours de la maladie. Cependant, plusieurs questions demeurent sans réponse relativement aux bienfaits de l'asfotase alfa, si bien qu'il est difficile à ce stade-ci de déterminer dans quelle mesure ce médicament comblerait le besoin de santé des enfants et des adolescents qui en sont atteints.

**Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'asfotase alfa satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement enzymatique de substitution de l'hypophosphatasie, et ce, seulement dans le cas des formes périnatale ou infantile évolutives.

**Motifs de la position unanime**

- Les faiblesses méthodologiques de l'étude portant sur des enfants atteints des formes infantile ou juvénile sont trop importantes pour pouvoir démontrer clairement les bénéfices cliniques de ce traitement. De plus, l'évaluation de l'efficacité de l'asfotase alfa a principalement reposé sur des paramètres radiologiques, alors que des paramètres cliniques devraient être privilégiés chez cette population.
- Des données concernant l'effet de l'asfotase alfa sur l'évolution de la fonction pulmonaire et sur le besoin d'une ventilation assistée sont des paramètres cliniques d'efficacité jugés très importants chez de jeunes enfants plus gravement atteints de la maladie de forme périnatale ou infantile puisque le risque de mortalité est plus élevé en présence de complications respiratoires.
- Deux études de faible niveau de preuve tendent à montrer une évolution favorable de la fonction respiratoire chez de jeunes enfants atteints des formes périnatale ou infantile et présentant un très important fardeau de morbidité et de mortalité. La proportion de ces enfants, toujours vivante à l'âge de 1 an et 5 ans, est importante.
- Des incertitudes subsistent, entre autres, quant à l'efficacité de l'asfotase alfa en présence des formes juvénile et adulte et au besoin ou non d'administrer l'asfotase alfa durant toute la vie.
- Des préoccupations perdurent quant à l'innocuité de l'asfotase alfa.
- L'INESSS est particulièrement sensible aux bienfaits observés chez de jeunes

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

enfants atteints des formes périnatale ou infantile de la maladie qui présente une insuffisance respiratoire à la suite d'une déformation de la cage thoracique et dont le pronostic vital est sombre.

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

Se présentant sous deux concentrations, soit de 40 mg/ml pour les formats de 0,45 ml, 0,7 ml et 1 ml, et de 100 mg/ml pour le format de 0,8 ml, le prix de vente garanti par fiole est respectivement de 1 836 $, 2 856 $, 4 080 $ et 8 160 $. Selon un régime posologique de 2 mg/kg trois fois par semaine, le coût pour 28 jours de traitement est de 22 032 $ et de 48 960 $ pour un enfant de 5 kg et de 20 kg, respectivement. Il convient de noter si la dose totale hebdomadaire de 6 mg/kg est administrée selon une fréquence plus élevée, soit six fois par semaine, le coût de traitement s'élève à 44 064 $ et à 68 544 $ pour un enfant de 5 kg et de 20 kg, respectivement. Ceci s'explique par l'augmentation des pertes en médicaments.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une étude coût-conséquences non publiée. Elle a pour objectif d'évaluer les résultats différentiels en termes d'années de vie pondérées par la qualité (QALY) et de coûts entre l'asfotase alfa et les meilleurs soins de soutien, lorsqu'administrés chez des patients atteints d'hypophosphatasie et dont les premiers symptômes sont survenus avant l'âge de 6 mois. Les conclusions de cette analyse ne sont toutefois pas retenues. Parmi les principales raisons, notons :

- Bien que certains des enfants traités avec l'asfotase alfa aient vu leur fonction respiratoire ou leur survie améliorées, l'INESSS n'est pas en mesure d'apprécier l'ampleur de ces conséquences. Ainsi, l'intégration de ces paramètres d'efficacité dans le modèle est source d'une trop grande incertitude.
- L'évolution de l'hypophosphatasie est notamment simulée selon 4 états de santé qui se basent sur le résultat obtenu au TM6M. Or, ce dernier ne permet pas de refléter adéquatement la symptomatologie caractéristique de cette maladie et ses conséquences cliniques, par exemple la douleur, les fractures ou autres complications invalidantes, et ce, en raison de l'absence de corrélations significatives établies entre les résultats de ce test et la symptomatologie. Ainsi, il est estimé que le modèle ne représente pas adéquatement l'évolution de la maladie.

Sur cette base, l'INESSS est d'avis que le coût d'un traitement avec l'asfotase alfa est très élevé, mais il ne peut conclure que celui-ci est contrebalancé par des bénéfices cliniques incrémentaux comparativement aux meilleurs soins de soutien. Par conséquent, il n'est pas en mesure de statuer sur l'efficience de l'asfotase alfa comme traitement enzymatique de substitution chez les enfants atteints des formes périnatale ou infantile pour lesquels la valeur thérapeutique a été reconnue.

#### 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)

**Considérations éthiques générales à propos de maladies rares**

Les expressions «maladies rares» ou «maladies orphelines» se sont imposées pour désigner des maladies rares avec un fardeau important de morbidité et de mortalité. Ce n'est pas la rareté en soi qui justifie une approche particulière de ces maladies, mais les conséquences de la rareté dans le traitement d'une maladie grave.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 principe selon lequel la gravité d'une condition justifie un accès privilégié aux ressources disponibles sous-tend les recommandations de l'INESSS. Cela est en cohérence avec l'objectif d'« un accès raisonnable et équitable aux médicaments requis par l'état de santé » formulé à l'article 2 de la Loi sur l'assurance médicaments.

Il est impératif de compenser les désavantages liés au fait de souffrir d'une maladie rare. Si on faisait abstraction des désavantages supplémentaires liés au fait de souffrir d'une maladie qui est non seulement grave mais également rare, on ne pourrait parler d'un accès équitable. Évaluer les dossiers de maladies avec les mêmes barèmes pour juger de l'acceptabilité du prix proposé pourrait être considéré comme juste si la justice exigeait simplement l'égalité, mais ne serait certainement pas équitable.

L'équité exige la prise en compte de la réalité financière. Les investissements nécessaires au développement des molécules traitant les maladies rares seront amortis sur un nombre très limité de malades. Cette donnée constitue un élément devant être pris en compte dans la détermination de la justesse du prix. Néanmoins, on doit également prendre en compte le fait que de nombreux pays, dont les États-Unis, le Japon et l'Allemagne, ont adopté des mesures fiscales et réglementaires afin de motiver les investissements dans le développement des médicaments pour les maladies rares. Le jugement sur la justesse du prix ne peut ignorer ce fait.

Dans ses formes les plus sévères, comme la forme périnatale ou infantile, l'hypophosphatasie est une maladie mortelle ou avec un fardeau de morbidité très lourd. La survie de ces enfants peut exiger une assistance respiratoire. De plus, on assiste à une cascade dramatique : développement squelettique problématique, fractures récurrentes, multiplication des interventions chirurgicales. Du point de vue des valeurs partagées par les Québécois, l'accès à un médicament pouvant améliorer la survie ou réduire le fardeau de cette maladie, particulièrement chez les jeunes enfants, constitue une priorité. Cela dit, les questions de la qualité de la preuve et du caractère raisonnable du coût demeurent.

Des devoirs éthiques particuliers sont liés au fait que ce médicament bénéficie d'une homologation conditionnelle à la poursuite des essais cliniques. Ce type d'homologation permet l'accès à des médicaments prometteurs avant qu'on dispose des données normalement exigées. Ce fait et les risques associés à ce processus d'exception doivent être communiqués aux parents pour que le consentement puisse être qualifié d'éclairé. Le risque de ne pas identifier des effets indésirables rares et graves lorsqu'un essai est réalisé sur un petit nombre de patients exige également une attention spéciale pour assurer un consentement éclairé et un suivi particulier en matière d'effets secondaires.

**Analyse d'impact budgétaire**

Pour l'évaluation de l'impact budgétaire du remboursement de l'asfotase alfa chez les patients atteints d'hypophosphatasie et dont les premiers symptômes sont survenus pendant l'enfance, le fabricant a soumis une analyse réalisée à l'aide de données épidémiologiques. Ces données portent sur trois cohortes de patients, définies selon le groupe d'âge : moins de 1 an, 1 à 17 ans et 18 ans ou plus. Dans cette analyse, il est supposé que :

- L'incidence de l'hypophosphatasie au Québec est estimée à 1 cas par 100 000 naissances vivantes pour chacune des trois cohortes.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 nombre de nouveaux cas traités pour chacune des cohortes dépend du taux de diagnostic de l'hypophosphatasie et du taux de traitement par l'asfotase alfa, lesquels varient en fonction du groupe d'âge et de l'année du diagnostic.
- Il n'y aurait, à l'heure actuelle, [redacted] d'hypophosphatasie résidant au Québec. Par conséquent, les cas considérés dans l'analyse ne sont que des [redacted].
- Le taux d'adhésion au traitement est de [redacted] %.
- Le poids moyen est de [redacted] kg chez les patients âgés de moins de 1 an, [redacted] kg pour ceux âgés de 1 à 17 ans et [redacted] kg pour ceux âgés de 18 ans ou plus.

**Impact budgétaire de l'inscription de Strensiq[MC] sur la *Liste des médicaments* pour le traitement de l'hypophosphatasie**

| | | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|---|---|---|---|---|---|
| **IMPACT BRUT[a]** | | | | | |
| Fabricant | RAMQ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| | Nombre de personnes | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| INESSS | RAMQ | 0 | 0 | 229 133 $ | 229 133 $ |
| | Nombre de personnes | 0 | 0 | 1 | 1 |
| **IMPACT NET** | | | | | |
| Fabricant[a] | RAMQ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| | Analyses de sensibilité | Pour 3 ans, coûts les plus faibles | | | [redacted] $ |
| | | Pour 3 ans, coûts les plus élevés | | | [redacted] $ |
| INESSS[b] | RAMQ | 0 | 0 | 229 756 $ | 229 756 $ |
| | Analyses de sensibilité | Pour 3 ans, coûts les plus faibles[c] | | | 0 $ |
| | | Pour 3 ans, coûts les plus élevés[d] | | | 458 889 $ |

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c L'hypothèse prévoit qu'aucun patient n'est atteint de la maladie au cours des années couvertes par l'analyse.
d Le produit est administré à raison de 1 mg/kg 6 fois par semaine.

Selon l'INESSS, certaines des hypothèses émises par le fabricant ne sont pas adéquates. Ainsi, il a procédé aux modifications suivantes :

- Le nombre de patients atteints d'hypophosphatasie est jugé trop élevé. Ceci s'explique par le fait qu'il n'y aurait aucun cas recensé au Québec. De plus, puisque la valeur thérapeutique est reconnue pour le traitement des enfants atteints des formes périnatale ou infantile de la maladie, seuls les cas incidents chez la cohorte de moins de 6 mois sont retenus. L'hypothèse est à l'effet que ce nombre de cas correspond à celui de la cohorte de moins de 1 an selon le scénario du fabricant.
- Les pertes engendrées par l'administration du produit à raison de 2 mg/kg 3 fois par semaine chez un patient pesant 5 kg sont considérées.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 229 756 $ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les 3 premières années suivant l'inscription de l'asfotase alfa, et ce pour 1 patient.

À la lumière des considérations présentées précédemment, l'INESSS juge que dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'asfotase alfa ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable compte tenu du prix soumis par le fabricant.

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

**Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de ne pas inscrire Strensiq[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement enzymatique substitutif de l'hypophosphatasie de formes périnatale ou infantile.

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

**Motifs de la position unanime**

- Deux études de faible niveau de preuve tendent à montrer une évolution favorable de la fonction respiratoire chez de jeunes enfants atteints des formes périnatale ou infantile et présentant un très important fardeau de morbidité et de mortalité. La proportion de ces enfants, toujours vivante à l'âge de 1 an et 5 ans, est importante.
- L'INESSS est particulièrement sensible aux bienfaits observés chez cette population très fragile qui présente une insuffisance respiratoire à la suite d'une déformation de la cage thoracique et dont le pronostic vital est sombre.
- Le coût d'un traitement avec l'asfotase alfa est très élevé. Il l'est davantage lorsque la fréquence d'administration augmente en raison des pertes en médicaments plus importantes.
- Notamment en raison de l'incertitude entourant l'ampleur de ses bénéfices cliniques, l'efficience de l'asfotase alfa comparativement aux meilleurs soins de soutien ne peut être évaluée.
- Son inscription pour le traitement des formes périnatale ou infantile conduirait à un impact budgétaire net pour la RAMQ d'environ 229 000 $ sur 3 ans, et ce pour 1 patient.
- L'INESSS juge que dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'asfotase alfa ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable compte tenu du prix soumis par le fabricant.

**PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**


- **Bishop N, Simmons JH, Lutz R, et coll.** Hypophosphatasia : Gross motor function and height improvement in infants and young children treated with asfotase alfa for up to 3 years. Horm Res Paediatr 2014;82(S1):29.
- **Whyte MP.** Chapter 22 - Hypophosphatasia. Dans : Thakker RV, Whyte MP, Eisman JA, Igarashi T, réd. Genetics of bone biology and skeletal disease. San Diego, CA : Academic Press;2013:337-60.
- **Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, et coll.** Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. N Engl J Med 2012;366(10):904-13.
- **Whyte MP, Madson KL, Phillips D, et coll.** Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. JCI Insight juin 2016;1(9):e85971. (https://insight.jci.org/articles/view/85971)
- **Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, et coll.** Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia. J Clin Endocrinol Metab jan 2016;101(1):334-42.


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


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

## 4 AVIS AVEC CONDITIONS

## PRAXBIND[MC] – Antidote du dabigatran

**DÉCEMBRE 2016**

**Marque de commerce :** Praxbind
**Dénomination commune :** Idarucizumab
**Fabricant :** Bo. Ing.
**Forme :** Solution injectable intraveineuse
**Teneur :** 50 mg/ml (50 ml)

### Avis d'inscription à la Liste Établissements – Médicament d'exception – Avec conditions

**RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Praxbind[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour la neutralisation de l'effet anticoagulant du dabigatran, si la condition suivante est respectée et selon l'indication reconnue pour le paiement proposée.

**Condition**

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre le coût de Praxbind[MC] acceptable.

**Indication reconnue pour le paiement**

- chez les patients traités par le dabigatran lorsqu'une neutralisation spécifique rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran est nécessaire :
  - en cas de chirurgie ou d'intervention d'urgence ne pouvant pas être reportée de plus de 8 heures;
    ou
  - en présence d'hémorragie majeure non maîtrisée ou qui menace le pronostic vital.

# Évaluation

**DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

L'idarucizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé qui se lie spécifiquement au dabigatran, un anticoagulant oral inhibant la thrombine. L'affinité de liaison de l'idarucizumab pour le dabigatran est environ 300 fois supérieure à celle du dabigatran pour la thrombine, ce qui permet la neutralisation de l'effet anticoagulant de ce dernier. L'idarucizumab est indiqué « chez les patients adultes traités par Pradaxa[MC] (dabigatran etexilate) lorsqu'une neutralisation spécifique rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran est nécessaire en cas de chirurgie ou d'intervention d'urgence ou en présence d'hémorragie non maîtrisée ou menaçant le pronostic vital ». Santé Canada a cependant émis un avis de conformité avec conditions en raison des données cliniques prometteuses; des données additionnelles sont attendues pour confirmer ses

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

bienfaits. Il n'existe aucun autre antidote spécifique au dabigatran. En cas d'hémorragie potentiellement mortelle ou d'intervention chirurgicale d'urgence, la prise en charge symptomatique des patients repose actuellement sur des protocoles incluant du charbon activé, des transfusions sanguines, l'administration d'agents hémostatiques tels des concentrés de facteurs de coagulation et l'hémodialyse. Il s'agit de la première évaluation de ce médicament par l'INESSS.

**VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

L'appréciation de la valeur thérapeutique est principalement soutenue par les résultats préliminaires de l'essai de phase III RE-VERSE AD (Pollack 2015), ainsi que ceux des essais de phase I (Glund mai 2015, août 2015 et juin 2016).

L'étude RE-VERSE AD est une étude de cohorte prospective de phase III, multicentrique, non comparative et sans insu réalisée chez des patients anticoagulés avec le dabigatran. Cette étude a pour but de déterminer l'innocuité d'une dose de 5 g d'idarucizumab et sa capacité à renverser l'effet anticoagulant du dabigatran chez des patients présentant des saignements majeurs non maîtrisés ou mettant la vie en danger (groupe A) ou des patients nécessitant une chirurgie ou une intervention d'urgence ne pouvant pas être retardée de plus de 8 heures (groupe B). Pour être déterminé comme un saignement majeur, celui-ci devait satisfaire au moins une des conditions suivantes : un saignement symptomatique dans un organe critique (par exemple rétropéritonéal, péricardique, intraoculaire, intracrânien), une baisse d'hémoglobine supérieure ou égale à 2 g/dl ou un besoin d'une transfusion de 2 culots érythrocytaires ou plus. Tous les patients ont reçu deux perfusions intraveineuses de 2,5 g d'idarucizumab, administrées à 15 minutes d'intervalle. Le paramètre d'évaluation principal est le pourcentage de neutralisation maximale de l'effet anticoagulant du dabigatran, mesuré par le temps de thrombine diluée (TTd) ou le temps d'écarine (TE), dans les 4 heures suivant la fin de la seconde perfusion. Cette valeur est calculée selon une formule préétablie; une valeur de 100 % ou plus est interprétée comme une neutralisation complète de l'effet anticoagulant du dabigatran. Les résultats de l'analyse intermédiaire portant sur 90 patients sont présentés au tableau suivant.

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

**Principaux résultats d'efficacité de l'analyse intermédiaire de l'étude RE-VERSE AD (Pollack 2015)**

| Paramètre d'évaluation | Groupe A (n = 51) | Groupe B (n = 39) |
|---|---|---|
| **OBJECTIF PRINCIPAL** | | |
| Neutralisation de l'effet anticoagulant mesuré au moyen du TTd[a] | 100 % (IC95 % : 100 à 100) (n = 40) | 100 % (IC95 % : 100 à 100) (n = 28) |
| Neutralisation de l'effet anticoagulant mesuré au moyen du TTEE[a] | 100 % (IC95 % : 100 à 100) (n = 47) | 100 % (IC95 % : 100 à 100) (n = 34) |
| **OBJECTIF SECONDAIRE** | | |
| Normalisation du TTd[b] | 98 % (n = 40) | 93 % (n = 28) |
| Normalisation du TE[b] | 89 % (n = 47) | 88 % (n = 34) |
| Temps médian de retour à l'hémostase | 11,4 heures (n = 35) | s.o. |
| Hémostase normale périopératoire | s.o. | 92 % (n = 36) |
| Mortalité | 17,6 % (n = 9/51) | 23,1 % (n = 9/39) |

TTd : Temps de thrombine diluée; TE : Tempsd'écarine; s.o. : sans objet

a Pourcentage de neutralisation maximale de l'effet anticoagulant du dabigatran mesurée par le TTd ou le TE, dans les 4 heures suivant la fin de la seconde perfusion

b Proportion de patients avec une normalisation du TTd ou du TE, dans les 4 heures suivant la fin de la seconde perfusion.

Les éléments clés de cette analyse sont les suivants :

- Le niveau de preuve de cette étude est faible et les données disponibles portent sur un petit nombre de patients (n = 90). Une étude à répartition aléatoire et contrôlée aurait été préférable à cette étude de séries de cas non comparative.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées et la population à l'étude est représentative de celle qui serait rencontrée dans les urgences québécoises. Près de 85 % des patients sont d'origine caucasienne, l'âge moyen est d'environ 76 ans et la clairance de la créatinine moyenne est de 58 ml/min.
- La majorité des patients reçoivent 110 mg de dabigatran en raison d'une fibrillation auriculaire et le temps moyen depuis la dernière dose de cet anticoagulant est de 15,4 heures.
- Les patients du groupe A présentaient une hémorragie intracrânienne (n = 18), une hémorragie gastro-intestinale (n = 20), des saignements liés à un trauma (n = 9) et des saignements d'autres causes (n = 11).
- Les types de chirurgie requise pour les patients du groupe B sont variés et incluaient entre autres une chirurgie pour fractures osseuses, pour la cholécystite aigüe et pour l'appendicite.
- Il n'y avait aucune restriction à l'égard de l'utilisation d'autres mesures pour favoriser l'hémostase. Près de 65 % des patients du groupe A et 44 % du groupe B ont reçu au moins un produit sanguin, ce qui constitue un facteur confondant.

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

- L'objectif principal est déterminé au moyen du TTd et du TE, des paramètres intermédiaires qui ne permettent pas d'apprécier les issues cliniques d'une neutralisation de l'effet anticoagulant du dabigatran par l'antidote. De plus, ces tests de coagulation ne sont actuellement pas disponibles dans les hôpitaux québécois.
- L'idarucizumab a été administré avant l'obtention des résultats de laboratoire sur les facteurs de la coagulation. Puisque les valeurs de départ de TTd et de TE étaient dans les limites de la normale chez respectivement 22 patients et 9 patients, ceci laisse supposer que l'idarucizumab pourrait être administré en pratique clinique chez des patients ne nécessitant pas ce traitement.
- Les résultats du temps médian pour obtenir une hémostase normale chez les sujets du groupe A sont difficilement interprétables. En effet, il existe une imprécision sur la façon dont ils sont déterminés. De plus, cette valeur n'a pu être évaluée chez environ le quart des sujets du groupe A, vu l'inaccessibilité du site de saignement.
- L'évaluation de l'atteinte d'une hémostase normale chez les patients du groupe B n'est pas basée sur des critères définis et elle est déterminée subjectivement par le chirurgien.
- Le nombre de décès dans l'étude est important. Le devis de l'étude ne permet pas de déterminer le rôle de l'idarucizumab sur la mortalité.

Bien que les résultats présentement disponibles soient basés sur un échantillon partiel de l'étude RE-VERSE AD et que les résultats finaux soient attendus, ceux-ci montrent que l'idarucizumab neutralise complètement l'effet anticoagulant du dabigatran dans les 4 heures suivant la fin de la perfusion chez les patients présentant une hémorragie incontrôlable ou en attente d'une procédure invasive urgente.

En ce qui concerne l'innocuité du produit, celle-ci est jugée acceptable. L'hypokaliémie, le délirium, la constipation, la fièvre et la pneumonie ont été rapportés chez 5 % ou plus des patients traités avec l'idarucizumab. Des événements thrombotiques ont été rapportés chez 5 patients dans les jours suivant l'administration de l'idarucizumab, probablement en lien avec l'arrêt du dabigatran puisqu'aucun de ces patients ne recevait de traitement antithrombotique au moment des événements. Parmi les autres effets indésirables graves rapportés, mentionnons une hémorragie gastro-intestinale, une infection de plaie post-opératoire, un œdème pulmonaire et une insuffisance ventriculaire droite. Ces effets sont associés à l'aggravation d'un trouble sous-jacent.

Afin d'appuyer les résultats de l'essai RE-VERSE AD, des données de pharmacocinétique, de de pharmacodynamie et d'innocuité tirées de trois études de phase I (Glund) ont été analysées. Ces études à répartition aléatoire et contrôlées par placebo confirment les éléments suivants :

- Lorsqu'administré sans dabigatran, l'idarucizumab n'affecte pas les paramètres de coagulation, ni la génération de thrombine endogène.
- L'idarucizumab renverse rapidement et de façon dose-dépendante l'effet anticoagulant du dabigatran chez des jeunes sujets sains, chez des sujets sains plus âgés (65 ans à 85 ans), de même que chez des individus avec une insuffisance rénale légère à modérée.
- L'idarucizumab réduit immédiatement les concentrations sériques libres de dabigatran à un niveau non détectable et entraîne un retour à la normale des paramètres de coagulation, notamment le TTd et le TE.
- Les résultats de ces études supportent l'emploi d'une dose de 5 g d'idarucizumab.
- La survenue d'effets indésirables est similaire entre les sujets recevant l'idarucizumab et le placebo, et ce, à des doses supérieures à celle 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).

- L'antidote a été bien toléré, ne causant pas d'effets indésirables graves comme des événements thrombotiques.

**Besoin de santé**
Malgré le fait que le dabigatran soit reconnu pour provoquer moins de saignements graves que la warfarine, des saignements sévères pouvant mettre la vie en danger peuvent survenir. Les traitements actuellement administrés en cas d'hémorragie avec ce type d'anticoagulant oral incluent parfois l'administration de facteurs de coagulation du complexe prothrombique. Cependant, leur efficacité n'est pas clairement démontrée dans le prise en charge des hémorragies sous dabigatran.

Alors qu'il est possible de renverser l'effet anticoagulant de la warfarine avec la vitamine K, aucun antidote n'était jusqu'à présent disponible pour supprimer l'effet du dabigatran en cas d'hémorragie potentiellement mortelle ou chez les patients nécessitant une intervention chirurgicale urgente. L'absence d'un antidote avait par ailleurs été soulignée à titre de désavantage important comparativement à la warfarine dans le guide d'usage optimal du dabigatran publié par l'INESSS (2012). L'idarucizumab, en tant que premier antidote spécifique du dabigatran à être commercialisé, comblerait un besoin de santé important. La décision de recourir à l'antidote devrait cependant être individualisée et prendre en compte différents facteurs, parmi lesquels figurent le lieu et la taille du site hémorragique, la sévérité des saignements, le risque de saignements d'une chirurgie urgente, le risque thromboembolique du patient, sa fonction rénale et le moment de la dernière prise de dabigatran.

**Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription reconnaissent unanimement la valeur thérapeutique de l'idarucizumab chez les patients traités par le dabigatran lorsqu'une neutralisation spécifique rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran est nécessaire en cas de chirurgie ou d'intervention d'urgence ou en présence d'hémorragie majeure non maîtrisée ou menaçant le pronostic vital.

**Motifs de la position unanime**
- Les résultats de l'analyse intermédiaire de l'étude RE-VERSE AD, jumelés aux résultats provenant des études de phase I, montrent que l'idarucizumab renverse rapidement l'effet anticoagulant du dabigatran, tel qu'observé au moyen du TTd et du TE.
- L'absence de groupe comparateur dans l'étude RE-VERSE AD, de même que l'absence de paramètre d'évaluation primaire sur des issues de morbidité ou de mortalité sont toutefois déplorés.
- Le profil d'innocuité de l'antidote au dabigatran est acceptable. Des événements thrombotiques ont été rapportés dans les jours suivant l'administration de l'idarucizumab, probablement en lien avec l'arrêt du dabigatran.
- L'idarucizumab, en tant que premier antidote spécifique au dabigatran, pourrait contribuer à combler un besoin de santé considéré important.

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

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

Le prix de vente garanti d'une boîte contenant deux flacons de 2,5 g d'idarucizumab est de 3 750 $. Ce prix correspond au coût d'une dose de 5 g administrée en deux perfusions consécutives de 2,5 g ou en bolus.

Du point de vue pharmacoéconomique, deux analyses non publiées ont été soumises par le fabricant. Elles ont pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité différentiel de l'idarucizumab en ajout aux soins actuels comparativement à ceux-ci, pour la neutralisation rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran en présence d'hémorragie majeure non maîtrisée ou menaçant le pronostic vital, ou en situation de chirurgie ou d'intervention d'urgence. Entre autres, ces analyses :

- s'appuient sur une comparaison indirecte de données de mortalité associées à trois types distincts de saignements (intracrâniens, gastro-intestinaux, autres saignements) des études d'Halbritter (2013) et de RE-VERSE AD;
- reposent sur une comparaison indirecte des issues cliniques de saignements majeurs des études d'Healey (2012) et de RE-VERSE AD;
- estiment l'incidence d'autres issues d'intérêt (états d'invalidité, risque de complications thromboemboliques) à partir des études d'Halbritter (2013), de Majeed (2013) et d'autres sources publiées.

Le devis des analyses soumises est adéquat pour évaluer l'efficience de l'idarucizumab dans le contexte québécois, mais l'INESSS estime que l'interprétation des résultats pharmacoéconomiques qui en découlent est hasardeuse. De fait, ces analyses reposent sur plusieurs hypothèses, notamment sur les bénéfices accordés à l'idarucizumab au regard de la mortalité et des conséquences cliniques découlant de la diminution de saignements majeurs. Ces hypothèses, centrales à l'analyse pharmacoéconomique, sont hautement incertaines compte tenu qu'elles sont étayées à partir de plusieurs sources différentes provenant de la littérature. Pour cette raison, les analyses et leurs conclusions ne sont pas retenues.

L'INESSS estime toutefois plausible que les soins actuels puissent évoluer si l'idarucizumab venait à être inscrit. Il est probable que l'utilisation de certains produits sanguins très coûteux visant à remplacer les composantes de la coagulation comme des complexes prothrombiques humains serait réduite chez certains patients. Précisons néanmoins que ce changement de pratique n'a pas fait l'objet de publication et que son effet sur les coûts incrémentaux moyens est difficilement quantifiable.

**En conclusion**, en raison des données disponibles et de la trop grande incertitude rattachée à la comparaison indirecte effectuée par le fabricant, l'INESSS n'est pas en mesure d'évaluer adéquatement l'efficience de l'idarucizumab dans le contexte québécois. De surcroît, considérant que le coût de son administration est élevé, l'INESSS est d'avis qu'il 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)

Le risque de saignements majeurs associés à l'usage d'anticoagulants, tel que le risque de saignements intracrâniens, est une préoccupation importante lors de la prise en charge de patients nécessitant une anticoagulothérapie. Ces saignements peuvent être mortels 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).

risquent d'entraîner des conséquences graves, comme des invalidités. De plus, ces conséquences ont des répercussions sur les ressources de santé déployées et sur les hospitalisations.

**Analyse d'impact budgétaire**

Le fabricant a soumis une analyse d'impact budgétaire basée sur des données épidémiologiques. Dans cette analyse, il est supposé que :

- environ 2 % de l'ensemble de la population du Québec seraient atteints de fibrillation auriculaire et approximativement [redacted] % seraient traités au moyen d'un anticoagulant. De ces personnes, [redacted] % recevraient actuellement le dabigatran. Cette dernière proportion [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % au cours des 3 prochaines années, correspondant à [redacted] personnes traitées;
- de ces personnes, environ [redacted] % seraient admises dans un établissement de santé en raison d'un événement hémorragique non maîtrisé ou menaçant le pronostic vital et [redacted] % en raison d'une chirurgie ou d'une intervention d'urgence;
- avec l'inscription de l'idarucizumab, [redacted] ses parts de marché au cours des trois prochaines années.

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

**Impact budgétaire de l'inscription de Praxbind[MC] à la *Liste des médicaments – Établissements* pour la neutralisation de l'effet anticoagulant du dabigatran**

| Scénario | | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|---|---|---|---|---|---|
| **IMPACT BRUT** | | | | | |
| Fabricant[a] | Établissements | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| | Nombre de doses[b] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| INESSS[c] | Établissements | 1 764 427 $ | 2 142 241 $ | 2 520 271 $ | 6 426 939 $ |
| | Nombre de doses[b] | 471 | 571 | 672 | 1 714 |
| **IMPACT NET** | | | | | |
| Fabricant[a] | Établissements | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| | Analyses de sensibilité | Pour 3 ans, coûts les plus faibles | | | [redacted] $ |
| | | Pour 3 ans, coûts les plus élevés | | | [redacted] $ |
| INESSS[c] | Établissements | 1 764 427 $ | 2 142 241 $ | 2 520 271 $ | 6 426 939 $ |
| | RAMQ[d] | -134 482 $ | -271 774 $ | -410 700 $ | -816 956 $ |
| | Total | 1 629 945 $ | 1 870 467 $ | 2 109 571 $ | 5 609 983 $ |
| | Analyses de sensibilité et autres scénarios[e] | Pour 3 ans, coûts les plus faibles[f] | | | 1 834 181 $ |
| | | Pour 3 ans, coûts les plus élevés[g] | | | 7 216 717 $ |
| | | Pour 3 ans, coûts selon un prix plus faible de l'idarucizumab[h] | | | [redacted] $ |

a Les estimations incluent le coût d'acquisition en médicament de l'idarucizumab et le coût des ressources actuellement utilisées (standard de soins) pour la neutralisation de l'effet anticoagulant du dabigatran.
b Nombre de doses de 5 g administrées
c Les estimations incluent le coût d'acquisition en médicament de l'idarucizumab.
d Les estimations incluent les effets de l'inscription de l'idarucizumab sur la répartition des parts de marché du marché des anticoagulants oraux (dabigatran, apixaban et rivaroxaban). Elles incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Ces économies sont le résultat d'une différence importante au niveau du coût des services professionnels entre les différents anticoagulants oraux occasionné par l'usage de piluliers.
e Les estimations regroupent l'impact budgétaire sur le budget de la RAMQ et celui des établissements de santé.
f Les estimations considèrent que les parts de marché du dabigatran ne seront pas affectées par l'inscription de l'idarucizumab, ainsi qu'un usage moins fréquent de ce dernier lors d'événements hémorragiques non maîtrisés menaçant le pronostic vital ou lors de chirurgies ou d'interventions d'urgence.
g Les estimations considèrent un usage plus fréquent de ce dernier lors d'événements hémorragiques non maîtrisés menaçant le pronostic vital ou lors de chirurgies ou d'interventions d'urgence.
h Les estimations considèrent un prix plus faible de [redacted] $ pour une boîte contenant 2 flacons de 2,5 g d'idarucizumab. Ce prix correspond à celui précédemment payé par certains établissements de santé.

La majorité des hypothèses émises par le fabricant sont jugées plausibles par l'INESSS. Toutefois, de nouvelles prévisions sont réalisées en effectuant les modifications suivantes :

- Un nombre plus important de patients traités par le dabigatran est estimé à partir des données de facturation de la RAMQ pour la période du 30 juin 2012 au 1er juillet 2016.
- L'idarucizumab peut seulement être administré chez les personnes traitées par le dabigatran qui présentent de la fibrillation auriculaire non valvulaire.
- Une croissance du marché des anticoagulants oraux beaucoup plus importante.
- Une [redacted] moins importante des parts de marché pour le dabigatran dans le scénario de référence.

Notons que l'analyse d'impact budgétaire réalisée par l'INESSS tient compte à la fois de l'impact budgétaire en établissements de l'inscription de l'idarucizumab et de l'effet du maintien des parts de marché du dabigatran sur le marché des anticoagulants oraux du budget de la

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

RAMQ. Celle-ci ne tient toutefois pas compte des pertes potentielles en médicament (flacons périmés après 24 mois) dans certains établissements de santé, ainsi que l'administration de deux doses de 5 g d'idarucizumab sur un horizon de 24 heures pour une faible proportion de patients nécessitant un prolongement de la neutralisation de l'effet anticoagulant du dabigatran.

Selon les modifications et analyses effectuées par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 6,4 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements pour les trois premières années suivant l'inscription de l'idarucizumab. Son inscription entraînerait aussi des économies d'environ 820 000 $ sur le budget de la RAMQ en raison de son effet sur le marché du dabigatran.

Notons qu'il est probable que ces coûts additionnels soient répartis différemment à travers les trois années de l'analyse selon le nombre de doses d'idarucizumab administrées estimées. En effet, il est possible que plusieurs établissements de santé se procurent dès la première année cet antidote en prévision de leurs besoins pour l'année en cours et celle à venir.

**Considérations particulières**
Bien que l'INESSS soit sensible aux conséquences d'un saignement majeur non maîtrisé ou menaçant le pronostic vital, le fardeau économique engendré par l'inscription de l'association idarucizumab n'est pas acceptable. L'INESSS est d'avis que dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'idarucizumab comme antidote du dabigratran ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable compte tenu du prix soumis par le fabricant. Il serait donc nécessaire que ce dernier participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique.

**Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis qu'il est raisonnable d'inscrire Praxbind[MC] sur la *Liste des médicaments - Établissements* en tant qu'antidote pour la neutralisation de l'effet anticoagulant du dabigatran si la condition suivante est respectée.

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

- Une dose de 5 g de cet antidote est très coûteuse (3 750 $); à titre informatif, le prix payé par certains établissements de santé qui en ont déjà fait l'acquisition est [redacted] $).
- L'impossibilité d'évaluer l'efficience de l'idarucizumab par rapport aux soins actuels dans le contexte québécois en raison de l'absence de données cliniques comparatives.
- Un impact budgétaire net important estimé à 5,6 M$ sur trois ans; celui-ci pouvant varier de 1,8 M$ à 7,2 M$.
- Des pertes potentielles d'idarucizumab dans certains établissements de santé associeés aux flacons périmés.
- Des coûts doublés pour certains patients nécessitant l'administration de deux doses de 5 g d'idarucizumab sur un horizon de 24 heures.

De plus, seule une indication reconnue comprenant des mesures strictes d'utilisation s'avère un choix raisonnable et responsable, et cela dans le but d'assurer à l'ensemble

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

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

**Motifs de la position unanime**

- Les résultats des études cliniques montrent que l'idarucizumab renverse rapidement l'effet anticoagulant du dabigatran.
- Le profil d'innocuité de l'antidote est acceptable.
- L'idarucizumab, en tant que premier antidote spécifique au dabigatran, pourrait contribuer à combler un besoin de santé considéré important.
- Le coût d'une dose de 5 g d'idarucizumab est élevé.
- Bien que l'utilisation de l'idarucizumab pourrait réduire l'usage de certains produits sanguins, l'absence de données cliniques comparatives rend impossible l'évaluation adéquate de l'efficience de l'idarucizumab.
- L'impact budgétaire net sur le budget des établissements de santé est élevé et incertain.
- Seule une mesure d'atténuation du fardeau économique permettrait de rendre son coût acceptable en fonction de l'ensemble des critères prévus à la Loi.

## PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES


- **Glund, S, Stangier J, Schmohl M, et coll.** Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. Lancet 2015;386(9994):680-90.
- **Glund S, Moschetti V, Norris S, et coll.** A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. Thromb Haemost 2015;113(5):943-51.
- **Glund S, Stangier J, van Ryn J, et coll.** Effect of age and renal function on idarucizumab pharmacokinetics and idarucizumab-mediated reversal of dabigatran anticoagulant activity in a randomized, double-blind, crossover phase Ib study. Clin Pharmacokinet. [En ligne. Page publiée le 16 juin 2016].
- **Halbritter K, Beyer-Westendorf J, Nowotny J, et coll.** Hospitalization for vitamin-K-antagonist-related bleeding: treatment patterns and outcome. J Thromb Haemost 2013;11(4):651-9.
- **Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et coll.** Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. Circulation 2012;126(3):343-8.
- **Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, et coll.** Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. Circulation 2013;128(21):2325-32.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Guide d'usage optimal – Rapport explicatif : Anticoagulothérapie par le dabigatran (Pradax[MC]) dans la fibrillation auriculaire. Rapport rédigé par Sylvie Bouchard, Nicole Daoust et Nicole Déry. ETMIS 2012;8(2):1-67.
- **Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et coll.** Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N Engl J Med 2015;373(6):511-20.


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


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

# 5 ÉVALUATION DE MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX

## KEYTRUDA[MC] – Cancer du poumon non à petites cellules

### DÉCEMBRE 2016

**Marque de commerce :** Keytruda
**Dénomination commune :** Pembrolizumab
**Fabricant :** Merck
**Forme :** Poudre pour perfusion intraveineuse
**Teneur :** 50 mg

## Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue à la Liste Établissements – Médicament d'exception

### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Keytruda[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade localement avancé ou métastatique.

**À l'intention du public**

Keytruda[MC], une immunothérapie ciblant le récepteur PD-1, est utilisé pour traiter le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé ou métastatique. Il s'agit d'un type de cancer fréquent, grave et qui progresse rapidement. Sans traitement, les patients atteints de cette maladie vivent rarement plus de cinq ans. Malheureusement, à ce stade de la maladie, il n'existe aucun traitement pour guérir ce type de cancer. Keytruda[MC], comme les autres traitements offerts, vise à ralentir ou arrêter la progression de la maladie ou à améliorer le confort des patients.

Keytruda[MC] est donné aux patients dont le cancer a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie. Actuellement, à ce stade de la maladie, les patients reçoivent principalement Taxotere[MC], Tarceva[MC], ou Alimta[MC] selon le type de cellules qui composent leur tumeur.

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de Keytruda[MC] à ce stade de la maladie repose principalement sur une étude de bonne qualité. Chez les personnes atteintes d'un CPNPC avancé ou métastatique dont les cellules tumorales expriment le marqueur PD-L1 à au moins 1 %, les résultats démontrent que Keytruda[MC] prolonge la vie des patients d'environ 2 mois comparativement à Taxotere[MC]. Chez le sous-groupe de patients dont la tumeur exprime au moins 50 % de PD-L1, Keytruda[MC] prolonge la vie de près de 8 mois comparativement à Taxotere[MC]. Cela signifie que certains patients pourraient voir leur vie prolonger de moins de 8 mois et d'autres, de plus de 8 mois car il s'agit d'une valeur médiane. De plus, Keytruda[MC] est moins toxique que Taxotere[MC]. Il pourrait même améliorer la qualité de vie des patients. Keytruda[MC] représenterait une option additionnelle de traitement et viendrait combler un besoin de santé jugé important à ce stade de la maladie.

Le coût du traitement avec Keytruda[MC] est très élevé. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est aussi très élevé lorsqu'il est comparé à Taxotere[MC]. Par ailleurs, l'INESSS estime que pour les 3 prochaines années, Keytruda[MC] entrainerait des dépenses additionnelles d'environ 183,8 millions de dollars pour les établissements de santé. L'impact budgétaire important s'explique notamment par le nombre élevé de personnes atteintes d'un

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

CPNPC au Québec admissibles à ce traitement coûteux. De plus, des coûts additionnels de 1,1 millions de dollars sur trois ans sont prévus afin d'effectuer le test qui mesure le niveau de PD-L1 chez les patients.

Bien que cette maladie ne puisse pas être guérie à ce stade, l'INESSS est conscient de l'importance pour les patients et leurs proches de prolonger la vie et de conserver une bonne qualité de vie, le plus longtemps possible. Malheureusement, dans un contexte de ressources limitées, il doit émettre des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable afin de permettre d'aider le plus de personnes dans l'ensemble du système de santé. Puisque le fardeau économique que l'ajout d'une indication reconnue à Keytruda[MC] imposerait aux établissements de santé met en péril la pérennité du système de soins, l'INESSS recommande au ministre de ne pas l'ajouter à la liste des médicaments des hôpitaux. Il est peu probable qu'une mesure d'atténuation du fardeau économique de la part du fabricant puisse garantir un accès équitable et raisonnable, tout en assurant la pérennité du système de santé.

# Évaluation

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

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal, humanisé et sélectif, conçu pour bloquer l'interaction entre le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) et ses ligands (PD-L1 et 2) produits par les cellules tumorales. La liaison des ligands au récepteur PD-1 limite l'activité et la surveillance immunologique des lymphocytes T dans les tissus périphériques. En inhibant cette liaison, le pembrolizumab permet l'activation des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral et réactive l'immunité anti-tumorale.

Santé Canada a émis un avis de conformité conditionnel pour le pembrolizumab, dans l'attente des résultats d'études permettant notamment d'attester son bienfait clinique, pour l'indication suivante : « pour le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique avec une tumeur exprimant le PD-L1 (tel que déterminé par un test validé), qui a progressé durant ou après une chimiothérapie à base de platine. Chez les patients présentant des aberrations génomiques tumorales du gène EGFR ou ALK, une progression de leur maladie doit être constatée au cours d'un traitement autorisé pour ces aberrations ». À la monographie de produit, il est indiqué que l'expression positive du PD-L1 doit être définie par un pourcentage de cellules tumorales supérieur ou égal à 50 %. Actuellement, le pembrolizumab est inscrit à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du mélanome, selon certaines conditions.

Il s'agit de la première évaluation de Keytruda[MC] pour le traitement du CPNPC au stade localement avancé ou métastatique par l'INESSS. Le fabricant demande que l'expression

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

positive du PD-L1 soit définie par un pourcentage de cellules tumorales supérieur ou égal à 1 %. L'INESSS a procédé à cette évaluation dans les meilleurs délais dans le but de permettre au ministère de la Santé et des Services sociaux de s'arrimer au processus de négociation de l'Alliance pancanadienne pharmaceutique.

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### Contexte de la maladie

Le cancer du poumon est une maladie fréquente et grave. Il représente le deuxième type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes et chez les hommes, ainsi que la première cause de décès par cancer au Québec. En 2016, il est estimé qu'environ 8 600 nouveaux cas de cancer du poumon seraient diagnostiqués et les décès des suites de cette maladie seraient estimés à 6 500 personnes. Plus spécifiquement, le CPNPC représente environ 85 % des cas de cancers du poumon et environ 25 % et 75 % de ceux-ci sont de type histologique épidermoïde et non épidermoïde, respectivement. La majorité des patients atteints d'un CPNPC à un stade localement avancé ou métastatique ne sont pas admissibles à la chirurgie et leur pronostic est sombre (1 % à 7 % de survie à 5 ans). Le traitement de première intention, à visée palliative, est personnalisé en fonction de l'analyse histologique de la tumeur et de la présence de mutations oncogéniques. Le géfitinib (Iressa[MC]) et l'afatinib (Giotrif[MC]) peuvent être administrés si la tumeur présente une mutation activatrice de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), tandis que le crizotinib (Xalkori[MC]) constitue une option chez les personnes dont la tumeur présente un réarrangement du gène ALK (kinase des lymphomes anaplasiques). Les mutations EGFR et ALK sont présentes chez environ 10 % et 2 % des patients atteints d'un CPNPC au Québec, respectivement. En l'absence de telles mutations, le traitement initial consiste en l'association d'une platine (cisplatine ou carboplatine) au pemetrexed (Alimta[MC]), à la gemcitabine (Gemzar[MC] et versions génériques), au paclitaxel (Taxol[MC] et versions génériques) ou à la vinorelbine (Navelbine[MC] et versions génériques). Il est à noter que le pemetrexed peut être utilisé uniquement en présence d'une tumeur non épidermoïde. Certains patients peuvent recevoir un traitement d'entretien avec le pemetrexed à la suite du traitement de première intention. À la progression de la maladie, les options thérapeutiques disponibles sont le docetaxel (Taxotere[MC] et version générique) ou l'erlotinib (Tarceva[MC] et version générique), que la tumeur soit de type épidermoïde ou non épidermoïde. Le pemetrexed (Alimta[MC]) constitue également une option de traitement en deuxième intention chez les patients qui ne l'ont pas reçu initialement.

### Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études KEYNOTE-010 (Herbst 2015) et KEYNOTE-001 (Garon 2015) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude KEYNOTE-010 est un essai de phase II/III, à répartition aléatoire, multicentrique et sans insu qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de deux doses de pembrolizumab à celles du docetaxel. Elle a été réalisée chez 1 034 adultes atteints d'un CPNPC épidermoïde ou non épidermoïde, au stade localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après l'administration d'au moins une chimiothérapie à base de sels de platine. Les sujets dont la tumeur présentait une mutation de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK devaient également avoir reçu une thérapie à base d'un inhibiteur des tyrosines kinases (ITK) avant l'administration d'un des traitements à l'étude. Les sujets présentaient un niveau d'expression tumorale de PD-L1 supérieur ou égal à 1 % (≥ 1 %), un bon état de santé global (ECOG de 0 ou 1) et certains avaient des métastases cérébrales traitées et stabilisées. La répartition

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

aléatoire a été effectuée par stratification selon le statut de performance selon l'ECOG et la région géographique. Le niveau d'expression de PD-L1 (≥ 50 % contre 1% à 49 %) a été ajouté comme troisième strate *a posteriori*. Le pembrolizumab (2 mg/kg ou 10 mg/kg) et le docetaxel (75 mg/m$^2$) étaient administrés par perfusion intraveineuse à raison d'une dose tous les 21 jours, jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou pour un maximum de 24 mois. Les patients présentant une réponse complète confirmée et ayant complété les 24 mois de traitement étaient admissibles à une réinduction en cas de progression de la maladie. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, leur administration pouvait être interrompue temporairement. De plus, la dose de docetaxel pouvait être réduite selon les recommandations posologiques usuelles, mais aucune réduction de dose du pembrolizumab n'était permise. Les objectifs d'évaluation principaux étaient la survie globale et la survie sans progression chez la population totale (niveau d'expression de PD-L1 ≥ 1 %) et chez le sous-groupe de patients dont le niveau d'expression de PD-L1 est ≥ 50 %. Deux analyses intermédiaires étaient prévues au protocole. À la suite de la deuxième analyse, les patients du groupe docetaxel dont la maladie a progressé ont pu recevoir le pembrolizumab (*crossover*). Les principaux résultats obtenus chez la population en intention de traiter après un suivi médian de 13,1 mois et correspondant à la posologie reconnue au Canada (2 mg/kg toutes les 3 semaines) sont présentés au tableau suivant.

**Principaux résultats d'efficacité de l'étude KEYNOTE-010 (Herbst 2015)**

| **Paramètre d'évaluation** | **POPULATION AYANT UN NIVEAU D'EXPRESSION DE PD-L1 ≥ 1 %** | |
|---|---|---|
| | **Pembrolizumab 2 mg/kg q3sem[a] (n = 344)** | **Docetaxel 75 mg/kg q3sem[a] (n = 343)** |
| Survie médiane globale<br>RRI (IC95 %)[b] | 10,4 mois<br>0,71 (0,58 à 0,88) | 8,5 mois |
| Survie estimée à 12 mois[c] | 43,2 % | 34,6 % |
| Survie médiane sans progression[d]<br>RRI (IC95 %)[b] | 3,9 mois<br>0,88 (0,74 à 1,05) | 4,0 mois |
| Réponse tumorale objective[d,e]<br>Valeur p | 18 %<br>p = 0,0005 | 9 % |
| Durée médiane de la réponse[d] | Non atteinte | 6,0 mois |
| | **POPULATION AYANT UN NIVEAU D'EXPRESSION DE PD-L1 ≥ 50 %** | |
| | **Pembrolizumab 2 mg/kg q3sem[a] (n = 139)** | **Docetaxel 75 mg/kg q3sem[a] (n = 152)** |
| Survie médiane globale<br>RRI (IC95 %)[b] | 14,9 mois<br>0,54 (0,38 à 0,77) | 8,2 mois |
| Survie médiane sans progression[d]<br>RRI (IC95 %)[b] | 5,0 mois<br>0,59 (0,44 à 0,78) | 4,1 mois |
| Réponse tumorale objective[d,e]<br>Valeur p | 30 %<br>p < 0,0001 | 8 % |
| Durée médiane de la réponse[d] | Non atteinte | 8,0 mois |

a Toutes les 3 semaines
b Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance calculé à 95 %
c Pourcentage de patients
d Résultats d'évaluation selon le comité indépendant
e Pourcentage de patients ayant une réponse tumorale complète ou partielle selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009)

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 éléments clés identifiés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique malgré qu'elle n'ait pas été réalisée à l'insu des sujets et des investigateurs. Toutefois, la survie globale est un paramètre objectif et les paramètres d'évaluation subjectifs ont été évalués par un comité indépendant. L'insu aurait probablement été compromis en raison du profil d'innocuité distinct entre les deux traitements.
- Elle inclut un nombre important de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et les sujets sont bien répartis entre les groupes.
- La stratification selon le niveau d'expression de PD-L1 (≥ 50 % contre 1% à 49 %) est jugée pertinente, mais celle-ci n'était pas prévue *a priori*. En effet, elle a été ajoutée après la répartition aléatoire des 441 premiers patients (43 % de la cohorte totale). Toutefois, selon les experts consultés, cela entache peu la validité interne.
- Parmi les patients recrutés initialement dont les échantillons tumoraux étaient évaluables pour l'expression de PD-L1, 66 % présentaient un niveau d'expression de PD-L1 d'au moins 1 % et 28 % d'entre eux avaient un niveau d'expression de PD-L1 d'au moins 50 %, ce qui est représentatif des proportions observées en pratique.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 63 ans, sont majoritairement des hommes (61 %), présentent un CPNPC non épidermoïde (70 %), ont un statut de performance selon l'ECOG de 1 (66 %) et sont d'anciens ou d'actuels fumeurs (81 %). Peu de patients présentent une mutation de l'EGFR (8 %) ou un réarrangement du gène ALK (0,8 %). Ces derniers pourcentages correspondent toutefois à ceux rapportés en pratique. Environ un tiers des patients ont reçu au moins deux intentions de traitement pour la maladie avancée.
- La population étudiée représente bien celle qui serait traitée en deuxième intention ou plus au Québec, bien qu'en pratique plusieurs patients pourraient présenter un statut de performance selon l'ECOG de 2.
- Les objectifs d'évaluation principaux sont la survie globale et la survie sans progression. La survie globale est le paramètre le plus pertinent afin d'évaluer l'efficacité d'une immunothérapie. En raison de leur mécanisme d'action, la survie sans progression est un moins bon indicateur.
- L'évaluation de la réponse a été réalisée selon les critères standards *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009), qui ne sont pas spécifiques à l'immunothérapie.
- Le docetaxel est un traitement comparateur adéquat, car il s'agit d'un traitement standard de deuxième ou troisième intention du CPNPC au stade localement avancé ou métastatique.

Les résultats de cette analyse démontrent que le pembrolizumab, administré en deuxième intention de traitement ou plus, prolonge la survie médiane globale de 1,9 mois et de 6,7 mois comparativement au docetaxel chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique dont le niveau d'expression de PD-L1 est ≥ 1 % ou ≥ 50 %, respectivement. Le gain est jugé cliniquement modeste chez la population totale, mais celui-ci est obtenu par rapport à un traitement reconnu efficace. L'ampleur du gain est jugée cliniquement importante chez le sous-groupe de patients dont l'expression de PD-L1 est d'au moins 50 %. Ce dernier correspond à une diminution de 46 % du risque de décès. Le taux de survie estimé à 12 mois chez la population totale est en faveur du pembrolizumab. Les résultats d'analyses prédéfinies, effectuées à partir des données combinées des deux doses de pembrolizumab, montrent que l'effet favorable du pembrolizumab sur la survie globale est observé indépendamment des caractéristiques de base des patients à l'exception de ceux atteints d'un CPNPC épidermoïde

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

ou présentant une mutation de l'EGFR. Toutefois, la faible puissance statistique de ces sous-analyses ne permet pas de tirer de conclusions différentes de celles de la population globale.

En ce qui concerne la survie médiane sans progression, elle ne reflète pas systématiquement la véritable efficacité des immunothérapies. Le rapport des risques instantanés (RRI) est souvent considéré comme un meilleur indicateur de leur efficacité. À cet effet, le pembrolizumab diminue de 41 % le risque de progression ou de décès chez les patients dont l'expression de PD-L1 est d'au moins 50 % comparativement au docetaxel, ce qui est jugé d'une ampleur cliniquement significative. Par ailleurs, aucune différence n'est observée chez la population totale. Les résultats démontrent également qu'un pourcentage plus élevé de patients traités avec le pembrolizumab a obtenu une réponse tumorale objective, incluant seulement des réponses partielles, en comparaison de ceux ayant reçu le docetaxel dans la population totale et dans le sous-groupe de patients ayant un niveau d'expression de PD-L1 d'au moins 50 %. De plus, la durée médiane de la réponse est en faveur des sous-groupes recevant le pembrolizumab comparativement à ceux recevant le docetaxel.

Quant à l'innocuité, des effets indésirables de grades 3 à 5 liés au traitement ont été rapportés chez 13 % des sujets recevant le pembrolizumab à la dose de 2 mg/kg comparativement à 35 % de ceux du groupe recevant le docetaxel. Les principaux effets indésirables de tous grades rapportés avec le pembrolizumab et le docetaxel sont la perte d'appétit (14 % contre 16 %), la fatigue (14 % contre 25 %), les nausées (11 % contre 15 %), les éruptions cutanées (9 % contre 5 %) et la diarrhée (7 % contre 18 %). Les effets indésirables de tous grades d'intérêts particuliers liés aux mécanismes auto-immuns ou à l'immunité dans le groupe pembrolizumab (2 mg/kg) comparativement au docetaxel sont l'hypothyroïdie (8 % contre < 1 %), la pneumonite (5 % contre 2 %) et l'hyperthyroïdie (4 % contre 1 %). En ce qui a trait à la fréquence des abandons en raison des effets indésirables, elle est inférieure dans le groupe recevant le pembrolizumab à la dose recommandée (4 % contre 10 %). En somme, la toxicité du pembrolizumab est faible et il est généralement bien toléré. Son profil d'innocuité est nettement favorable comparativement à celui du docetaxel.

Des données sur les symptômes liés à la maladie et la qualité de vie, issues de l'étude KEYNOTE-010, ont été présentées sous forme d'affiche au congrès de l'European Society of Medical Oncology (ESMO) en 2016 (Barlesi). Les questionnaires utilisés, soit le *Quality-of-life questionnaire* (QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC), accompagné du module correspondant pour le cancer du poumon (QLQ-LC13) et le questionnaire de qualité de vie EuroQol (EQ-5D-3L), sont reconnus et validés. Les résultats montrent notamment que le pembrolizumab semble réduire les symptômes associés à la maladie, tels la toux, la dyspnée et la douleur. De plus, il semble améliorer l'état de santé global des patients comparativement au docetaxel.

Une mise à jour de l'étude KEYNOTE-010 a été présentée lors du congrès de l'ESMO en 2016 (Herbst). L'affiche présente, entre autres, les données de survie globale et d'innocuité obtenues après un suivi médian de 19,2 mois (données de mars 2016). Il en ressort notamment, à la dose de 2 mg/kg, que :

- Le pembrolizumab prolonge la survie médiane globale de 1,9 mois (10,5 mois contre 8,6 mois; RRI de 0,72, IC95 % : 0,60 à 0,87) et de 7,6 mois (15,8 mois contre 8,2 mois; RRI de 0,54, IC95 % : 0,39 à 0,73) comparativement au docetaxel chez les patients

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

atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique dont le niveau d'expression de PD-L1 est ≥ 1 % ou ≥ 50 %, respectivement.

- Le pembrolizumab prolonge la survie médiane sans progression de 1,1 mois comparativement au docetaxel exclusivement chez le sous-groupe de patients dont l'expression de PD-L1 est ≥ 50 % (5,2 mois contre 4,1 mois; RRI de 0,59, IC95 % : 0,45 à 0,78).
- Un pourcentage plus élevé de patients traités avec le pembrolizumab a obtenu une réponse tumorale objective en comparaison de ceux ayant reçu le docetaxel dans les deux sous-groupes (PD-L1 ≥ 1 % : 29 % contre 9 %, p < 0,00001 et PD-L1 ≥ 50 %: 19 % contre 10 %, p = 0,00025).
- Le profil d'innocuité du pembrolizumab demeure similaire malgré une exposition plus longue.

Ces résultats abondent dans le même sens que ceux observés précédemment et montrent que l'efficacité du traitement se maintient. De plus, le profil d'innocuité du pembrolizumab demeure favorable à plus long terme comparativement au docetaxel.

L'étude KEYNOTE-001 est un essai de phase I, à répartition aléatoire, multicentrique, multi-cohortes et sans insu qui a pour but principal d'évaluer l'innocuité et l'activité anti-tumorale du pembrolizumab. Elle inclut notamment 394 adultes atteints d'un CPNPC au stade localement avancé ou métastatique qui ont déjà reçu au moins une chimiothérapie à base de sels de platine. Le pembrolizumab était administré à raison d'une dose de 2 mg/kg tous les 21 jours ou de 10 mg/kg tous les 14 jours ou 21 jours, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Après un suivi médian de 10,9 mois, une réponse tumorale objective est obtenue chez 43,9 % des patients dont le niveau d'expression de PD-L1 est d'au moins 50 %. La survie médiane sans progression est de 6,1 mois et la survie médiane globale n'est pas atteinte chez cette même population. Cette étude, de très faible niveau de preuve, est celle ayant mené à l'octroi de l'avis de conformité conditionnel pour le pembrolizumab par Santé Canada. Elle porte chez un faible nombre de patients recevant la posologie de pembrolizumab reconnue au Canada (n = 6). Les résultats d'efficacité observés dans cet essai appuient ceux de l'étude KEYNOTE-010 pour le traitement de deuxième intention ou plus du CPNPC localement avancé ou métastatique chez les patients dont le niveau d'expression de PD-L1 est d'au moins 50 %. L'innocuité du pembrolizumab observée dans cet essai corrobore celle de l'étude KEYNOTE-010.

<u>Arrêt du pembrolizumab après 24 mois de traitement</u>
Le protocole de l'étude KEYNOTE-010 prévoyait de cesser le pembrolizumab après 24 mois de traitement et de procéder à une réinduction en cas de progression uniquement chez les patients ayant présenté une réponse complète confirmée. Aucune donnée n'est disponible au-delà de 24 mois de traitement chez ces patients. L'effet que pourrait engendrer l'arrêt du traitement chez les patients est inconnu de même que l'efficacité d'une réinduction en cas de progression. Dans la monographie de produit du pembrolizumab, il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En tenant compte de ces éléments, l'INESSS est d'avis de ne pas restreindre à une durée maximale de traitement de 24 mois l'administration du pembrolizumab.

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

**Besoin de santé**
Les options thérapeutiques sont limitées chez les patients atteints d'un CPNPC au stade localement avancé ou métastatique ayant déjà été traités avec une chimiothérapie à base de sels de platine. Actuellement, le docetaxel ou l'erlotinib peuvent être administrés chez ces patients. Le pemetrexed constitue une option de deuxième intention chez ceux dont la tumeur est de type non épidermoïde et qui ne l'ont pas reçu en première intention. Le docetaxel, considéré comme le standard actuel en deuxième intention, a une efficacité modeste et un profil d'effets indésirables défavorable. La durée de la réponse avec ce traitement est en général relativement courte. Il existe donc un besoin de santé important à combler à ce stade de la maladie. Le pembrolizumab représenterait donc une option additionnelle de traitement, quelle que soit l'histologie de la tumeur. Les bénéfices cliniques observés avec son usage sont jugés comme comblant un besoin de santé important chez ces patients. Cependant, il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'un traitement à visée palliative, qui a pour but de permettre au patient de vivre plus longtemps.

**Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le pembrolizumab satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de deuxième intention ou plus, après échec à au moins une chimiothérapie à base de sels de platine et d'un ITK si la tumeur présente une mutation de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK, du CPNPC au stade localement avancé ou métastatique dont le niveau d'expression tumorale de PD-L1 est d'au moins 1 %.

**Motifs de la position unanime**

- Les données provenant de l'étude KEYNOTE-010 permettent de reconnaître les bénéfices cliniques du pembrolizumab, administré à la dose de 2 mg/kg tous les 21 jours, pour le traitement de deuxième intention ou plus du CPNPC après l'échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine et d'un ITK si la tumeur présente une mutation de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK.
- Le pembrolizumab prolonge la survie médiane globale de 1,9 mois et de 7,6 mois comparativement au docetaxel chez les patients dont le niveau d'expression de PD-L1 est ≥ 1 % ou ≥ 50 %, respectivement. Le gain est jugé modeste chez la population totale, mais celui-ci est obtenu par rapport à un traitement efficace ayant un profil d'effets indésirables défavorable. L'ampleur du gain est jugée cliniquement importante chez le sous-groupe de patients dont l'expression de PD-L1 est d'au moins 50 %. Cela correspond à une diminution de 46 % du risque de décès.
- Le pembrolizumab diminue de 41 % le risque de progression ou de décès chez les patients dont l'expression de PD-L1 est d'au moins 50 % comparativement au docetaxel, ce qui est jugé d'une ampleur cliniquement significative. Aucune différence entre les groupes n'est observée chez la population totale.
- Le pembrolizumab permet à une proportion plus élevée de patients d'obtenir une réponse tumorale objective durable par rapport au docetaxel.
- Aucune donnée n'est disponible pour appuyer l'arrêt du pembrolizumab après 24 mois de traitement ou de procéder à une réinduction en cas de progression.
- La toxicité du pembrolizumab est faible comparativement au docetaxel et il semble généralement bien toléré.
- Le pembrolizumab semble réduire les symptômes associés à la maladie et améliorer l'état de santé global des patients comparativement au docetaxel.

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

- Le pembrolizumab représenterait une option de traitement additionnelle chez les personnes atteintes d'un CPNPC localement avancé ou métastatique ayant déjà été traitées avec une chimiothérapie à base de sels de platine. Ce médicament viendrait combler un besoin de santé important.

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

Le prix d'un flacon à usage unique contenant 50 mg de pembrolizumab est de 2 200 $. Le coût pour 21 jours de traitement à la dose recommandée de 2 mg/kg est de 6 600 $. Ce coût est supérieur à celui du docetaxel (110 $), de l'erlotinib (1 428 $) et du pemetrexed ([redacted] $). Ces coûts sont calculés pour une personne de 70 kg ou d'une surface corporelle de 1,73 $m^2$. Les pertes en médicament sont considérées dans le calcul des coûts selon leur durée de stabilité.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du pembrolizumab comparativement au docetaxel, pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique dont le niveau d'expression tumorale de PD-L1 est d'au moins 1 % et ayant déjà été traités avec une chimiothérapie à base de sels de platine, avec ou sans ITK, selon le cas. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée (*partitioned survival model*) à 3 états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude KEYNOTE-010;
- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-Dimensions* (EQ-5D) tirées cette même étude;
- est réalisée selon une perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés le coût des tests de laboratoire, des médicaments et de leur administration, des traitements concomitants et subséquents, du suivi médical, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables ainsi que les coûts associés aux soins de fin de vie.

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

**Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du pembrolizumab comparativement au docetaxel pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique dont le niveau d'expression tumorale de PD-L1 est d'au moins 1 % et ayant déjà été traités avec une chimiothérapie à base de sels de platine, avec ou sans ITK selon le cas**

| | | Pembrolizumab | Docetaxel | Résultat différentiel |
|---|---|---|---|---|
| **FABRICANT (HORIZON TEMPOREL DE 10 ANS ET PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ)** | | | | |
| Année de vie par patient[a] | | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| QALY par patient | | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Coût total par patient | | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| Ratio coût-efficacité différentiel | | | | [redacted] $/AVG |
| Ratio coût-utilité différentiel | | | | [redacted] $/QALY gagné[b] |
| Analyses de sensibilité | Déterministes | [redacted] $/QALY gagné à [redacted] $/QALY gagné | | |
| | Probabilistes | La probabilité est de : [redacted] % que le ratio soit inférieur à 50 000 $/QALY gagné et de [redacted] % qu'il soit inférieur à 100 000 $/QALY gagné. | | |
| **INESSS (HORIZON TEMPOREL DE 5 ANS ET PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ)** | | | | |
| Année de vie par patient | | 1,56 | 0,98 | 0,58 |
| QALY par patient | | 0,93 | 0,59 | 0,34 |
| Coût total par patient | | 117 686 $ | 42 537 $ | 75 149 $ |
| Ratio coût-efficacité différentiel | | | | 128 613 $/AVG |
| Ratio coût-utilité différentiel | | | | 222 083 $/QALY gagné |
| Analyses de sensibilité | Déterministes | 213 618 $/QALY gagné[c] à 229 420 $/QALY gagné[d] | | |
| | Probabilistes | La probabilité est de : 0 % que le ratio soit inférieur à 100 000 $/QALY gagné. | | |
| Autres indicateurs pharmacoéconomiques | | 34 040 $ par mois additionnel de survie sans progression<br>834 159 $ par patient additionnel ayant une réponse tumorale objective[e]<br>2 420 $ de pertes en médicament pour environ 11 cycles de traitement en moyenne | | |
| | | Ratio différentiel selon une réduction de prix du pembrolizumab de :<br>10 % : 200 804 $/QALY gagné<br>20 % : 179 525 $/QALY gagné<br>30 % : 158 246 $/QALY gagné<br>40 % : 136 968 $/QALY gagné<br>50 % : 115 689 $/QALY gagné | | |

AVG : année de vie gagnée; ITK : inhibiteur des tyrosines kinases; QALY : année de vie pondérée par la qualité

a Ces valeurs ont été arrondies à la deuxième décimale près.

b Le ratio différentiel estimé pour la population dont le niveau d'expression tumorale de PD-L1 est ≥ 50 % est de [redacted] $/QALY gagné.

c Ratio différentiel estimé en retenant des valeurs d'utilité inférieures pour le docetaxel dans l'état de survie sans progression.

d Ratio différentiel estimé en retenant des pertes en médicament supérieures.

e Ratio différentiel estimé à partir du nombre de sujets à traiter pour obtenir une réponse complète ou partielle confirmée, déterminée selon les critères RECIST v1.1.

Dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés susceptibles d'affecter l'estimation des ratios différentiels, notamment :

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

- Horizon temporel : Compte tenu de l'état de santé des patients à ce stade de la maladie et de leur pronostic sombre, l'horizon temporel de 10 ans est jugé trop long. L'INESSS est d'avis que l'incertitude générée par une extrapolation des données à plus long terme affecte négativement la confiance envers les résultats qu'il obtient. Considérant ce qui précède, un horizon temporel de 5 ans constitue un compromis acceptable. Les ratios estimés s'en trouvent affectés à la hausse.
- Durée du traitement : Dans le scénario de base du fabricant, le pembrolizumab est administré pour un maximum de 24 mois. L'effet que pourrait engendrer l'arrêt du traitement chez les patients est inconnu et ceci représente une source d'incertitude, car il pourrait affecter de façon importante les bénéfices de survie modélisés. Par ailleurs, cette pratique ne fait pas consensus auprès des experts consultés. Ainsi, la durée de traitement retenue dans le scénario de base de l'INESSS tient compte du fait que les patients poursuivront le traitement jusqu'à la progression de la maladie comme recommandé dans la monographie de produit. Cette modification augmente significativement les ratios.
- Valeurs d'utilité : Les valeurs retenues par le fabricant pour les deux états de survie sont jugées élevées. Appuyé par une revue de la littérature et considérant les valeurs retenues lors d'évaluations passées ainsi que l'avis des experts, l'INESSS retient des valeurs plus faibles. Cette modification augmente les ratios estimés.
- Pertes en médicament : Compte tenu de la posologie du pembrolizumab selon le poids du patient, de sa stabilité de 24 heures et de la disponibilité d'une seule fiole contenant 50 mg, les experts consultés sont d'avis que des pertes en médicament pourraient survenir. L'INESSS suppose des pertes de 50 % de la portion non utilisée du médicament suivant son administration, calculées pour un patient de 70 kg. Ainsi, les pertes seraient moindres que celles retenues par le fabricant. Les ratios s'en trouvent affectés à la baisse.

La modification de ces éléments fait en sorte que les ratios estimés par le fabricant, déjà au-dessus des valeurs jugées acceptables en tenant compte de l'historique des évaluations des médicaments anticancéreux et du fardeau de morbidité et de mortalité de la maladie, s'en trouvent affectés à la hausse.

Dans ses analyses pharmacoéconomiques, l'INESSS privilégie la perspective sociétale, car celle-ci incorpore l'ensemble des coûts directs et indirects occasionnés par la maladie et son traitement. L'analyse soumise par le fabricant retient plutôt la perspective d'un ministère de la santé qui se limite aux coûts directs pour le réseau de la santé, sans tenir compte des coûts indirects pour la société. L'absence de considération de ces derniers coûts constitue une limite de l'analyse.

Autres indicateurs pharmacoéconomiques

L'INESSS a considéré d'autres indicateurs pharmacoéconomiques afin de mettre en perspective l'efficience du traitement. Ces autres indicateurs reposent sur différentes variables cliniques ou économiques et permettent d'apprécier dans son ensemble le rapport différentiel entre le coût et l'efficacité du pembrolizumab comparativement au docetaxel. Malgré les limites de telles comparaisons, ces ratios sont jugés très élevés comparativement à ceux estimés antérieurement pour d'autres médicaments anticancéreux.

Population atteinte d'un CPNPC dont le niveau d'expression de PD-L1 est ≥ 50 %

Une analyse supplémentaire soumise par le fabricant vise à estimer des ratios coût-utilité différentiels spécifiques à la population atteinte d'un CPNPC dont le niveau d'expression 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).

PD-L1 est d'au moins 50 %. Chez cette population, les résultats estimés par le fabricant sont de [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). En tenant compte des modifications effectuées par l'INESSS décrites précédemment, celui-ci augmente à 239 582 $/QALY gagné.

**Conclusion sur les aspects économique et pharmacoéconomique**

Selon l'INESSS, le ratio coût-efficacité différentiel du pembrolizumab par rapport au docetaxel pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique dont le niveau d'expression tumorale de PD-L1 est d'au moins 1 % est de 128 613 $ par année de vie gagnée. Pour sa part, le ratio coût-utilité différentiel est de 222 083 $/QALY gagné. Ces ratios sont jugés très élevés. Des analyses de sensibilité déterministes ont été effectuées et elles ont généré des ratios coût-utilité différentiels variant de 213 618 $/QALY gagné à 229 420 $/QALY gagné. Les autres indicateurs pharmacoéconomiques qui ont été considérés pour apprécier l'efficience du pembrolizumab sont aussi jugés très élevés. Pour l'ensemble de ces raisons, l'INESSS considère que le pembrolizumab ne représente pas une option de traitement efficiente et, ainsi, qu'il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

**Analyse d'impact budgétaire**

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire pour le remboursement du pembrolizumab pour le traitement du CPNPC au stade localement avancé ou métastatique dont le niveau d'expression tumorale de PD-L1 est d'au moins 1 % chez les adultes dont la maladie a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base de sels de platine, avec ou sans ITK, selon le cas. Elle repose sur des données épidémiologiques et de la base de données [redacted] ainsi que sur des hypothèses découlant de l'opinion d'experts. Dans cette analyse, il est supposé que :

- Le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon au Québec pour la première année suivant l'inscription du pembrolizumab serait de 8 373. Ce nombre augmenterait à 8 521 et 8 596 pour les deux années suivantes.
- De ce nombre, [redacted] % seraient des CPNPC à un stade localement avancé ou métastatique.
- La proportion de patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde et épidermoïde serait de [redacted] % et [redacted] %, respectivement.
- La proportion des CPNPC non épidermoïdes évalués pour l'expression du PD-L1 serait de [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % pour la première, deuxième et troisième année, respectivement. Pour les CPNPC épidermoïdes, ces proportions seraient plutôt de [redacted] %, [redacted] % et [redacted] %.
- Environ [redacted] % des CPNPC testés exprimeraient le PD-L1 à au moins 1 %.
- Une proportion de [redacted] % des patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde serait traitée en deuxième intention ou plus. Cette proportion serait plutôt de [redacted] % pour les CPNPC non épidermoïdes présentant une mutation de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK et de [redacted] % pour les CPNPC épidermoïdes.
- Les parts de marché du pembrolizumab seraient de [redacted] %, [redacted] % et [redacted] %, respectivement, pour les 3 premières années suivant son inscription. Ces parts de marché seraient toutefois inférieures pour les CPNPC non épidermoïdes présentant une mutation de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK, soit [redacted] %, [redacted] % et [redacted] %.
- Ces parts de marché proviendraient [redacted].

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

- La durée moyenne de traitement avec le pembrolizumab en deuxième intention de traitement ou plus serait de [redacted] semaines.

**Impact budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue à Keytruda[MC] à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique dont le niveau d'expression tumorale de PD-L1 est d'au moins 1 % et ayant déjà été traités avec une chimiothérapie à base de sels de platine, avec ou sans ITK selon le cas**

| | | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|---|---|---|---|---|---|
| **IMPACT BRUT** | | | | | |
| Fabricant | Établissements | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| | Nombre de personnes | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| INESSS | Établissements | 41 306 382 $ | 63 698 375 $ | 81 591 336 $ | 186 596 093 $ |
| | Nombre de personnes | 695 | 1 072 | 1 373 | 3 140 |
| **IMPACT NET** | | | | | |
| Fabricant | Établissements | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| | RAMQ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| | Total | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| | Analyses de sensibilité | Pour 3 ans, coûts les plus faibles | | | [redacted] $ |
| | | Pour 3 ans, coûts les plus élevés | | | [redacted] $ |
| INESSS | Établissements | 40 681 424 $ | 62 742 492 $ | 80 369 160 $ | 183 793 076 $ |
| | RAMQ | -172 464 $ | -322 400 $ | -433 895 $ | -928 759 $ |
| | Total | 40 508 960 $ | 62 420 093 $ | 79 935 265 $ | 182 864 318 $ |
| | Analyses de sensibilité et autre scénario | Pour 3 ans, coûts les plus faibles[a] | | | 136 745 166 $ |
| | | Pour 3 ans, coûts les plus élevés[b] | | | 234 357 010 $ |
| | | CPNPC exprimant le PD-L1 ≥ 50 %[c] | | | 78 476 687 $ |

a Les estimations retiennent des prises de parts de marché du pembrolizumab plus faibles, soit de 50 %, 61 % et 65 %.
b Les estimations prennent en compte qu'une plus grande proportion des CPNPC seraient testés pour l'expression du PD–L1.
c Les estimations tiennent compte que seuls les patients atteints d'un CPNPC dont le niveau d'expression du PD–L1 est ≥ 50 % seraient traités avec le pembrolizumab.

L'INESSS considère que la majorité des hypothèses émises par le fabricant sont réalistes. Celles qui ont été modifiées sont les suivantes :

- Expression tumorale du PD-L1 : Selon les experts consultés, l'accessibilité ainsi que la rapidité pour l'obtention des résultats des analyses du niveau d'expression tumorale de PD-L1 chez les patients ne constitueraient pas une problématique. De fait, la proportion des CPNPC évalués serait beaucoup plus élevée que celle supposée par le fabricant. De plus, elle serait comparable entre les types histologiques. Ces modifications augmentent de façon importante les coûts.
- Poids moyen : Un poids fixe de 70 kg est retenu pour calculer le coût des traitements. Cette modification diminue de façon importante les coûts.
- Durée de traitement : Une durée inférieure est retenue pour le pembrolizumab et l'erlotinib, celle-ci étant basée sur les résultats du modèle pharmacoéconomique et cohérente avec de précédentes estimations.
- Pertes en médicament : Des pertes moins importantes sont retenues pour le pembrolizumab, correspondant à 50 % de la portion non utilisée du médicament suivant son administration.

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

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 183,8 M$ (moyenne de 61,3 M$/an) pourraient s'ajouter au budget des établissements pour les 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 3 139 patients seraient traités au cours de ces années (nombre moyen annuel de 1 046 patients). Son inscription entrainerait aussi des économies d'environ 930 000 $ pour le budget de la RAMQ en raison de la diminution de l'utilisation de l'erlotinib. Notons que chaque tranche de réduction de 1 % du prix soumis diminue l'impact budgétaire d'environ 1 866 000 $. Ce constat ne s'applique qu'à l'impact budgétaire net total estimé par l'INESSS.

L'INESSS est préoccupé par l'ampleur du coût associé aux pertes en médicament du pembrolizumab. Bien que celles-ci soient relativement peu importantes lorsque prises de façon individuelles, elles peuvent s'avérer très élevées à l'échelle de la province. De fait, le coût associé à l'impossibilité de récupérer la portion non utilisée du pembrolizumab suivant son administration pour environ 50 % des patients est estimé à 6,4 M$ sur 3 ans; ceci est considéré dans l'impact budgétaire.

Un scénario qui tient compte que seuls les patients atteints d'un CPNPC dont le niveau d'expression tumorale de PD-L1 est d'au moins 50 % seraient traités avec le pembrolizumab est également exploré. Chez cette population, l'impact budgétaire net estimé à 182,9 M$ sur un horizon de 3 ans serait réduit à 78,5 M$.

En plus de cet impact budgétaire, des coûts additionnels sont anticipés pour la réalisation de plus de [redacted] analyses d'immunohistochimie, ces dernières permettant d'évaluer le niveau d'expression tumorale de PD-L1. En retenant le coût par analyse de [redacted] $, des coûts additionnels auprès des laboratoires de 1,1 M$ sur trois ans sont à prévoir. Notons que selon les experts consultés, ce coût par analyse est jugé très élevé et possiblement surestimé.

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

L'arrivée des immunothérapies ciblant le PD-L1 dans l'arsenal thérapeutique de plusieurs cancers place le décideur dans une position difficile. D'un côté, les bienfaits de ces thérapies peuvent être très importants pour un nombre relativement élevé de personnes. De l'autre côté, le prix demandé pour ces thérapies à visée palliative est démesuré. Par ailleurs, compte tenu du faible pourcentage en absolu de personnes ayant une réponse tumorale objective, une proportion importante des sommes allouées pour l'usage de ces thérapies serait investie chez des personnes qui en bénéficieraient peu ou pas.

L'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab représente un coût d'opportunité important pour les établissements. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'ajout d'une indication à ce médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab à la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique difficile à gérer, mettant en péril leur capacité à garantir un accès équitable et raisonnable aux soins de santé. À cet effet, l'INESSS tient à préciser que les conséquences de cet impact budgétaire et de son coût d'opportunité pourraient plus durement toucher les centres de référence et affiliés, désignés pour le traitement du cancer du poumon.

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

**Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication reconnue à Keytruda[MC] – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 60 954 773 $**

| Comparaison | | |
|---|---|---|
| **Coûts en médicaments** | | |
| Traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique avec le pembrolizumab | 58 274 $ en coût additionnel annuel moyen par patient | 1 046 personnes |
| **Coûts en soins de santé** | | |
| Équivalent en nombre d'heures pour des soins infirmiers à domicile | 69 $/heure | 883 403 heures |
| Équivalent annuel en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée | 61 418 $/place | 992 places |
| Équivalent annuel en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs) | 68 000 $/lit | 896 lits |
| Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures) | 228 $/jour | 267 345 jours |

**Perspective du patient**
Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues des patients ou des groupes de patients au cours de l'évaluation.

Les personnes atteintes d'un CPNPC au stade localement avancé ou métastatique sont confrontées à un pronostic sombre, leur espérance de vie étant généralement de moins de 5 ans. Celles-ci évoquent que la maladie provoque notamment de la fatigue, une perte d'appétit, de la toux et de la douleur. Elle contraint des personnes à restreindre leurs activités, à abandonner leur emploi ou à demeurer à la maison. La majorité d'entre elles mentionnent que les incertitudes liées au futur et à l'accessibilité à de nouveaux médicaments engendrent fréquemment stress, dépression et insomnie et contribuent à la détérioration de leur qualité de vie, sans compter les conséquences sur leur vie familiale. Par conséquent, les patients témoignent d'un besoin pour de nouvelles thérapies efficaces et sécuritaires. Avoir accès à un médicament qui permettrait à certains patients de survivre plus longtemps et qui est peu toxique est considéré comme essentiel. Le pembrolizumab correspond donc à ce besoin thérapeutique recherché, en prolongeant la survie médiane des patients d'environ 2 mois à 8 mois, en fonction du niveau d'expression tumorale de PD-L1, et en ayant un profil de toxicité favorable par rapport au docetaxel.

**Perspective du clinicien**
Le pembrolizumab représente une avancée majeure pour le traitement des personnes atteintes d'un CPNPC épidermoïde ou non épidermoïde au stade localement avancé ou métastatique ayant déjà été traitées avec au moins une chimiothérapie à base de sels de platine. Il s'agit d'une immunothérapie qui permet de modifier le cours naturel de ce cancer chez certains patients. Actuellement, à ce stade de la maladie, les patients peuvent recevoir le docetaxel ou l'erlotinib, quelle que soit l'histologie de leur tumeur, ou le pemetrexed s'ils présentent une tumeur de type non épidermoïde. Le docetaxel, considéré comme le standard actuel en deuxième intention, a une efficacité modeste et un profil d'effets indésirables défavorable. La durée de la réponse avec ce traitement est en général relativement courte. Les données concernant le pembrolizumab démontrent qu'il prolonge la survie médiane des patients d'environ 2 mois à 8 mois comparativement au docetaxel, en fonction du niveau d'expression

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 PD-L1 (≥ 1% et ≥ 50%). Le bénéfice est jugé d'une ampleur cliniquement significative chez ceux dont l'expression de PD-L1 est d'au moins 50 %. De plus, il permet l'obtention d'une réponse tumorale objective chez davantage de patients et pour une durée plus longue que le docetaxel. Enfin, ce traitement est généralement bien toléré et est moins toxique que le docetaxel. C'est pourquoi certains cliniciens voudraient pouvoir offrir le pembrolizumab chez les patients dont le statut de performance selon l'ECOG est de 2. L'analyse du niveau d'expression tumorale de PD-L1 chez les patients avant l'usage du pembrolizumab ne constituerait pas une problématique. Deux centres québécois offrent notamment le service, des tests commerciaux autorisés par Santé Canada sont disponibles, le délai d'attente pour l'obtention des résultats est court et les frais associés à l'analyse sont peu élevés. Il est à noter qu'actuellement le dépistage de ce biomarqueur n'est pas effectué systématiquement chez les patients atteints d'un CPNPC de type épidermoïde contrairement à ceux atteints d'un CPNPC de type non-épidermoïde, mais l'accès à cette immunothérapie rendrait inévitable ce type d'analyse. Notons que l'appréciation de l'efficacité et de l'innocuité du pembrolizumab repose maintenant sur des données d'un niveau de preuve élevé.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique. L'évolution de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le médecin à divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas les exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite à la *Liste des médicaments – Établissements*. Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle. Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources. Ils témoignent d'une grande préoccupation quant au fardeau financier que l'ajout d'une indication à ce médicament à la liste imposerait aux établissements de santé.

**Perspective du citoyen**

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les évaluations en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux, par exemple : un allongement modeste de la vie à un coût potentiellement très élevé, l'attitude souhaitable devant des données de qualité modestes quand nous savons pertinemment qu'il serait illusoire d'espérer la publication de données de meilleure qualité, la difficulté de comparer le traitement des maladies chroniques avec celui des maladies aigües.

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux patients et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un autre type que scientifiques. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée, mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'état doit promouvoir. Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du payeur de taxes, ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité

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

domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures qui rendent le débat démocratique possible : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal, le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un « vivre ensemble » qui assume la diversité.

C'est dans cette perspective que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive ainsi que sur différents éléments issus d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux face aux traitements en oncologie ainsi qu'à la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. La perspective citoyenne n'est pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants. Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération en termes de représentation et d'information, ce point de vue doit être construit de façon critique en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et informé.

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

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. Ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines, néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être créé dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et la disponibilité de l'information pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

L'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen, il serait raisonnable de convenir que le pembrolizumab représente une option thérapeutique qui peut être jugée importante, puisqu'elle permet de prolonger la survie chez une proportion importante de personnes atteintes d'un CPNPC épidermoïde ou non épidermoïde au stade localement avancé ou métastatique ayant déjà été traitées avec une chimiothérapie à base de sels de platine. Cependant, considérant le fardeau financier important que l'inscription de ce médicament engendrerait, il craint que cela nuise à l'accès aux soins de santé de base. Dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne constitue donc pas une décision responsable, juste et équitable compte tenu du coût soumis par le fabricant.

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

**Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi**

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis qu'il n'est pas raisonnable d'ajouter une indication reconnue au pembrolizumab sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du CPNPC au stade localement avancé ou métastatique.

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

**Motifs de la position unanime**

- Le pembrolizumab prolonge la survie médiane globale de 1,9 mois et de 7,6 mois comparativement au docetaxel chez les patients dont le niveau d'expression de PD-L1 est ≥ 1 % ou ≥ 50 %, respectivement. Le gain est jugé modeste chez la population totale, mais celui-ci est obtenu par rapport à un traitement reconnu efficace ayant un profil d'effets indésirables défavorable. Cependant, l'ampleur du gain est jugée cliniquement importante chez le sous-groupe de patients dont l'expression de PD-L1 est d'au moins 50 %. Ce dernier correspond à une diminution de 46 % du risque de décès.
- Le pourcentage de personnes ayant une réponse tumorale objective est important par rapport à celui du docetaxel.
- La toxicité du pembrolizumab est faible comparativement au docetaxel et il est généralement bien toléré.
- Le pembrolizumab représenterait une option de traitement additionnelle chez les personnes atteintes d'un CPNPC localement avancé ou métastatique ayant déjà été traitées avec une chimiothérapie à base de sels de platine. Ce médicament viendrait combler un besoin de santé important.
- Comparativement au docetaxel, le ratio coût-utilité différentiel estimé de 222 083 $/QALY gagné est jugé très élevé.
- Il s'agit d'un médicament très coûteux et son usage engendrerait des coûts très importants sur le budget des établissements de l'ordre de 183,8 M$ pour les trois prochaines années. D'importantes pertes en médicament sont aussi à prévoir. Si l'on venait à administrer le pembrolizumab qu'aux patients atteints d'un CPNPC dont le niveau d'expression tumorale de PD-L1 est ≥ 50 %, les coûts sur trois ans seraient toutefois de 78,5 M$.
- Des coûts additionnels d'environ 1,1 M$ sont à prévoir pour la réalisation d'analyses d'immunohistochimie afin d'évaluer le niveau d'expression tumorale de PD-L1.
- L'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab représente un coût d'opportunité majeur pour les établissements de santé et plus spécifiquement, pour les centres de référence et affiliés, désignés pour le traitement du cancer du poumon.
- Considérant le fardeau financier important que l'ajout d'une indication reconnue à ce médicament inefficient imposerait aux établissements de santé, une recommandation de refus est justifiée.

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

**PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**


- **Barlesi F, Garon E, Kim D-W, et coll.** Assessment of health-related quality of life (HRQoL) in KEYNOTE-010: A phase 2/3 study of pembrolizumab vs docetaxel in patients with previously treated advanced NSCLC. ESMO 2016, abstract 1219P [En ligne. Page consultée le 13 octobre 2016] : http://www.esmo.org/Conferences/ESMO-2016-Congress/Abstracts.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45:228-47.
- **Garon EB, Rizvi AN, Hui R, et coll.** Pembrolizumab for the treatment of non–small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 372:2018-28.
- **Herbst RS, Baas P, Kim D-W, et coll.** Pembrolizumab (pembro) vs docetaxel (doce) for previously treated, PD-L1-expressing NSCLC: updated outcomes of KEYNOTE-010. ESMO 2016, abstract LBA48 [En ligne. Page consultée le 13 octobre 2016] : http://www.esmo.org/Conferences/ESMO-2016-Congress/Abstracts.
- **Herbst RS, Baas P, Kim DW, et coll.** Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 2016; 387:1540-50.


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


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

# 6 ÉVALUATION DE PANSEMENTS

## CALCICARE[MC] ALGINATE DE CALCIUM – Traitement des plaies

**DÉCEMBRE 2016**

**Marques de commerce :** Calcicare alginate de calcium et
Calcicare alginate de calcium avec argent
**Dénominations communes :** Pansement absorbant – fibres gélifiantes et
Pansement antimicrobien – argent
**Fabricant :** Hollister
**Forme :** Pansement
**Teneurs :** Moins de 100 $cm^2$ (surface active), 100 $cm^2$ à 200 $cm^2$ (surface active), 201 $cm^2$ à 500 $cm^2$ et mèche

**Avis d'inscription à la liste du RGAM – Médicament d'exception et à la Liste des médicaments – Établissements (Calcicare alginate de calcium)**

**Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception (Calcicare alginate de calcium avec argent 5 cm x 5 cm – 25 $cm^2$)**

**Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments (Calcicare alginate de calcium avec argent 10,2 cm x 12 cm – 122 $cm^2$)**

---

### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre :

- d'inscrire les pansements suivants de la gamme Calcicare[MC] alginate de calcium à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* du régime général et sur la *Liste des médicaments – Établissements* :
  - Calcicare[MC] alginate de calcium (5 cm x 5 cm – 25 $cm^2$);
  - Calcicare[MC] alginate de calcium (10,2 cm x 12 cm – 122 $cm^2$);
  - Calcicare[MC] alginate de calcium (10,2 cm x 20,3 cm – 207 $cm^2$);
  - Calcicare[MC] alginate de calcium (mèche de 46 cm);
- d'inscrire le pansement suivant sur les listes des médicaments à la section des médicaments d'exception :
  - Calcicare[MC] alginate de calcium avec argent (5 cm x 5 cm – 25 $cm^2$);
- de ne pas inscrire le pansement suivant aux listes des médicaments :
  - Calcicare[MC] alginate de calcium avec argent (10,2 cm x 12 cm – 122 $cm^2$).

# Évaluation

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Calcicare[MC] alginate de calcium est une gamme de pansements absorbants non bordés. Ils sont constitués de fibres gélifiantes, identiques à celles des pansements Restore[MC] alginate de calcium inscrits sur les listes des médicaments auxquelles sont ajoutées des fibres 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).

renforcement en nylon. La toile de renforcement a pour objectif d'accroitre l'intégrité du pansement lorsqu'il est humide et de faciliter son retrait en un seul morceau. L'usage de ces pansements est recommandé pour le traitement des plaies exsudatives.

De façon similaire, Calcicare[MC] alginate de calcium avec argent est une gamme de pansements antimicrobiens non bordés. Ils sont constitués de fibres gélifiantes, identiques à celles des pansements Restore[MC] alginate de calcium avec argent inscrits sur les listes des médicaments, auxquelles sont ajoutées des fibres de renforcement en nylon. L'usage de ces pansements est recommandé pour le traitement des plaies exsudatives infectées ou présentant des signes de colonisation critique.

Il s'agit de la première évaluation des pansements Calcicare[MC] alginate de calcium et Calcicare[MC] alginate de calcium avec argent par l'INESSS.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'INESSS a déjà reconnu que les fibres en nylon permettent de diminuer le rétrécissement des pansements au contact de l'exsudat de la plaie. De plus, elles facilitent leur retrait en réduisant les forces de tension, ce qui est particulièrement utile dans les plaies présentant des interstices peu accessibles. Toutefois, l'ajout de fibres tend à réduire la concentration en alginates qui contribuent à l'hémostase. Bien que l'ajout de fibres de nylon soit jugé pertinent, la capacité de l'alginate à contrôler les saignements n'est pas connue.

Ainsi, l'efficacité et l'innocuité des pansements Calcicare[MC] alginate de calcium et des pansements Calcicare[MC] alginate de calcium avec argent sont jugées au moins semblables à celles des pansements Restore[MC] alginate de calcium et Restore[MC] alginate de calcium avec argent respectivement. Toutefois, faute de données comparatives, aucun bénéfice additionnel ne peut leur être attribué par rapport aux pansements de la même catégorie. Ainsi, la valeur thérapeutique des pansements Calcicare[MC] alginate de calcium et Calcicare[MC] alginate de calcium avec argent est reconnue, mais sans valeur incrémentale.

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

L'évaluation économique d'un pansement d'une dénomination commune inscrite à la *Liste des médicaments* est réalisée par comparaison de son coût par $cm^2$ 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 $cm^2$ de surface active soumis pour les pansements Calcicare[MC] alginate de calcium et Calcicare[MC] alginate de calcium avec argent est présentée aux tableaux 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).

**Comparaison des coûts des pansements Calcicare[MC] alginate de 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] |
|---|---|---|---|
| **MOINS DE 100 $CM^2$** | | | |
| 5 cm x 5 cm – 25 $cm^2$ | 0,0640 $ | 0,0677 $ | 0,0682 $ |
| **100 $CM^2$ À 200 $CM^2$** | | | |
| 10,2 cm x 12 cm – 122 $cm^2$ | 0,0362 $ | 0,0345 $ | 0,0377 $ |
| **201 $CM^2$ À 500 $CM^2$** | | | |
| 10,2 cm x 20,3 cm – 207 $cm^2$ | 0,0409 $ | 0,0362 $ | 0,0416 $ |
| **Mèche** | | | |
| 46 cm | 0,1495 $ | 0,1508 $ | 0,1535 $ |

a Selon le prix de la *Liste des médicaments* de février 2016 ou celui soumis par le fabricant

Les prix par $cm^2$ de surface active soumis pour les pansements Calcicare[MC] alginate de calcium sont inférieurs à la moyenne ou à la médiane des prix des pansements absorbants – fibres gélifiantes inscrits sur la *Liste des médicaments* du régime général de février 2016. Ainsi, ces formats de pansement Calcicare[MC] alginate de calcium satisfont au critère économique et, par conséquent, au critère pharmacoéconomique.

**Comparaison des coûts des pansements Calcicare[MC] alginate de calcium avec argent et de ceux des pansements antimicrobiens – argent**

| Surface active | Prix soumis par $cm^2$ de surface active[a] | Prix moyen par $cm^2$ de surface active du groupe de comparateurs[a] | Prix médian par $cm^2$ de surface active du groupe de comparateurs[a] |
|---|---|---|---|
| **MOINS DE 100 $CM^2$** | | | |
| 5 cm x 5 cm – 25 $cm^2$ | 0,1100 $ | 0,1135 $ | 0,1134 $ |
| **100 $CM^2$ À 200 $CM^2$** | | | |
| 10,2 cm x 12 cm – 122 $cm^2$ | 0,0732 $ | 0,0650 $ | 0,0650 $ |

a Selon le prix de la *Liste des médicaments* de février 2016 ou celui soumis par le fabricant

Le prix par $cm^2$ de surface active soumis pour le pansement Calcicare[MC] alginate de calcium avec argent (10,2 cm x 12 cm – 122 $cm^2$) est supérieur à la moyenne et à la médiane des prix des pansements antimicrobiens – argent inscrits sur la *Liste des médicaments* de février 2016. Ainsi, ce format de pansement Calcicare[MC] alginate de calcium avec argent ne satisfait pas au critère économique et, par conséquent, au critère pharmacoéconomique.

Par contre, le prix par $cm^2$ de surface active soumis pour le pansement Calcicare[MC] alginate de calcium avec argent (5 cm x 5 cm – 25 $cm^2$) est inférieur à la moyenne et à la médiane des prix des pansements antimicrobiens – argent inscrits sur la *Liste* des médicaments de février 2016. Ainsi, ce format de pansement Calcicare[MC] alginate de calcium avec argent satisfait au critère économique et, par conséquent, au critère 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)**

Puisque le prix par $cm^2$ de surface active des pansements Calcicare[MC] alginate de calcium et Calcicare[MC] alginate de calcium avec argent (5 cm x 5 cm – 25 $cm^2$) sont inférieurs à la moyenne et à la médiane des prix des pansements de leurs groupes respectifs, l'INESSS anticipe de faibles économies au budget de la RAMQ suivant son inscription aux listes.

**CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS À LA LOI**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont d'avis :

- d'inscrire les pansements suivants de la gamme Calcicare[MC] alginate de calcium à la section des médicaments d'exception de la *Liste des* médicaments du régime général et sur la *Liste des médicaments – Établissements* :
  - Calcicare[MC] alginate de calcium (5 cm x 5 cm – 25 $cm^2$);
  - Calcicare[MC] alginate de calcium (10,2 cm x 12 cm – 122 $cm^2$);
  - Calcicare[MC] alginate de calcium (10,2 cm x 20,3 cm – 207 $cm^2$);
  - Calcicare[MC] alginate de calcium (mèche de 46 cm);
- d'inscrire le pansement suivant sur les listes des médicaments à la section des médicaments d'exception :
  - Calcicare[MC] alginate de calcium avec argent (5 cm x 5 cm – 25 $cm^2$);
- de ne pas inscrire le pansement suivant aux listes des médicaments :
  - Calcicare[MC] alginate de calcium avec argent (10,2 cm x 12 cm – 122 $cm^2$).

Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- L'efficacité et l'innocuité des pansements Calcicare[MC] alginate de calcium et des pansements Calcicare[MC] alginate de calcium avec argent sont jugées au moins semblables à celles des pansements Restore[MC] alginate de calcium et Restore[MC] alginate de calcium avec argent respectivement, dont la valeur thérapeutique est reconnue.
- En l'absence de données comparatives, aucun bénéfice additionnel ne peut leur être attribué par rapport aux pansements de la même catégorie.
- Le prix par $cm^2$ de surface active du pansement Calcicare[MC] alginate de calcium avec argent (10,2 cm x 12 cm – 122 $cm^2$) est supérieur à la moyenne et à la médiane des prix des pansements du même groupe.
- Les prix par $cm^2$ de surface active des pansements Calcicare[MC] alginate de calcium et Calcicare[MC] alginate de calcium avec argent (5 cm x 5 cm – 25 $cm^2$) sont inférieurs à la moyenne ou à la médiane des prix des pansements de leurs groupes respectifs.
- Des économies négligeables seraient anticipées suivant l'ajout des pansements Calcicare[MC] alginate de calcium et Calcicare[MC] alginate de calcium avec argent (5 cm x 5 cm – 25 $cm^2$) aux listes.

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

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

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

## RESTORE[MC] INTERFACE AVEC ARGENT – Traitement des plaies

**DÉCEMBRE 2016**

**Marque de commerce :** Restore interface avec argent
**Dénomination commune :** Pansement antimicrobien – argent
**Fabricant :** Hollister
**Forme :** Pansement
**Teneur :** 100 $cm^2$ à 200 $cm^2$ (surface active) et 201 $cm^2$ à 500 $cm^2$ (surface active)

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

#### RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire les pansements Restore[MC] interface avec argent sur les listes des médicaments, car ils ne satisfont pas au critère de la valeur thérapeutique.

# Évaluation

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le pansement Restore[MC] interface avec argent est un pansement constitué de particules d'hydrocolloïde mélangées à de la vaseline, auquel de l'argent est incorporé. Présentement, aucun pansement interface contenant de l'argent n'est inscrit sur les listes des médicaments. Toutefois, les pansements Restore[MC] mousse avec argent présentement inscrits sur les listes des médicaments sont constitués d'une combinaison d'une mousse de polyuréthane et d'un pansement interface avec argent identique à Restore[MC] interface avec argent. Il s'agit de la deuxième évaluation de ces pansements par l'INESSS.

#### BREF HISTORIQUE

Février 2010 Avis de refus d'inscription sur les listes des médicaments – Valeur thérapeutique

#### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de la première évaluation, la valeur thérapeutique des pansements Restore[MC] interface n'avait pas été reconnue faute de données comparatives avec des pansements interface inscrits sur les listes des médicaments, soit Mepitel[MC] ou Tegaderm[MC].

Toutefois, l'efficacité antimicrobienne du pansement interface avec argent a été reconnue lors de l'inscription des pansements Restore[MC] mousse avec argent sur les listes des médicaments. Les membres du comité d'experts sur les pansements ont été interpelés pour l'évaluation de la pertinence d'inscrire un pansement interface avec des propriétés antimicrobiennes. Il ressort que les pansements antimicrobiens sont utilisés pour la prise en charge de plaies infectées ou présentant une colonisation critique. Dans les deux cas, les plaies sont exsudatives. Ainsi, la pertinence d'inscrire un pansement interface antimicrobien non associé à un pansement absorbant n'est pas reconnue.

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

Par conséquent, les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont d'avis que les pansements Restore[MC] interface avec argent ne satisfont pas au critère de la valeur thérapeutique.

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

*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).

## TRIACT[MC] PANSEMENT MOUSSE AVEC BORDURE EN SILICONE – Traitement des plaies

**DÉCEMBRE 2016**

**Marque de commerce :** Triact[MC] pansement mousse avec bordure en silicone
**Dénomination commune :** Pansement absorbant bordé – mousse hydrophile seule ou en association
**Fabricant :** Hollister
**Forme :** Pansement
**Teneurs :** Moins de 100 $cm^2$ (surface active) et 100 $cm^2$ à 200 $cm^2$ (surface active)

**Avis d'inscription à la Liste du RGAM – Médicament d'exception et à la Liste Établissements (10 cm x 10 cm – 36 $cm^2$, 15 cm x 15 cm – 93 $cm^2$, Sacrum 20 cm x 20 cm – 154 $cm^2$)**
**Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments (15 cm x 20 cm – 141 $cm^2$)**

### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire les pansements suivants de la gamme Triact[MC] pansement mousse avec bordure en silicone à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* du régime général et sur la *Liste des médicaments – Établissements* :

- Triact[MC] pansement mousse avec bordure en silicone (10 cm x 10 cm – 36 $cm^2$)
- Triact[MC] pansement mousse avec bordure en silicone (15 cm x 15 cm – 93 $cm^2$)
- Triact[MC] pansement mousse avec bordure en silicone (Sacrum 20 cm x 20 cm – 154 $cm^2$)

Les indications reconnues seraient les mêmes que celles des pansements inscrits sous la dénomination commune suivante : Pansement absorbant bordé – mousse hydrophile seule ou en association.

De plus, il recommande de ne pas inscrire le pansement Triact[MC] pansement mousse avec bordure en silicone (15 cm x 20 cm – 141 $cm^2$) aux listes des médicaments.

# Évaluation

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Triact[MC] est une gamme de pansements bordés en mousse hydrophile. Ils sont constitués d'une matrice lipido-colloïde composée de polymères micro-adhérents qui forment un gel au contact de l'exsudat. Les pansements Restore Advanced Pans. hydrocellulaire adhésif actuellement inscrits sur les listes sont dotés de la même matrice. Les pansements Triact[MC] pansement mousse avec bordure en silicone possèdent en plus un système multicouche en polyuréthane ainsi qu'une bordure en silicone. L'usage de ces pansements est recommandé pour le traitement des plaies modérément à fortement exsudatives. Il s'agit de la première évaluation des pansements Triact[MC] pansement mousse avec bordure en silicone 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).

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de la matrice lipido-colloïde Triact[MC] a déjà été reconnue par le passé. L'intérêt du silicone pour réduire la douleur et le risque de traumatismes lors des changements de pansements est également reconnu. Le système multicouche est destiné à améliorer l'absorption et à accroitre la durée du port des pansements. La capacité d'absorption, l'efficacité et l'innocuité des pansements Triact[MC] pansement mousse avec bordure en silicone sont jugées au moins semblables à celles des pansements Restore Advanced Pans. hydrocellulaire adhésif dont la valeur thérapeutique est reconnue. Ainsi, la valeur thérapeutique des pansements Triact[MC] pansement mousse avec bordure en silicone est reconnue. Cependant, faute de données comparatives, aucun bénéfice additionnel ne leur est reconnu par rapport aux pansements de la même catégorie bien que la présence d'un système multicouche en polyuréthane et d'une bordure en silicone dans un même pansement pourrait être intéressante pour certains patients.

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

L'évaluation économique d'un pansement d'une dénomination commune inscrite à la *Liste des médicaments* est réalisée par comparaison de son coût par $cm^2$ 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 $cm^2$ de surface active soumis pour les pansements Triact[MC] pansement mousse avec bordure en silicone est présentée au tableau suivant.

**Comparaison des coûts des pansements Triact[MC] pansement mousse avec bordure en silicone et de ceux des pansements absorbants bordés – 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 $CM^2$** | | | |
| 10 cm x 10 cm – 36 $cm^2$ | 0,0875 $ | 0,0883 $ | 0,0905 $ |
| 15 cm x 15 cm – 93 $cm^2$ | 0,0665 $ | 0,0883 $ | 0,0905 $ |
| **100 $CM^2$ À 200 $CM^2$** | | | |
| 15 cm x 20 cm – 141 $cm^2$ | 0,0654 $ | 0,0620 $ | 0,0620 $ |
| **Sacrum ou triangulaire** | | | |
| 20 cm x 20 cm – 154 $cm^2$ | 0,0893 $ | 0,0762 $ | 0,0763 $ |

a Selon le prix de la *Liste des médicaments* de février 2016 ou celui soumis par le fabricant

Les prix par $cm^2$ de surface active soumis pour les pansements Triact[MC] pansement mousse avec bordure en silicone (15 cm x 20 cm – 141 $cm^2$ et Sacrum 20 cm x 20 cm – 154 $cm^2$) sont supérieurs à la moyenne et à la médiane des prix des pansements absorbants bordés – mousse hydrophile seule ou en association inscrits sur la *Liste des médicaments* de février 2016. Ainsi, ces formats ne satisfont pas au critère économique et, par conséquent, au critère pharmacoéconomique.

Par contre, les prix par $cm^2$ de surface active soumis pour les pansements Triact[MC] pansement mousse avec bordure en silicone (10 cm x 10 cm – 36 $cm^2$ et 15 cm x 15 cm – 93 $cm^2$) sont inférieurs à la moyenne et à la médiane des prix des pansements absorbants bordés – mousse hydrophile seule ou en association inscrits sur la *Liste des médicaments* de février 2016. Ainsi,

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

ces formats 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)

Le traitement de plaies de pression au niveau du sacrum chez les personnes en soins palliatifs nécessite souvent l'usage de plusieurs types de pansements en même temps, entrainant des manipulations plus importantes aux changements de pansements. Ces manipulations au niveau de la plaie augmentent le risque de traumatismes, de douleur et de contamination bactérienne. Une réduction du nombre de manipulations est donc souhaitable chez cette clientèle fragilisée. Les propriétés du pansement sacrum de la gamme Triact^MC pansement mousse avec bordure en silicone pourraient permettre d'éviter l'utilisation de deux types de pansements différents pour obtenir les mêmes actions locales. En se substituant à l'usage combiné de plusieurs pansements, ces derniers pourraient également concourir à réduire le nombre de pansements utilisés.

L'INESSS est d'avis que ces considérations sont suffisamment importantes pour contrebalancer la conclusion défavorable sur les critères économique et pharmacoéconomique du pansement sacrum de la gamme Triact^MC pansement mousse avec bordure en silicone.

Concernant l'impact budgétaire, puisque les prix par $cm^2$ de surface active des pansements Triact^MC pansement mousse avec bordure en silicone (10 cm x 10 cm – 36 $cm^2$ et 15 cm x 15 cm – 93 $cm^2$) sont inférieurs à la moyenne et à la médiane des prix des pansements du même groupe, l'INESSS anticipe de faibles économies au budget de la RAMQ suivant leurs inscriptions aux listes.

### CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS À LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont d'avis d'inscrire les pansements suivants de la gamme Triact^MC pansement mousse avec bordure en silicone à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* du régime général et sur la *Liste des médicaments – Établissements* :

- Triact^MC pansement mousse avec bordure en silicone (10 cm x 10 cm – 36 $cm^2$)
- Triact^MC pansement mousse avec bordure en silicone (15 cm x 15 cm – 93 $cm^2$)
- Triact^MC pansement mousse avec bordure en silicone (Sacrum 20 cm x 20 cm – 154 $cm^2$)

De plus, il recommande de ne pas inscrire le pansement Triact^MC pansement mousse avec bordure en silicone (15 cm x 20 cm – 141 $cm^2$) aux listes des médicaments.

Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- La capacité d'absorption, l'efficacité et l'innocuité des pansements Triact^MC pansement mousse avec bordure en silicone sont au moins semblables à celles des pansements Restore Advanced Pans. hydrocellulaire adhésif dont la valeur thérapeutique est reconnue.
- Les prix par $cm^2$ de surface active des pansements Triact^MC pansement mousse avec bordure en silicone (15 cm x 20 cm – 141 $cm^2$ et Sacrum 20 cm x 20 cm – 154 $cm^2$) sont supérieurs à la moyenne et à la médiane des prix des pansements du même groupe.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 prix par $cm^2$ de surface active des pansements Triact[MC] pansement mousse avec bordure en silicone (10 cm x 10 cm – 36 $cm^2$ et 15 cm x 15 cm – 93 $cm^2$) sont inférieurs à la moyenne et à la médiane des prix des pansements du même groupe.
- L'utilisation du pansement sacrum de la gamme Triact[MC] pansement mousse avec bordure en silicone chez les patients fragilisés, en se substituant à l'usage combiné de plusieurs pansements, pourraient réduire le nombre de manipulations au niveau de la plaie du sacrum et donc le risque de traumatismes, de douleur et de contamination bactérienne. Ces considérations sont suffisamment importantes pour contrebalancer la conclusion défavorable sur les critères économique et pharmacoéconomique de ce pansement.
- Des économies négligeables seraient anticipées suivant l'ajout des pansements Triact[MC] pansement mousse avec bordure en silicone (10 cm x 10 cm – 36 $cm^2$, 15 cm x 15 cm – 93 $cm^2$ et Sacrum 20 cm x 20 cm – 154 $cm^2$) aux listes.

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

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

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

**Recommandations relatives aux demandes pour des pansements appartenant à une classe déjà inscrite et aux demandes d'ajout de formats pour des pansements déjà inscrits**

| Nom commercial | Fabricant | Recommandation |
|---|---|---|
| Biatain adhésif[MC]<br>(Sacrum 17 cm x 17 cm - 67 $cm^2$) | Coloplast | Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments |
| Biatain adhésif[MC]<br>(Sacrum 23 cm x 23 cm - 123 $cm^2$) | Coloplast | Avis d'inscription à la Liste du RGAM – Médicament d'exception / Avis d'inscription à la Liste Établissements |
| Aquacel[MC] Ag+ Extra<br>(15 cm x 15 cm - 225 $cm^2$) | Convatec | Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception |
| Aquacel[MC] Ag+ Extra<br>(20 cm x 30 cm - 600 $cm^2$) | Convatec | Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception |

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

# 7 AUTRE AVIS

## ZEPATIER[MC] – Hépatite C chronique

**DÉCEMBRE 2016**

**Marque de commerce :** Zepatier
**Dénomination commune :** Elbasvir/grazoprévir
**Fabricant :** Merck
**Forme :** Comprimé
**Teneur :** 50 mg – 100 mg

## Autre avis

**RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'apporter une modification à l'indication reconnue pour le paiement de Zepatier[MC] qui a été proposée dans l'avis de juillet 2016 pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1. La modification apportée à l'indication reconnue s'appliquerait à celle proposée pour la première et la deuxième année d'inscription aux listes des médicaments et serait la suivante :

**Indication reconnue pour le paiement**

- en monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1 qui présentent une fibrose hépatique légère (score Metavir de F1) et au moins un facteur de mauvais pronostic, une fibrose hépatique modérée (score Metavir de F2), une fibrose hépatique grave (score Metavir de F3)~~,~~ **ou** une cirrhose compensée (score Metavir de F4) ~~ou une cirrhose décompensée (stade Child-Pugh B)~~et qui n'ont jamais reçu de traitement contre le VHC.

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

  Les facteurs de mauvais pronostic sont définis ainsi :
  - manifestations extra-hépatiques graves de l'hépatite C (ex. cryoglobulinémie mixte de type II ou III avec atteintes d'organes, vasculite, néphropathie, lymphome non hodgkinien à cellules B);
  - co-infection par le VIH ou le VHB;
  - autre maladie du foie (ex. stéatohépatite non alcoolique);
  - diabète de type 2;
  - porphyrie cutanée tardive.

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

Zepatier[MC] est un comprimé d'association à doses fixes d'elbasvir et de grazoprévir. L'elbasvir est un inhibiteur de la protéine NS5A du virus de l'hépatite C (VHC) tandis que le grazoprévir est un inhibiteur de la protéase NS3/4A du VHC. Ils inhibent la réplication virale dans les cellules hôtes infectées. Zepatier[MC] est indiqué « pour le traitement de l'infection chronique par les génotypes 1, 3 ou 4 du virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes ». Il a fait notamment l'objet d'une recommandation par l'INESSS en juillet 2016 pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1, laquelle a été rendue publique en août 2016. Le ministre a toutefois reporté sa décision en raison d'un processus de négociation d'une entente d'inscription. Il s'agit d'une réévaluation de l'indication reconnue pour le paiement de Zepatier[MC] pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 afin d'assurer une cohérence avec les recommandations émises dans la monographie de produit approuvée par Santé Canada.

## BREF HISTORIQUE

Juillet 2016 Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – Avec conditions (Hépatite C chronique de génotype 1)

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

La valeur thérapeutique de Zepatier[MC] pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les personnes qui n'ont jamais été traitées a été reconnue sur la base de multiples publications. Parmi celles-ci, l'abrégé de Jacobson (2015) rapporte les données préliminaires de l'étude de phase II/III C-SALT, à devis ouvert. Cet essai a pour but d'évaluer notamment l'efficacité et l'innocuité de Zepatier[MC] administré pendant 12 semaines chez 30 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 qui sont atteints d'une cirrhose décompensée (score de Child-Pugh B). Ceux-ci n'ont jamais été traités ou l'ont été avec un traitement à base d'interféron pégylé (IFNpeg). L'objectif principal est d'évaluer le pourcentage de sujets obtenant une réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement (RVS12). Les données montrent un pourcentage de guérison significatif chez les patients qui présentent une cirrhose décompensée (RVS12 chez 90 % des patients (IC95 % : 73,5 % à 97,9 %). Or, il ressort que la dose de Zepatier[MC] administrée dans cet essai (50 mg - 50 mg) diffère de la dose évaluée pour ce produit. De plus, dans la monographie de produit approuvée par Santé Canada, il est indiqué que Zepatier[MC] peut être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A) mais pas chez ceux présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave (score de Child-Pugh B ou C). Ainsi, il s'avère pertinent de retirer la cirrhose décompensée (stade Child-Pugh B) de l'indication reconnue de Zepatier[MC].

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

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

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

En ce qui concerne l'impact financier sur le budget de la RAMQ, l'INESSS est d'avis que la modification recommandée à l'indication reconnue n'affecterait pas les estimations calculées antérieurement.

**PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**


- **Jacobson IM, Poordad F, Firpi-Morell R, et coll.** Efficacy and safety of grazoprevir and elbasvir in hepatitis C genotype 1-infected patients with Child-Pugh B cirrhosis (C-SALT part A). EASL 2015, Vienne, Autriche [En ligne. Page consultée le 7 septembre 2016]: http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_13.htm
- **Merck Canada Inc.** Monographie de produit de Zepatier[MC]. Kirkland (Qc); janvier 2016.


*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).

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux Québec

# Mise à jour des listes des médicaments de décembre 2016
## Annexe I

| Fabricant | Marque de commerce | Dénomination commune | Forme | Teneur | Recommandation |
|---|---|---|---|---|---|
| ABBOTT | Similac Alimentum Omega-3 et Omega-6 | formule nutritive - hydrolysat de caséine (nourrissons et enfants) | Pd. Orale Péd. | 400 g | Avis de refus d'inscription à la Liste du RGAM |
| ACERUS | Natesto | testostérone | Gel nasal | 4,5 % | Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique |
| ALEXION | Strensiq | asfotase alfa | Sol. Inj. S.C. | 100 mg/mL (0,8 mL) | Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments |
| ALEXION | Strensiq | asfotase alfa | Sol. inj. S.C. | 40 mg/mL (0,45 mL) | Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments |
| ALEXION | Strensiq | asfotase alfa | Sol. Inj. S.C. | 40 mg/mL (0,7 mL) | Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments |
| ALEXION | Strensiq | asfotase alfa | Sol. Inj. S.C. | 40 mg/mL (1 mL) | Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments |
| AMGEN | Neupogen | filgrastim | Sol. Inj. (ser) | 600 mcg/mL (0,5 mL) | Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception |
| AMGEN | Neupogen | filgrastim | Sol. Inj. (ser) | 600 mcg/mL (0,8 mL) | Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception |
| APOBIOL | Grastofil | filgrastim | Sol. Inj. (ser) | 600 mcg/mL (0,5 mL) | Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique |
| ARA PHARM. | Spirit Blood Glucose Test Strips | réactif quantitatif du glucose dans le sang | Bandelette | | Avis d'inscription à la Liste du RGAM |
| AZC | Xigduo | dapagliflozine/metformine (chlorhydrate de) | Co. | 5 mg - 1000 mg | Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception |
| AZC | Xigduo | dapagliflozine/metformine (chlorhydrate de) | Co. | 5 mg - 850 mg | Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception |
| BO. ING. | Ofev | nintedanib (ésilate de) | Caps. | 100 mg | Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments |
| BO. ING. | Ofev | nintedanib (ésilate de) | Caps. | 150 mg | Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments |
| BO. ING. | Praxbind | idarucizumab | Sol. Inj. I.V. | 50 mg/mL (50 mL) | Avis d'inscription à la Liste Établissements - Médicament d'exception - Avec conditions |
| COLOPLAST | Biatain adhésif (Sacrum 17 cm x 17 cm - 67 cm²) | pansement absorbant bordé - mousse hydrophile seule ou en association | Pans. | Sacrum | Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments |
| COLOPLAST | Biatain adhésif (Sacrum 23 cm x 23 cm - 123 cm²) | pansement absorbant bordé - mousse hydrophile seule ou en association | Pans. | Sacrum | Avis d'inscription à la liste du RGAM – Médicament d'exception et à la Liste des médicaments – Établissements |
| CONVATEC | Aquacel Ag+ Extra (15 cm x 15 cm - 225 cm²) | pansement antimicrobien - argent | Pans. | 201 cm² à 500 cm² (surface active) | Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception |
| CONVATEC | Aquacel Ag+ Extra (20 cm x 30 cm - 600 cm²) | pansement antimicrobien - argent | Pans. | Plus de 500 cm² (surface active) | Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception |
| GILEAD | Genvoya | elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide (hémifumarate de) | Co. | 150 mg - 150 mg - 200 mg - 10 mg | Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments |
| GSK | Arnuity Ellipta | fluticasone (furoate de) | Pd. pour Inh. | 100 mcg | Avis d'inscription aux listes des médicaments |
| GSK | Arnuity Ellipta | fluticasone (furoate de) | Pd. pour Inh. | 200 mcg | Avis d'inscription aux listes des médicaments |
| GSK | Breo Ellipta | vilantérol (triténate de)/fluticasone (furoate de) | Pd. pour Inh. | 25 mcg - 100 mcg/dose | Avis d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception |
| GSK | Breo Ellipta | vilantérol (triténate de)/fluticasone (furoate de) | Pd. pour Inh. | 25 mcg - 200 mcg/dose | Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception |
| HOLLISTER | Calcicare alginate de calcium (10,2 cm x 12 cm - 122 cm²) | pansement absorbant - fibres gélifiantes | Pans. | 100 cm² à 200 cm² (surface active) | Avis d'inscription à la liste du RGAM – Médicament d'exception et à la Liste des médicaments – Établissements |
| HOLLISTER | Calcicare alginate de calcium (10,2 cm x 20,3 cm - 207 cm²) | pansement absorbant - fibres gélifiantes | Pans. | 201 cm² à 500 cm² (surface active) | Avis d'inscription à la liste du RGAM – Médicament d'exception et à la Liste des médicaments – Établissements |
| HOLLISTER | Calcicare alginate de calcium (5 cm x 5 cm- 25 cm²) | pansement absorbant - fibres gélifiantes | Pans. | Moins de 100 cm² (surface active) | Avis d'inscription à la liste du RGAM – Médicament d'exception et à la Liste des médicaments – Établissements |
| HOLLISTER | Calcicare alginate de calcium 46 cm | pansement absorbant - fibres gélifiantes | Mèche | 30 cm à 90 cm | Avis d'inscription à la liste du RGAM – Médicament d'exception et à la Liste des médicaments – Établissements |
| HOLLISTER | Calcicare alginate de calcium avec argent (5cmx5cm-25cm²) | pansement antimicrobien - argent | Pans. | Moins de 100 cm² (surface active) | Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception |
| HOLLISTER | Calcicare alginate de calcium avec argent(10,2cmx12cm-122cm²) | pansement antimicrobien - argent | Pans. | 100 cm² à 200 cm² (surface active) | Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments |
| HOLLISTER | Restore interface avec argent (15 cm x 20 cm - 300 cm²) | pansement antimicrobien - argent | Pans. | 201 cm² à 500 cm² (surface active) | Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique |
| HOLLISTER | Restore interface avec argent (10 cm x 12,5 cm -125 cm²) | pansement antimicrobien - argent | Pans. | 100 cm² à 200 cm² (surface active) | Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique |
| HOLLISTER | Triact pans. mousse bordure silicone (15 cm x 15 cm - 93 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 – Médicament d'exception et à la Liste des médicaments – Établissements |
| HOLLISTER | Triact pans. mousse bordure silicone (10 cm x10cm - 36 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 – Médicament d'exception et à la Liste des médicaments – Établissements |
| HOLLISTER | Triact pans. mousse bordure silicone (15 cm x 20 cm -141 cm²) | pansement absorbant bordé - mousse hydrophile seule ou en association | Pans. | 100 cm² à 200 cm² (surface active) | Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments |
| HOLLISTER | Triact pans. mousse bordure silicone (Sacrum20cmx20cm-154cm²) | pansement absorbant bordé - mousse hydrophile seule ou en association | Pans. | Sacrum | Avis d'inscription à la liste du RGAM – Médicament d'exception et à la Liste des médicaments – Établissements |
| LAB. PARIS | On Call Vivid | réactif quantitatif du glucose dans le sang | Bandelette | | Avis d'inscription à la Liste du RGAM |
| M.J. | Nutramigen A+ LGG | formule nutritive - hydrolysat de caséine (nourrissons et enfants) | Pd. Orale Péd. | 561 g | Avis de refus d'inscription à la Liste du RGAM |
| MERCK | Bridion | sugammadex sodique | Sol. Inj. | 100 mg/mL (2 mL) | Avis d'inscription à la Liste Établissements - Médicament d'exception |
| MERCK | Bridion | sugammadex sodique | Sol. Inj. | 100 mg/mL (5 mL) | Avis d'inscription à la Liste Établissements - Médicament d'exception |
| MERCK | Keytruda | pembrolizumab | Pd. Perf. I.V. | 50 mg | Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue à la Liste Établissements - Médicament d'exception |
| MERCK | Zepatier | elbasvir/grazoprévir (génotype 1) | Co. | 50 mg - 100 mg | Autre avis |
| NIC-HIT | Nic-Hit | nicotine | Vap. buccal | 1 mg | Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique |

**Mise à jour des listes des médicaments de décembre 2016**
**Annexe I**

| Fabricant | Marque de commerce | Dénomination commune | Forme | Teneur | Recommandation |
|---|---|---|---|---|---|
| NIC-HIT | Nic-Hit | nicotine | Vap. buccal | 2 mg | Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique |
| PURDUE | Biphentin | méthylphénidate (chlorhydrate de) | Caps. L.A. | 10 mg | Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception |
| PURDUE | Biphentin | méthylphénidate (chlorhydrate de) | Caps. L.A. | 15 mg | Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception |
| PURDUE | Biphentin | méthylphénidate (chlorhydrate de) | Caps. L.A. | 20 mg | Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception |
| PURDUE | Biphentin | méthylphénidate (chlorhydrate de) | Caps. L.A. | 30 mg | Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception |
| PURDUE | Biphentin | méthylphénidate (chlorhydrate de) | Caps. L.A. | 40 mg | Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception |
| PURDUE | Biphentin | méthylphénidate (chlorhydrate de) | Caps. L.A. | 50 mg | Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception |
| PURDUE | Biphentin | méthylphénidate (chlorhydrate de) | Caps. L.A. | 60 mg | Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception |
| PURDUE | Biphentin | méthylphénidate (chlorhydrate de) | Caps. L.A. | 80 mg | Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception |
| RIVA | Calcite Liquide + D 400 | calcium (citrate de)/vitamine D | Sol. Orale | 500 mg - 400 UI/15 mL | Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception |
| THERATECH | Egrifta | tésamoréline (acétate de) | Pd. inj. S.C. | 1 mg | Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique |

*Institut national*
*d'excellence en santé*
*et en services sociaux*
Québec