Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

AVIS AU MINISTRE

DE

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

POUR LA MISE À JOUR DES LISTES DE MÉDICAMENTS

prévue le 1er février 2013 et reportée au 15 mars 2013

Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
14 février 2013

TABLE DES MATIÈRES

1 STATISTIQUES SUR LES TRAVAUX EFFECTUÉS POUR LA MISE À JOUR DES LISTES DONT L'ENTRÉE EN VIGUEUR INITIALEMENT PRÉVUE LE 1ER FÉVRIER 2013 EST REPORTÉE AU 15 MARS 2013 6

2 SECTION RÉGULIÈRE DE LA LISTE 8

2.1 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS 8

- *FRAGMIN^MC – Thrombose veineuse profonde aigüe et autres indications 8*
- *FREESTYLE PRECISION^MC – Mesure de la glycémie 10*
- *FREESTYLE PRECISION^MC (CÉTONE) – Mesure de la cétonémie 12*
- *MEDI+SURE^MC – Mesure de la glycémie 14*
- *ONBREZ BREEZHALER^MC – Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) 16*

3 MÉDICAMENTS D'EXCEPTION 20

3.1 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS D'EXCEPTION 20

- *NUTROPIN AQ NUSPIN^MC – Traitement du retard de croissance 20*
- *ORALAIR^MC – Rhinite allergique associée au pollen de graminées 22*
- *TOVIAZ^MC – Hyperactivité vésicale 29*

3.2 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVELLES INDICATIONS RECONNUES POUR DES MÉDICAMENTS D'EXCEPTION DÉJÀ INSCRITS 35

- *CYMBALTA^MC – Douleur chronique associée à l'arthrose du genou 35*
- *ZYVOXAM^MC – Infections à staphylocoques résistants à la méthicilline 44*

3.3 RECOMMANDATION DE MODIFICATION DES INDICATIONS RECONNUES POUR DES MÉDICAMENTS D'EXCEPTION DÉJÀ INSCRITS 50

- *LUCENTIS^MC – Œdème maculaire consécutif à une occlusion veineuse rétinienne 50*

4 AVIS DE REFUS 58

4.1 RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS – VALEUR THÉRAPEUTIQUE 58

- *FAMPYRA^MC – Amélioration de la marche en présence de sclérose en plaques 58*
- *LATUDA^MC – Schizophrénie 61*
- *QUADRAMET^MC – Traitement de la douleur liée aux métastases osseuses 65*

4.2 RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS 69

- *ACTONEL DR^MC – Ostéoporose 69*
- *ALOXI^MC – Prévention des nausées et des vomissements liés à la chimiothérapie 73*
- *DECAPEPTYL^MC – Procréation assistée 80*
- *DIFICID^MC – Infection à Clostridium difficile 86*
- *ELIQUIS^MC – Prévention de la thromboembolie veineuse post-arthroplastie 94*
- *PRECEDEX^MC – Sédation aux soins intensifs 99*
- *REMICADE^MC – Colite ulcéreuse 106*
- *SAPHRIS^MC – Maladie bipolaire 114*

5 ÉVALUATION DE MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX 117

- *AFINITOR^MC – Adénocarcinome rénal métastatique 117*
- *INLYTA^MC – Adénocarcinome rénal métastatique 120*
- *JAKAVI^MC – Splénomégalie associée à la myélofibrose 129*
- *JEVTANA^MC – Cancer de la prostate 143*
- *VECTIBIX^MC – Cancer colorectal métastatique 148*
- *VOTRIENT^MC – Sarcome des tissus mous métastatique 157*
- *ZELBORAF^MC – Mélanome avancé ou métastatique 162*

6 ÉVALUATION DE CERTAINS PANSEMENTS 164

- *ADVAZORB^MC, ADVAZORB^MC LITE, ADVAZORB^MC SILFIX, ADVAZORB^MC SILFIX LITE, ADVAZORB^MC SILFLO ET ADVAZORB^MC SILFLO LITE – Traitement des plaies 164*
- *AQUACEL^MC FOAM – Traitement des plaies 167*
- *BIATAIN SILICONE AG – Traitement des plaies 170*
- *ECLYPSE^MC, ECLYPSE ADHERENT^MC, ECLYPSE ADHERENT SACRAL^MC ET ECLYPSE BOOT^MC – Traitement des plaies 172*
- *HYDROFERA BLUE^MC – Traitement des plaies 174*
- *SILFLEX^MC – Traitement des plaies 176*

7 DEMANDE D'EXEMPTION DE L'APPLICATION DE LA MÉTHODE DU PRIX LE PLUS BAS (PPB) 178

- *BIAXIN^MC – Traitement des infections légères ou modérées 178*

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

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

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

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

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

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'INESSS

Président : **Monsieur Maurice Charlebois**
Administrateur de sociétés

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Docteur Maryse Turcotte, M.D.
Médecin au CSSSAD-CHAU de Lévis.

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

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

Président : **Docteur Stéphane P. Ahern,** M.D., M.A., FRCPC, Ph. D.
Interniste-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, professeur adjoint de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal, co-directeur, Secteur évaluation et éthique, Centre de pédagogie appliquée aux sciences de la santé, Université de Montréal

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

Docteur Michel Cauchon, M.D., C.C.M.F., F.C.M.F.
Omnipraticien, Unité de médecine familiale Maizerets, CSSS de Québec-Nord, professeur agrégé, Département de médecine familiale et de médecine d'urgence, Université Laval

Monsieur Martin Darveau, B. Pharm., M. Sc. (pratique pharm.), M. Sc. (sciences pharm.)
Pharmacien, Hôtel-Dieu de Lévis

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Docteure Danielle Pilon, M.D., M. Sc., FRCPC
Spécialiste en médecine interne et en pharmacologie clinique, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, professeure agrégée, Faculté de médecine, Université de Sherbrooke

Monsieur Stéphane Roux, B. Pharm., M. Sc.
Pharmacien, gestionnaire de l'Unité d'évaluation et d'information des médicaments, Département de pharmacie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

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

Spécialités des autres experts consultés dans le cadre des travaux de la mise à jour des listes dont l'entrée en vigueur initialement prévue le 1er février 2013 a été reportée au 15 mars 2013 :

Anesthésiologie, cardiologie, dermatologie, gastroentérologie, hématologie, hémato-oncologie, médecine familiale, médecine interne, microbiologie infectiologie, néphrologie, neurologie, nutrition, pédiatrie, pharmacie, pneumologie, psychiatrie, oncologie médicale, ophtalmologie, sciences infirmières, urologie.

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

Les avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux portant sur l'inscription, le refus ou le retrait de médicaments pour la *Liste de médicaments* du régime général ainsi que pour la *Liste de médicaments — Établissements*, qui entreront en vigueur le 15 mars 2013, apparaissent à l'annexe I. Le présent rapport décrit les principaux dossiers traités ainsi que les données statistiques liées à cette mise à jour des listes de médicaments.

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

1 STATISTIQUES SUR LES TRAVAUX EFFECTUÉS POUR LA MISE À JOUR DES LISTES DONT L'ENTRÉE EN VIGUEUR INITIALEMENT PRÉVUE LE 1ER FÉVRIER 2013 EST REPORTÉE AU 15 MARS 2013

Nombre de produits – par recommandation
(Note : Dans ce tableau, un produit correspond à une dénomination commune, une forme et une teneur pour un fabricant donné.)

RÉSULTAT DES TRAVAUX	Février 2013			
	RÉGIME GÉNÉRAL		ÉTABLISSEMENTS	
Recommandations quant à l'inscription				
Nouveaux produits / nouvelles indications	Nombre	Répartition	Nombre	Répartition
Recommandation d'inscription	118	61,1%	122	61,0 %
Section régulière	89	46,1%	103	51,5 %
Médicament d'exception	23	11,9%	14	7,0 %
Ajout indication (RGAM) / critère reconnu (Établ)	6	3,1%	5	2,5 %
Recommandation de refus	71	36,8%	75	37,5 %
Valeur thérapeutique	59	30,6%	61	30,5 %
Autre	12	6,2%	14	7,0 %
Autre*		0,0%		0,0 %
Demande retirée par le fabricant	1	0,5%	1	0,5 %
Dossiers dont l'étude demeurait en cours **	2	1,0%	2	1,0 %
Sous-total	192	99,5 %	199	99,5 %
Réévaluations - médicaments d'exception		0,0%		0,0%
Transfert comme médicaments d'exception	0	0,0%	0	0,0%
Transfert à la section régulière	0	0,0%	0	0,0%
Transfert à la section régulière refusé	0	0,0%	0	0,0%
Modifications indications (RGAM) / critère reconnu (Établ)	1	0,5%	1	0,5%
Acceptées	1	0,5%	1	0,5%
Refusées	0	0,0%	0	0,0%
Recommandation de retrait	0	0,0%	0	0,0%
Maintien du statut	0	0,0%	0	0,0%
Sous-total	1	0,5 %	1	0,5 %
TOTAL	193	100,0 %	200	100,0 %

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

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

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

** Dossiers maintenus à l'étude :

- Le dossier Botox[MC] pour le traitement de l'incontinence urinaire causée par l'hyperactivité neurogène du détrusor demeurera sous étude afin de poursuivre les consultations avec les experts.
- Le dossier Rebif[MC] pour le traitement du syndrome clinique isolé demeurera sous étude afin de poursuivre les consultations avec les experts.
- Le dossier Kuvan[MC] a fait l'objet de travaux complémentaires lors de la présente liste. Plusieurs éléments scientifiques de divers paradigmes ont été identifiés et ont été jugés importants tant par les experts cliniciens consultés que par l'INESSS. Plusieurs questions demeurent cependant difficiles à quantifier et des analyses ultérieures sont nécessaires, pour bien apprécier les répercussions potentielles de cette médication sur le développement psychomoteur de l'enfant et de l'adulte. Les implications pharmacoéconomiques et sociétales propres à ce dossier sont complexes et exigent des analyses novatrices.
- Autres listes précédentes
  - Catena[MC] : À la demande du ministre, afin de poursuivre l'évaluation de Catena[MC] lorsque des modifications seront apportées au cadre d'évaluation des médicaments indiqués pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires rares.

Nombre de dossiers - par type de dossier
(Note : Dans ce tableau, un dossier correspond à une dénomination commune pour une indication donnée et pour un fabricant donné. Chaque dossier peut donc contenir plusieurs produits, formes et teneurs.)

Dossiers	**Février 2013**
Expertise externe[1]	37
Expertise interne[2]	5
Génériques	62
Incomplets	27
Total	**131**

[1] Expertise par les membres du CSEMI et/ou experts externes
[2] Expertise interne et extension de ligne

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

2 SECTION RÉGULIÈRE DE LA LISTE

2.1 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS

FRAGMIN[MC] – Thrombose veineuse profonde aigüe et autres indications

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Fragmin
Dénomination commune : Daltéparine sodique
Fabricant : Pfizer
Forme : Solution injectable
Teneur : 2 500 UI/ml (4 ml)

Ajout aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La daltéparine est une héparine de bas poids moléculaire utilisée comme agent antithrombotique. Elle est indiquée pour la thromboprophylaxie chirurgicale, la prévention et le traitement de la thrombose veineuse profonde aigüe, les cardiopathies ischémiques instables et la prévention de la coagulation au cours de l'hémodialyse ou de l'hémofiltration. Il s'agit d'une nouvelle présentation de la solution injectable de daltéparine moins concentrée, soit de 2 500 UI/ml en fiole unidose de 4 ml. Plusieurs formulations de daltéparine sont actuellement inscrites sur les listes de médicaments. Il s'agit de la première évaluation de cette présentation de daltéparine par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de la daltéparine a été reconnue lors de son inscription en 1996. Cette nouvelle présentation offre des avantages liés à sa faible concentration. En effet, lorsque de faibles doses de daltéparine sont requises, l'usage d'une solution injectable moins concentrée est souhaitable afin de réduire les risques d'erreur liés à l'étape de la dilution de solutions plus concentrées. Cela est le cas notamment en prévention de la coagulation dans le système extracorporel au cours de l'hémodialyse ou de l'hémofiltration chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale.

Ainsi, l'usage de la fiole unidose de 2 500 UI/ml de daltéparine est jugé pertinent et cette formulation satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le coût de la fiole de 2 500 UI/ml de daltérapine offerte en format de 4 ml est de 15,93 $. Notons que cette fiole contient le même nombre d'unités internationales que l'ampoule de 10 000 UI/ml de daltérapine, et ce, à un coût de format identique. Il en résulte que la fiole de 2 500 UI/ml de daltérapine satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

La présentation en fiole unidose représente une option sécuritaire pour les professionnels de la santé, les patients et leurs aidants naturels, comparativement à l'ampoule de 10 000 UI/ml, qui est une source d'incidents fréquents.

Puisque l'usage de la daltéparine se ferait principalement dans le milieu hospitalier, le fabricant a effectué un impact budgétaire seulement pour son inscription à la *Liste de médicaments – Établissements*. Il est supposé que les ordonnances de cette nouvelle fiole proviendraient [redacted]. De plus, il est présumé que [redacted] % des patients qui reçoivent actuellement [redacted] utiliseraient la fiole de 2 500 UI/ml.

Impact budgétaire net de l'ajout de Fragmin[MC] 2 500 UI/ml aux listes de médicaments

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	Établissements	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
INESSS	RAMQ	0 $	0 $	0 $	0 $
	Établissements	0 $	0 $	0 $	0 $

L'INESSS adhère aux hypothèses et à la conclusion de l'analyse du fabricant. Il a également étudié l'impact d'inscrire cette nouvelle fiole sur le budget de la RAMQ. Selon les statistiques de facturation de la RAMQ entre le 1er août 2011 et le 31 juillet 2012, 164 personnes assurées utilisaient l'ampoule de 10 000 UI/ml. Parmi celles-ci, 48 % prenaient des chélateurs du phosphore ou d'autres médicaments administrés chez les insuffisants rénaux. La nouvelle fiole pourrait être utilisée chez cette clientèle, prenant ainsi une bonne part du marché de l'ampoule de 10 000 UI/ml. Étant donné que leur coût de traitement est identique, l'impact budgétaire net est nul.

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- Cette nouvelle présentation est jugée pertinente lorsque de faibles doses sont requises.
- Le coût de la fiole de 2 500 UI/ml de daltérapine offerte en format de 4 ml est le même que celui de l'ampoule de 10 000 UI/ml de daltérapine.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire la fiole de Fragmin[MC] de 2 500 UI/ml (4 ml) sur les listes de médicaments.

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

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

FREESTYLE PRECISION[MC] – Mesure de la glycémie

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Freestyle Precision
Dénomination commune : Réactif quantitatif du glucose dans le sang
Fabricant : Abbott
Forme : Bandelette

Ajout à la liste du RGAM

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La bandelette FreeStyle Precision[MC] détermine quantitativement la concentration de glucose dans le sang entier grâce à l'électrochimie ampérométrique. Plusieurs bandelettes de mesure de la glycémie sont actuellement inscrites sur la *Liste de médicaments* du régime général. Les divers systèmes de mesure de la glycémie sont dotés de caractéristiques qui les différencient les uns des autres. Le lecteur Precision Xtra[MC] mesure le glucose et détecte le bêta-hydroxybutyrate dans le sang. Il s'agit de la première évaluation de FreeStyle Precision[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (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 15197:2003). L'INESSS est d'avis que la bandelette FreeStyle Precision[MC] satisfait au critère de la valeur thérapeutique, car elle fournit des résultats exacts et précis.

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

Le prix par bandelette FreeStyle Precision[MC], en format de 100 bandelettes, est de 0,69 $. Il se situe dans l'intervalle des prix des bandelettes inscrites à la *Liste de médicaments*, soit de 0,40 $ à 0,82 $.

Le coût moyen pondéré de l'ensemble des bandelettes de glycémie inscrites à la *Liste de médicaments*, selon les statistiques de facturation à la RAMQ du 1er août 2011 au 31 juillet 2012, est de 0,73 $ par bandelette. Le coût de la bandelette FreeStyle Precision[MC] est jugé acceptable, car il est inférieur au coût moyen pondéré. Ainsi, l'INESSS est d'avis que la bandelette de glycémie FreeStyle Precision[MC] satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente un impact budgétaire dans lequel [redacted] avec l'ajout des bandelettes FreeStyle Precision[MC]. Les parts de marché attribuées au nouveau produit seraient de [redacted] % la première année, de [redacted] % la deuxième année et de [redacted] % la troisième.

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

Impact budgétaire net de l'inscription de FreeStyle Precision[MC] sur la *Liste de médicaments*

Scénario - RAMQ	**An 1**	**An 2**	**An 3**	**Total**
Fabricant[a]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
INESSS[a]	-26 607 $	-51 002 $	-83 423 $	-161 032 $

a Estimations tenant compte de la marge bénéficiaire du grossiste, mais excluant le coût des services professionnels du pharmacien

L'INESSS considère les parts de marché prévues par le fabricant comme réalistes. Toutefois, de nouvelles prévisions sont réalisées en utilisant les données de facturation des bandelettes de glycémie à la RAMQ qui diffèrent de celles utilisées par le fabricant. Ainsi, il est estimé que le budget de la RAMQ pourrait profiter d'économies d'environ 160 000 $ pour les trois premières années suivant l'inscription de FreeStyle Precision[MC].

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- La bandelette FreeStyle Precision[MC] satisfait au critère de la valeur thérapeutique car elle fournit des résultats exacts et précis.
- Le prix de la bandelette FreeStyle Precision[MC] est inférieur au coût moyen pondéré de l'ensemble des bandelettes de glycémie inscrites à la *Liste de médicaments*.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire la bandelette de glycémie FreeStyle Precision[MC] sur la *Liste de médicaments* du régime général.

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

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

FREESTYLE PRECISION[MC] (CÉTONE) – Mesure de la cétonémie

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Freestyle Precision (Cétone)
Dénomination commune : Réactif quantitatif des cétones dans le sang
Fabricant : Abbott
Forme : Bandelette

Ajout à la liste du RGAM

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La bandelette FreeStyle Precision[MC] (Cétone) détermine quantitativement la concentration de bêta-hydroxybutyrate dans le sang entier grâce à l'électrochimie ampérométrique. Le bêta-hydroxybutyrate est le corps cétonique prédominant retrouvé dans la circulation sanguine lors d'une acidocétose diabétique. Les bandelettes de mesure de la cétonémie Nova Max Plus[MC] (Cétone) et Precision Xtra[MC] (Cétone) sont actuellement inscrites sur la *Liste de médicaments* du régime général. Les divers systèmes de mesure de la cétonémie sont dotés de caractéristiques qui les différencient les uns des autres. Le système Precision Xtra[MC] permet de mesurer le glucose et de détecter le bêta-hydroxybutyrate dans le sang. Il s'agit de la première évaluation de FreeStyle Precision[MC] (Cétone) par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'exactitude et la précision de ce système de mesure ont été évaluées. Les résultats des tests d'exactitude correspondent aux normes fixées pour ces appareils. L'INESSS est d'avis que la bandelette FreeStyle Precision[MC] (Cétone) satisfait au critère de la valeur thérapeutique, car elle fournit des résultats exacts et précis.

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

Le prix par bandelette FreeStyle Precision[MC] (Cétone), en format de 10 bandelettes, est de 1,51 $. Le coût moyen pondéré de l'ensemble des bandelettes de cétonémie inscrites à la *Liste de médicaments*, selon les statistiques de facturation à la RAMQ du 1er août 2011 au 31 juillet 2012, est de 1,51 $ par bandelette. Ainsi, l'INESSS est d'avis que la bandelette de cétonémie FreeStyle Precision[MC] (Cétone) 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 un impact budgétaire dans lequel [redacted] avec l'ajout des bandelettes FreeStyle Precision[MC] (Cétone). Le produit s'approprierait ses parts de marché auprès de [redacted].

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

Impact budgétaire net de l'inscription de FreeStyle Precision[MC] (Cétone) sur la *Liste de médicaments*

Scénario - RAMQ	**An 1**	**An 2**	**An 3**	**Total**
Fabricant	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
INESSS	0 $	0 $	0 $	0 $

L'INESSS considère les hypothèses des prévisions budgétaires présentées comme réalistes. Ainsi, l'inscription des bandelettes FreeStyle Precision[MC] (Cétone) n'aurait aucune incidence sur le budget de la RAMQ.

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- La bandelette FreeStyle Precision[MC] (Cétone) satisfait au critère de la valeur thérapeutique car elle fournit des résultats exacts et précis.
- Le prix d'une bandelette FreeStyle Precision[MC] (Cétone) est identique au coût moyen pondéré de l'ensemble des bandelettes de cétonémie inscrites à la *Liste de médicaments.*

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire la bandelette FreeStyle Precision[MC] (Cétone) sur la *Liste de médicaments* du régime général.

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

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

MEDI+SURE[MC] – Mesure de la glycémie

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Medi+Sure
Dénomination commune : Réactif quantitatif du glucose dans le sang
Fabricant : Medisure
Forme : Bandelette

Ajout à la liste du RGAM

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La bandelette Medi+Sure[MC] détermine quantitativement la concentration de glucose dans le sang entier grâce à la technologie électrochimique. Plusieurs bandelettes de mesure de la glycémie sont actuellement inscrites sur la *Liste de médicaments* du régime général. Les divers systèmes de mesure de la glycémie sont dotés de caractéristiques qui les différencient les uns des autres. Il s'agit de la première évaluation de Medi+Sure[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (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 15197:2003 et ISO 9001:2008). L'INESSS est d'avis que la bandelette Medi+Sure[MC] satisfait au critère de la valeur thérapeutique, car elle fournit des résultats exacts et précis.

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

Le prix par bandelette Medi+Sure[MC] est de 0,49 $. Actuellement, le prix unitaire des bandelettes inscrites à la *Liste de médicaments* varie de 0,40 $ à 0,82 $.

Le coût moyen pondéré de l'ensemble des bandelettes de glycémie inscrites à la *Liste de médicaments*, selon les statistiques de facturation à la RAMQ du 1er août 2011 au 31 juillet 2012, est de 0,73 $ par bandelette. Le coût de la bandelette Medi+Sure[MC] est jugé acceptable car il est inférieur au coût moyen pondéré. Ainsi, l'INESSS est d'avis que la bandelette de glycémie Medi+Sure[MC] satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente un impact budgétaire dans lequel [redacted] avec l'ajout des bandelettes Medi+Sure[MC]. Les parts de marché attribuées au nouveau produit seraient de [redacted] % la première année, de [redacted] % la deuxième année et de [redacted] % la troisième.

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

Impact budgétaire net de l'inscription de Medi+Sure[MC] sur la *Liste de médicaments*

Scénario - RAMQ	An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant[a]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
INESSS[a]	-653 $	- 678 $	- 701 $	-2 032 $

a Estimations tenant compte de la marge bénéficiaire du grossiste, mais excluant le coût des services professionnels du pharmacien

L'INESSS considère les hypothèses des prévisions budgétaires présentées comme optimistes. En effet, les parts de marché prévues par le fabricant ne semblent pas réalistes, car :

- Les prévisions calculées par l'INESSS en utilisant les données de facturation des bandelettes de glycémie à la RAMQ diffèrent de celles utilisées par le fabricant.
- L'historique de l'inscription de bandelettes à la liste à un coût inférieur à celui de toutes les autres bandelettes montre une prise de parts de marché lors des deux premières années suivant leur inscription de beaucoup inférieures à celles prévues par le fabricant.

Ainsi, l'INESSS estime que le budget de la RAMQ pourrait profiter d'économies négligeables pour les trois premières années suivant l'inscription de Medi+Sure[MC].

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- La bandelette Medi+Sure[MC] satisfait au critère de la valeur thérapeutique, car elle fournit des résultats exacts et précis.
- Le prix de la bandelette Medi+Sure[MC] est inférieur au coût moyen pondéré de l'ensemble des bandelettes de glycémie inscrites à la *Liste de médicaments*.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire la bandelette de glycémie Medi+Sure[MC] sur la *Liste de médicaments* du régime général.

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

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

ONBREZ BREEZHALER[MC] – Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Onbrez Breezhaler
Dénomination commune : Indacatérol
Fabricant : Novartis
Forme : Poudre pour inhalation avec applicateur
Teneur : 75 mcg par capsule

Ajout aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'indacatérol est un agoniste β_2 à longue durée d'action (BALA) qui, à l'instar des autres BALA, induit un effet bronchodilatateur. Il est indiqué « à raison d'une prise par jour, pour le traitement bronchodilatateur d'entretien à long terme de l'obstruction des voies aériennes chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), y compris la bronchite chronique et l'emphysème ». L'indacatérol n'est pas indiqué pour le traitement de l'asthme. Deux autres BALA, le salmétérol (Serevent[MC], Serevent Diskus[MC] et Serevent Diskhaler[MC]) et le formotérol (Foradil & Aerolizer[MC]) sont indiqués pour le traitement de la MPOC et de l'asthme. Ces derniers sont inscrits sur les listes de médicaments. La présente évaluation découle de l'opportunité que l'INESSS a offerte au fabricant de soumettre une demande de réévaluation à la suite du refus d'inscrire Onbrez Breezhaler[MC] sur les listes de médicaments.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2012 Avis de refus

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de l'indacatérol a déjà été reconnue pour le traitement des personnes souffrant de MPOC modérée ou grave. Les résultats des études de Kerwin (2011) et de Barnes (2010) montrent que l'indacatérol est plus efficace qu'un placebo pour contrôler la fonction respiratoire. De plus, les données d'une comparaison indirecte en réseau (Cope 2012) démontrent que l'efficacité de l'indacatérol 75 mcg administré une fois par jour pour contrôler la fonction respiratoire est semblable à celle du tiotroprium 18 mcg administré une fois par jour, à celle du salmétérol 50 mcg ainsi qu'à celle du formotérol 12 mcg, administré deux fois par jour. Aucune nouvelle donnée clinique n'a été présentée à l'occasion de cette réévaluation.

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

Le fabricant a soumis une réduction du prix d'Onbrez Breezhaler[MC] 75 mcg. Le coût mensuel de traitement est maintenant de 55 $. Celui de Serevent[MC], de Serevent Diskus[MC] et de Serevent Diskhaler[MC] varie de 61 $ à 64 $ et celui d'Oxeze Turbuhaler[MC] et de Foradil & Aerolizer[MC] varie de 42 $ à 55 $ selon la dose. Ces coûts incluent les services professionnels du pharmacien.

Du point de vue pharmacoéconomique, l'analyse de minimisation des coûts non publiée déjà évaluée est présentée de nouveau. Dans la présente analyse, le fabricant tient compte du nouveau coût de traitement et compare Onbrez Breezhaler[MC] aux autres BALA, soit Serevent[MC], Serevent Diskus[MC], Oxeze Turbuhaler[MC] et Foradil & Aerolizer[MC] en excluant Spiriva[MC], un

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

anticholinergique à longue durée d'action (ACLA). Cette analyse repose toujours sur l'hypothèse d'une efficacité similaire entre l'indacatérol et les autres BALA inhalés inscrits aux listes de médicaments. Les données d'efficacité et d'innocuité proviennent de la comparaison indirecte en réseau de Cope.

Parmi les approches présentées par le fabricant, la comparaison du coût journalier basé sur les doses théoriques ainsi que la comparaison du coût pondéré de l'ensemble des BALA sont celles retenues par l'INESSS.

Analyse de minimisation des coûts comparant Onbrez Breezhaler[MC] aux autres bronchodilatateurs inhalés utilisés pour le traitement de la MPOC modérée ou grave chez des sujets adultes

Bronchodilatateurs	Dose quotidienne recommandée	Coût quotidien selon la dose recommandée[a]	
		Fabricant	INESSS
Onbrez Breezhaler[MC]	75 mcg	[redacted] $	1,55 $
Serevent[MC]	100 mcg	[redacted] $	1,75 $
Serevent Diskus[MC]	100 mcg	[redacted] $	1,75 $
Serevent & Diskhaler[MC]	100 mcg	n.d.	1,86 $
Oxeze Turbuhaler 6 mcg[MC]	12 mcg	[redacted] $	1,11 $
OxezeTurbuhaler 12 mcg[MC]	24 mcg	[redacted] $	1,48 $
Foradil & Aerolizer[MC]	24 mcg	[redacted] $	1,55 $
Coût moyen pondéré – BALA seulement	s.o.	[redacted] $	1,60 $[b]

a Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* de juin 2012 ou selon le prix soumis par le fabricant, excluant celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste
b Coût moyen pondéré calculé en tenant compte des parts de marché estimé selon les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période d'avril 2011 à mars 2012
s.o. Sans objet
n.d. Non disponible

Selon l'INESSS, dans le contexte actuel du traitement de la MPOC, le coût de traitement avec l'indacatérol doit être comparé à celui des autres médicaments à longue action de la même classe thérapeutique des agonistes β_2, soit le formotérol et le salmétérol. Sur la base de l'ensemble des données cliniques évaluées, l'efficacité d'Onbrez Breezhaler[MC] est reconnue par l'INESSS comme étant semblable à celle de ses comparateurs. Ainsi, l'analyse de minimisation des coûts est jugée pertinente. Le coût quotidien d'Onbrez Breezhaler[MC] est inférieur à celui des médicaments contenant le salmétérol et est supérieur ou comparable à celui des médicaments contenant le formotérol. De plus, selon les parts de marché des BALA, obtenues à partir des données de facturation à la RAMQ pour la période d'avril 2011 à mars 2012, le coût d'Onbrez Breezhaler[MC] s'avère inférieur au coût moyen quotidien pondéré de l'ensemble des BALA. Par conséquent, l'INESSS est d'avis qu'Onbrez Breezhaler[MC] satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

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

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire dans laquelle il suppose [redacted] marché total des bronchodilatateurs inhalés consécutive à l'arrivée d'Onbrez Breezhaler[MC]. L'analyse est fondée sur le nombre d'ordonnances par année et le coût moyen par ordonnance selon une durée d'utilisation équivalente à 30 jours pour chacune des classes de médicaments. Il est prévu que le médicament prendrait des parts de marché de [redacted] % la première année, de [redacted] % la deuxième année et de [redacted] % la troisième année. Ces parts proviendraient [redacted] inscrits aux listes de médicaments utilisés pour le traitement de la MPOC en fonction des doses quotidiennes administrées.

Impact budgétaire net de l'inscription d'Onbrez Breezhaler[MC] à la *Liste de médicaments*

Scénarios[a]		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	RAMQ	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, le plus élevé			[redacted] $
		Pour trois ans, le plus faible			[redacted] $
INESSS	RAMQ	-43 158 $	-108 395 $	-134 220 $	-285 773 $
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, le plus élevé[b]			-571 545 $
		Pour trois ans, le plus faible[c]			-171 672 $

a Estimation tenant compte de la marge bénéficiaire du grossiste et du coût des services professionnels du pharmacien
b Scénario dans lequel les parts de marché d'indacatérol prévues par le fabricant sont doublées
c Scénario dans lequel les prises de parts de marché d'indacatérol proviennent entièrement des BALA

L'INESSS juge que les estimations présentées par le fabricant sont optimistes. En effet, lorsqu'on tient compte des données de facturation à la RAMQ depuis 2006, certains constats diffèrent de ceux du fabricant. Ainsi, l'INESSS a réalisé une estimation d'impact budgétaire basée sur les hypothèses suivantes :

- une croissance du marché total et de chaque classe de médicaments utilisés dans la MPOC différentes de celles du fabricant;
- des prises de parts de marché différentes dont la majorité (90 %) proviennent des BALA, la minorité (10 %) du tiotropium et aucune des combinaisons fixes associant un corticostéroïde et un BALA inhalé.

Ainsi, l'INESSS estime que le budget de la RAMQ pourrait bénéficier d'économies d'environ 286 000 $ pour les trois prochaines années suivant l'inscription du médicament.

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

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique de l'indacatérol, à raison d'une inhalation de 75 mcg administrée une fois par jour, est reconnue pour le traitement des personnes atteintes de MPOC modérée ou grave. En effet, l'indacatérol est plus efficace qu'un placebo pour contrôler la fonction respiratoire et d'efficacité semblable à ses comparateurs.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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'indacatérol est offert à un coût quotidien inférieur au coût moyen journalier pondéré des formulations de salmétérol et de formotérol.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Onbrez Breezhaler[MC] sur les listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Barnes PJ, Pocock SJ, Magnussen S, et coll.** Integrating indacaterol dose selection in a clinical study in COPD using an adaptative seamless design. Pulm Pharmacol Ther. 2010; 23:165-71.
- **Cope S, Zhang J, Williams J, et coll.** Efficacy of once-daily indacaterol 75 mug relative to alternative bronchodilators in COPD: A study level and a patient level network meta-analysis.BMC Pulm Med. 2012; 12(1) :29
- **Kerwin EM, Gotfried MH, Lawrence D, et coll.** Efficacy and tolerability of indacaterol 75 mcg once daily in patients aged ≥ 40 years with chronic obstructive pulmonary disease: Results from 2 double-blind, placebo-controlled 12-weeks study. Clin Ther. 2011; 33:1974-84.

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

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

3 MÉDICAMENTS D'EXCEPTION

3.1 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS D'EXCEPTION

NUTROPIN AQ NUSPIN[MC] – Traitement du retard de croissance

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Nutropin AQ NuSpin
Dénomination commune : Somatotrophine
Fabricant : Roche
Forme : Stylo
Teneur : 5 mg/ml (2ml)

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La somatotrophine est une hormone de croissance indiquée pour le traitement du retard statural associé à un déficit en hormone de croissance, une insuffisance rénale chronique ou le syndrome de Turner. Elle est habituellement injectée par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Nutropin AQ NuSpin[MC] est un stylo pour injection jetable. La somatotrophine est actuellement inscrite à la section des médicaments d'exception des listes (Humatrope[MC], Nutropin[MC], Nutropin AQ[MC], Nutropin AQ Pen[MC], Saizen[MC]). Il s'agit de la première évaluation de Nutropin AQ NuSpin[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de la somatotrophine a déjà été reconnue par l'INESSS en 1997. Nutropin AQ NuSpin[MC] est un stylo prérempli multiusage, jetable et prêt à être utilisé. Il contient une cartouche de 10 mg de somatotrophine identique à celle actuellement inscrite aux listes (Nutropin AQ Pen[MC]). L'efficacité, l'innocuité et le mode d'administration demeurent les mêmes car la solution injectable du stylo pour injection est la même que celle contenue dans la cartouche. L'INESSS a déjà reconnu l'apport et la pertinence des stylos préremplis. En conséquence, Nutropin AQ NuSpin[MC] satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le coût par milligramme de somatotrophine de Nutropin AQ NuSpin[MC] est de 38,94 $ et est égal à celui des cartouches de Nutropin AQ Pen[MC] dont la somatotrophine s'administre à l'aide d'un stylo durable.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant conclut que le rapport coût-efficacité est le même pour Nutropin AQ Pen[MC] et Nutropin AQ NuSpin[MC] puisque leur coût est identique.

Selon l'INESSS, une analyse de minimisation des coûts est justifiée pour comparer le nouveau produit avec les autres formulations de somatotrophine. En effet, à doses équivalentes, l'hypothèse d'une efficacité semblable entre les différentes présentations de somatotrophine est acceptée. Ainsi, le coût par mg de Nutropin AQ NuSpin[MC] de 38,94 $ est inférieur ou égal à celui

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 toutes les autres formulations de somatotrophine, qui varie de 38,94 $ à 46,67 $. Ainsi, l'INESSS est d'avis que Nutropin AQ NuSpin[MC] satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

L'INESSS est conscient des répercussions négatives de tels dispositifs jetables sur l'environnement. Pour cette raison, il souhaite que ces stylos soient utilisés à bon escient. En effet, l'utilisation de cartouches avec un stylo durable est un choix plus écologique, mais les stylos jetables constituent une option pertinente chez les personnes ayant une diminution de la vision ou de la dextérité, ou chez les enfants.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente un impact budgétaire dans lequel [redacted] avec l'ajout de Nutropin AQ NuSpin[MC]. Il croit être en mesure d'aller chercher respectivement [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % du marché pour les trois premières années.

Impact budgétaire net de l'inscription de Nutropin AQ NuSpin[MC] à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*

Scénario - RAMQ	An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant[a]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
INESSS[a]	-2 565 $	-3 786 $	-3 844 $	-10 195 $

a Estimations tenant compte de la marge bénéficiaire du grossiste, mais excluant le coût des services professionnels du pharmacien

L'INESSS considère les parts de marché prévues par le fabricant comme réalistes. Toutefois, des prévisions sont calculées en utilisant les données de facturation de la somatotrophine à la RAMQ qui diffèrent de celles utilisées par le fabricant. Ainsi, il est estimé que le budget de la RAMQ pourrait profiter d'économies d'environ 10 000 $ pour les trois premières années suivant l'inscription de Nutropin AQ NuSpin[MC].

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique de Nutropin AQ NuSpin[MC] est reconnue car ce stylo jetable contient la même solution pour injection que la cartouche à insérer dans un stylo durable.
- Les stylos préremplis constituent une option pertinente pour certains patients.
- Le coût par mg de Nutropin AQ NuSpin[MC] est inférieur ou égal à celui de toutes les autres formulations de somatotrophine.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Nutropin AQ NuSpin[MC] sur les listes de médicaments avec les mêmes indications reconnues que celles des autres produits de la gamme.

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

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

ORALAIR[MC] – Rhinite allergique associée au pollen de graminées

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Oralair
Dénomination commune : Extrait allergénique de pollen de graminées
Fabricant : Paladin
Forme : Comprimé sublingual
Teneurs : 100 IR et 300 IR

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Oralair[MC] est une immunothérapie allergénique sublinguale. Ce médicament consiste en un mélange de cinq extraits de pollens de graminées : le dactyle pelotonné (*dactylis glomerata L.*), la flouve odorante (*Anthoxanthum odoratum L.*), l'ivraie vivace (*Lolium perenne L.*), le pâturin des prés (*Poa pratensis L.*) et la fléole des prés (*Phleum pratense L.*). Ce produit est indiqué pour « le traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière modérée ou grave associée au pollen de graminées, avec ou sans conjonctivite, chez les patients âgés de 5 à 50 ans qui sont atteints de rhinite allergique, avec ou sans conjonctivite, depuis au moins deux saisons polliniques et qui n'ont pas répondu adéquatement ou toléré la pharmacothérapie classique ». La teneur de 100 IR est utilisée uniquement à des fins de titration de dose. D'autres allergènes spécifiques aux graminées, s'administrant par voie sous-cutanée, sont inscrits sur les listes de médicaments. Il s'agit de la première évaluation d'Oralair[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études de Didier (2011), de Wahn (2009) ainsi qu'une comparaison indirecte non publiée ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Efficacité et innocuité chez les adultes

L'étude de Didier est un essai à répartition aléatoire et à double insu dont le but est de comparer l'efficacité et l'innocuité d'Oralair[MC] 300 IR à celles d'un placebo. Cette étude a évalué l'effet d'un traitement de désensibilisation débuté deux ou quatre mois avant le début de la saison pollinique et poursuivi jusqu'à la fin de cette saison. Au total, 426 adultes atteints de rhinoconjonctivite consécutive à une allergie au pollen de graminées depuis au moins deux ans ont reçu Oralair[MC] 300 IR ou un placebo. Une médication de secours comprenant des antihistaminiques et des corticostéroïdes nasaux ou oraux était permise. Les symptômes d'allergie sont évalués par l'échelle *Average rhinoconjunctivitis total symptom score* (ARTSS). Lorsque cette échelle est ajustée pour tenir compte de la consommation des médicaments de secours, celle-ci devient l'*Average adjusted symptom score* (AAdSS). Quant au *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* (RQLQ), il mesure la qualité de vie des personnes allergiques. Dans la monographie, il est recommandé d'entreprendre le traitement d'Oralair[MC] quatre mois avant le début de la saison pollinique. C'est pourquoi seules les données liées à cette période ont été retenues. Ainsi, les principaux résultats obtenus après trois saisons de traitement sont les suivants :

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 symptômes d'allergie selon l'AAdSS sont réduits de 34,8 %, par rapport au placebo, dans le groupe recevant Oralair[MC], pour une différence de -1,81 (IC95 % : -2,61 à -1,02, p < 0,0001).
- Les symptômes d'allergie selon l'ARTSS sont réduits de 33,9 %, par rapport au placebo, dans le groupe recevant Oralair[MC], pour une différence de -1,37 (IC95 % : -2,03 à -0,72, p < 0,0001).
- Le score au questionnaire RQLQ est diminué de 0,43 point, par rapport au placebo, dans le groupe recevant Oralair[MC] (p = 0,0003).
- Les principaux effets indésirables dans le groupe recevant Oralair[MC] sont le prurit buccal, l'irritation de la gorge et l'œdème buccal. Leur intensité a diminué tout au long des trois années.

La méthodologie de cette étude est considérée comme adéquate. Les résultats démontrent une réduction plus importante des symptômes de rhinoconjonctivite chez les personnes traitées avec Oralair[MC], comparativement à celles qui reçoivent un placebo. Selon l'avis des experts, ces résultats sont jugés cliniquement significatifs, car la diminution des scores obtenus, par rapport au placebo, sur l'échelle ARTSS est supérieure à 20 %. Toutefois cet effet est jugé modeste. La durée sur trois saisons de traitement donne un aperçu du maintien de l'effet d'Oralair[MC] à moyen terme. Un suivi d'une durée minimale de cinq ans permettrait de vérifier si l'effet de ce traitement persiste à plus long terme. Ces données ont été recueillies, mais elles ne sont toujours pas publiées. Les effets indésirables sont principalement limités à la sphère de l'oto-rhino-laryngologie et ceux-ci tendent à diminuer rapidement après quelques semaines.

Efficacité et innocuité chez les enfants et les adolescents

L'étude de Wahn est un essai à répartition aléatoire et à double insu dont le but est de comparer l'efficacité et l'innocuité d'Oralair[MC] 300 IR à celles d'un placebo. Au total, 278 sujets âgés de 5 ans à 17 ans, atteints de rhinoconjonctivite allergique modérée à grave induite par le pollen de graminées depuis au moins deux ans ont été inclus. Le traitement est débuté 4 mois avant la saison pollinique puis, est maintenu jusqu'à la fin de cette saison. Une médication de secours pouvait également être administrée. Les principaux résultats après une saison pollinique démontrent une réduction plus importante des symptômes de rhinoconjonctivite chez les personnes traitées avec Oralair[MC] comparativement à celles qui ne le reçoivent pas. Ces résultats sont jugés cliniquement significatifs puisqu'un écart de 28 % comparativement au placebo est constaté à l'échelle *Rhinoconjunctivitis total symptom score* (RTSS). Toutefois, il s'agit d'un effet modeste. Cette évaluation porte sur une seule saison pollinique. Par conséquent, on ne peut présumer du maintien à long terme de l'effet d'Oralair[MC] chez cette population.

Efficacité comparative avec l'immunothérapie sous-cutanée

Une méta-analyse et une comparaison indirecte, non publiée, compare l'efficacité d'Oralair[MC] à l'immunothérapie sous-cutanée (ITSC). Les résultats de [redacted] études à répartition aléatoire sont retenus et [redacted] est utilisé à titre de comparateur commun. Le paramètre d'évaluation principal de ces études est la diminution des symptômes de la rhinite allergique, mesurée à l'aide d'échelles validées. L'ampleur de l'effet a été exprimée dans chaque étude à l'aide d'une différence moyenne normalisée (*standardized mean difference* ou SMD) étant donné la variabilité dans les échelles utilisées. Le principal résultat est que :

- la différence des scores associés aux symptômes est de [redacted] entre le groupe recevant Oralair[MC] et celui recevant l'ITSC.

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

Malgré la présence de certaines limites méthodologiques, notamment la variabilité notée dans le nombre de saisons polliniques évaluées et le faible nombre d'études recensées pour documenter l'efficacité des ITSC utilisées au Québec, les résultats de cette comparaison indirecte sont jugés adéquats. Ainsi, l'efficacité d'Oralair^MC est jugée semblable à celle de l'ITSC.

En conclusion, les données démontrent qu'Oralair^MC est plus efficace qu'un placebo pour le traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière modérée ou grave associée au pollen de graminées. Les effets indésirables sont principalement limités à la sphère de l'oto-rhino-laryngologie et ceux-ci tendent à diminuer après quelques semaines. De plus, selon les résultats provenant d'une comparaison indirecte non publiée, l'efficacité d'Oralair^MC est semblable à celle de l'ITSC. Par conséquent, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique d'Oralair^MC pour le traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière modérée ou grave associée au pollen de graminées.

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

Le coût de traitement annuel d'Oralair^MC, incluant les services professionnels du pharmacien, est de 713 $. Ce coût est supérieur à celui de l'ITSC inscrit sur les listes de médicaments et employé avant la saison pollinique, dont le coût varie de 115 $ à 123 $.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée de minimisation des coûts est présentée. Elle repose sur l'hypothèse qu'Oralair^MC a une efficacité semblable à celle des ITSC (protocoles annuel et saisonnier) chez des sujets atteints de rhinite allergique saisonnière associée au pollen de graminées. Une comparaison avec Pollinex^MC-R et Grazax^MC a été effectuée, mais n'a pas été retenue par l'INESSS. Pollinex^MC-R est employé pour les allergies à l'herbe à poux et Grazax^MC n'est pas commercialisé au Canada. De plus, la comparaison avec le protocole annuel n'a pas été évaluée, puisque les personnes qui l'utilisent ont plusieurs allergies, alors qu'Oralair^MC vise des sujets spécifiquement allergiques au pollen des graminées. Cette analyse :

- porte sur un horizon temporel de 3 ans;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité observées dans la comparaison indirecte non publiée;
- est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle les coûts directs en médicaments, en services professionnels du pharmacien, en visites médicales et en traitement d'une réaction anaphylactique ainsi que les coûts indirects en frais de déplacement et en absentéisme de court terme sont considérés.

La prémisse du modèle consiste à justifier le coût de traitement plus élevé d'Oralair^MC par une réduction du nombre de visites médicales associées aux injections de l'ITSC et, par le fait même, des absentéismes et des déplacements liés à ces visites.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 Oralair[MC] à l'immunothérapie sous-cutanée utilisée pour le traitement de la rhinite allergique saisonnière associée au pollen de graminées

	Fabricant	INESSS[a]
Médicament	**Coût de traitement**	**Coût de traitement**
Oralair[MC]		
Première année	[redacted] $	De 1 002 $ à 1 027 $
Deuxième et troisième année	[redacted] $	De 2 008 $ à 2 057 $
ITSC	**Protocole saisonnier[b]**	**Protocole présaisonnier[c]**
Première année	[redacted] $	De 1 026 $ à 1 250 $
Deuxième et troisième année	[redacted] $	De 2 053 $ à 2 502 $

a Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* d'octobre 2012 ou selon le prix soumis par le fabricant, incluant les frais en services professionnels du pharmacien et excluant la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le protocole saisonnier correspond à une injection hebdomadaire pendant les trois mois qui précèdent la saison pollinique et à une injection mensuelle pendant quatre mois au cours de celle-ci.
c Le protocole présaisonnier correspond à une injection hebdomadaire pendant environ trois mois (totalisant 9 ou 11 injections) précédant la saison pollinique.

L'INESSS juge que l'analyse pharmacoéconomique est adéquate et adhère aux hypothèses du fabricant quant au salaire horaire employé et aux frais de déplacement. Il juge que la durée de l'absentéisme fixée à [redacted] heures par le fabricant est conservatrice, mais que cette dernière pourrait atteindre trois heures chez certaines personnes. Ainsi, des analyses de sensibilité dans lesquelles la durée de l'absentéisme varie ont été effectuées. Notons que certains paramètres de cette étude ont été modifiés afin de refléter davantage la pratique québécoise :

- Le protocole saisonnier considéré dans l'analyse du fabricant correspond à une injection hebdomadaire pendant les trois mois qui précèdent la saison pollinique et à une injection mensuelle pendant quatre mois au cours de celle-ci. Or, en pratique, ils reçoivent le protocole présaisonnier qui consiste en une injection hebdomadaire pendant environ trois mois précèdant la saison pollinique. L'usage de ce dernier protocole a pour conséquence de réduire le coût de traitement du comparateur et le nombre de visites dédiées aux injections.
- Une ordonnance d'EpiPen[MC] a été considérée pour les personnes prenant l'ITSC. Toutefois, comme ils reçoivent leurs injections chez leur médecin de famille, il est rare qu'ils aient un auto-injecteur EpiPen[MC] en leur possession. Selon l'avis d'experts, cette ordonnance serait donnée aux personnes prenant Oralair[MC], puisqu'elles consomment ce produit à la maison sans l'assistance d'un professionnel de la santé. Cette modification accroît les coûts directs associés à la prise d'Oralair[MC] et diminue ceux de son comparateur.

Malgré ces changements, Oralair[MC] génère toujours des économies comparativement au protocole présaisonnier d'ITSC. Celles-ci varient entre 69 $ et 668 $, selon les différentes durées d'absentéisme considérées, pour les trois années de traitement. Ainsi, Oralair[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)

La rhinite allergique est une affection très courante. La sensibilisation aux allergies polliniques augmente au cours de l'âge scolaire et la gravité des symptômes atteints un sommet pendant

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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'adolescence. Chez certaines personnes, elle peut perturber la qualité de vie et la productivité au travail et à l'école. Dans les cas les plus graves, elle peut provoquer une crise d'asthme. L'immunothérapie est le seul traitement qui permet de combattre la cause même de l'allergie. Jusqu'à récemment, une seule forme d'administration de ce type de traitement, soit la voie sous-cutanée, était disponible.

Le principal avantage d'Oralair[MC] consiste en une administration simple et pratique à la maison, contrairement à l'ITSC, qui nécessite des visites répétées chez le médecin susceptibles d'occasionner des absences à l'école ou au travail. Selon les statistiques de facturation de la RAMQ entre 2007 et 2011, 54 personnes prenaient en moyenne annuellement une ITSC pour traiter l'allergie aux graminées seulement. Si l'ensemble de ces personnes recevaient Oralair[MC] au lieu de l'ITSC, cela permettrait d'économiser par année environ 13 000 $ en visites chez le médecin. Dans la perspective du système de santé, ces économies ne viennent contrebalancer que partiellement le coût plus élevé du traitement avec Oralair[MC]. En fait, la plus grande part des économies avec Oralair[MC] comparativement à l'ITSC est obtenue grâce à une diminution de l'absentéisme lorsque la perspective sociétale est considérée.

Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire présentée repose sur une approche épidémiologique utilisée pour circonscrire la population québécoise souffrant de rhinite allergique saisonnière associée au pollen de graminées. Il en découle qu'environ [redacted] Québécois seraient traités pour cette allergie à l'aide d'ITSC, comparativement à environ [redacted] qui ne le seraient pas. Il est anticipé que les parts de marché d'Oralair[MC], qui proviendraient des sujets présentement traités par ITSC, seraient de [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % pour les trois prochaines années. Celles en provenance des personnes allergiques aux graminées et non traitées par ITSC seraient de [redacted] %, [redacted] % et de [redacted] %.

Impact budgétaire net de l'inscription d'Oralair[MC] à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant[a]	RAMQ	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, le plus élevé			[redacted] $
		Pour trois ans, le plus faible			[redacted] $
INESSS[a]	RAMQ	290 882 $	348 252 $	410 593 $	1 049 727 $
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, le plus élevé [b]			2 079 807 $
		Pour trois ans, le plus faible [b]			1 006 543 $

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

b Scénarios dans lesquels le nombre de personnes susceptibles d'être désensibilisées et la croissance annuelle du nombre de gens souhaitant être traités varient

L'impact budgétaire estimé par le fabricant n'est pas retenu par l'INESSS puisqu'il reflète davantage la situation européenne où les allergies prédominantes aux graminées sont plus fréquentes qu'au Québec. Ainsi, l'INESSS a réalisé une analyse d'impact budgétaire basée sur les hypothèses suivantes :

- Comme mentionné précédemment, 54 personnes assurées en moyenne reçoivent l'ITSC pour traiter l'allergie aux graminées seulement. Parmi celles-ci, il est supposé que 25 %, 35 % et 50 % changeraient pour Oralair[MC] au cours des trois prochaines années.

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

- Avec l'arrivée d'Oralair[MC], plusieurs personnes qui n'étaient pas en mesure de recevoir l'ITSC voudront maintenant être traitées. Sur la base d'opinions d'experts, entre 500 et 1 000 Québécois souffrant de rhinite allergique seraient suffisamment incommodés par leur allergie prédominante aux graminées pour souhaiter être désensibilisés. Il est supposé qu'une majorité d'entre eux utiliseraient Oralair[MC] au cours des trois prochaines années.
- Une croissance annuelle des personnes actuellement non traitées, qui voudront être désensibilisées, est estimée entre 1 % et 5 %.
- Seuls les produits utilisés dans le protocole présaisonnier ont été considérés dans l'analyse.

En conclusion, il est estimé que l'ajout d'Oralair[MC] à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments entraînerait des coûts additionnels d'environ 1,0 M$ en médicaments pour les trois premières années. Ceux-ci peuvent varier en fonction du nombre de personnes susceptibles d'être désensibilisées et la croissance annuelle du nombre de gens souhaitant être traités.

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- Oralair[MC] est plus efficace qu'un placebo pour le traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière modérée ou grave associée au pollen de graminées.
- Oralair[MC] est jugé d'efficacité semblable à l'ITSC.
- Les effets indésirables sont principalement limités à la sphère de l'oto-rhino-laryngologie et ceux-ci tendent à diminuer après quelques semaines.
- Des coûts supplémentaires d'environ 1,0 M$ en médicaments pour les trois prochaines années sont prévus à la suite de l'ajout d'Oralair[MC] à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*. Notons que des visites chez le médecin seront évitées pour les personnes qui prennent actuellement une ITSC et qui changeront pour ce produit.
- Le coût lié à l'usage d'Oralair[MC], considérant une perspective sociétale, est inférieur à celui de son comparateur. Ainsi, il satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Oralair[MC] sur les listes de médicaments, selon l'indication reconnue suivante :

- pour le traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière modérée ou grave associée au pollen de graminées.

  La durée maximale de l'autorisation sera de 3 saisons polliniques consécutives.

  Il est à noter qu'Oralair[MC] n'est pas autorisé en association avec l'immunothérapie sous-cutanée.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Didier A, Worm M, Horak F, et coll.** Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol. 2011;128:559-66.

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

- **Wahn U, Tabar A, Kuna P, et coll.** Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjuntivitis. J Allergy Clin Immunol. 2009;123:160-6.

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

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

TOVIAZ[MC] – Hyperactivité vésicale

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Toviaz
Dénomination commune : Fésotérodine
Fabricant : Pfizer
Forme : Comprimé longue action
Teneurs : 4 mg et 8 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La fésotérodine est un antagoniste compétitif des récepteurs muscariniques. Elle est indiquée « pour le traitement symptomatique de la vessie hyperactive, se caractérisant par une fréquence mictionnelle accrue, une urgence mictionnelle, une incontinence d'urgence ou toute combinaison de ces symptômes ». D'autres agents antimuscariniques sont inscrits sur les listes de médicaments pour le traitement de cette condition médicale, soit l'oxybutynine à libération immédiate figurant à la section régulière et les médicaments d'exception suivants : l'oxybutynine sous des formes à libération prolongée (Ditropan XL[MC], Oxytrol[MC], Uromax[MC]), la solifénacine (Vesicare[MC]), la toltérodine (Detrol[MC], Detrol[MC] LA) et le trospium (Trosec[MC]). Il s'agit de la première évaluation de Toviaz[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études de Chapple (2007 et 2008), de Nitti (2007), de Kaplan (2010), de Herschorn (2009), de Scarpero (2011), de Kelleher (2008 et 2012), de Madhuvrata (2012) et de Kessler (2011) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Efficacité contre un placebo

L'efficacité et l'innocuité de la fésotérodine, aux doses de 4 mg et de 8 mg prises une fois par jour, sont évaluées dans deux études de phase III comparatives avec placebo, à double insu et d'une durée de 12 semaines (Chapple 2007 et Nitti). Les participants sont atteints d'une hyperactivité vésicale se manifestant quotidiennement par au moins huit mictions accompagnées d'au moins six mictions urgentes ou d'au moins trois épisodes d'incontinence d'urgence. Ces études sont jugées de bonne qualité méthodologique. Elles démontrent que, par rapport au placebo, le traitement avec la fésotérodine à 4 mg ou à 8 mg s'est soldé par des améliorations statistiquement et cliniquement significatives des trois paramètres principaux à la semaine 12, soit le nombre de mictions par 24 heures, le nombre d'épisodes d'incontinence d'urgence par 24 heures et la réponse au traitement. L'ampleur de l'effet sur les deux premiers paramètres est jugée modeste, mais la comparaison la plus pertinente demeure celle contre un antimuscarinique.

Efficacité contre la toltérodine à libération prolongée

Deux études cliniques de supériorité à répartition aléatoire (Kaplan et Herschorn) évaluent l'efficacité et l'innocuité de la fésotérodine comparativement à celles de la toltérodine à

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

libération prolongée. Les participants sont atteints d'une hyperactivité vésicale se manifestant par au moins huit mictions par jour ou au moins un épisode d'incontinence d'urgence. Les principaux résultats obtenus à la semaine 12 sont présentés dans le tableau suivant.

Comparaison des principaux résultats d'efficacité de la fésotérodine et de la toltérodine à libération prolongée tirés des études de Kaplan (2010) et d'Herschorn (2009)

Paramètres d'évaluation à la semaine 12	Kaplan[a] (n = 2 417)			Herschorn (n = 1 712)		
	Fésotérodine 8 mg/jour	Toltérodine 4 mg/jour	Valeur p	Fésotérodine 8 mg/jour	Toltérodine 4 mg/jour	Valeur p
Variation du nombre moyen d'incontinences d'urgence/24 heures[b]	-1,95	-1,74	0,0072	-1,72	-1,61	0,0172
Variation du nombre moyen de mictions/24 heures	-2,60	-2,30	0,0016	-2,20	-2,1	0,38
Variation du nombre moyen d'épisodes d'urgence/24 heures	-4,2	-3,5	< 0,0001	-3,5	-3,1	0,054

a Les résultats étant présentés sous la forme de graphiques dans l'étude, les valeurs numériques sont tirées du rapport des réviseurs de Santé Canada
b Objectif d'évaluation principal des deux études

Les études de Kaplan et d'Herschorn sont de bonne qualité méthodologique et le comparateur choisi est jugé adéquat. Les résultats des deux études démontrent que la réduction du nombre d'incontinences d'urgence par jour est supérieure, sur le plan statistique, avec la fésotérodine par rapport à la toltérodine. Toutefois, en ce qui concerne les deux paramètres secondaires d'efficacité précités, cette supériorité s'est révélée uniquement dans l'étude de Kaplan. Par ailleurs, les différences observées en faveur de la fésotérodine sont de faible ampleur. En raison de ces deux constats, il est difficile d'apprécier les avantages cliniques qui découleraient de l'usage de la fésotérodine par rapport à la toltérodine. À la lumière de ces essais, il est néanmoins possible de conclure que la fésotérodine est au moins aussi efficace que la toltérodine, aux doses utilisées dans ces études.

Efficacité à long terme

La publication de Scarpero consiste en une analyse *post hoc* de données groupées, recueillies lors de la prolongation, en devis ouvert, des études de Chapple (2007) et de Nitti, portant sur l'efficacité et l'innocuité de la fésotérodine. Au total, 890 personnes, soit environ la moitié de la population totale initiale de ces essais, ont participé à cette prolongation et ont eu la possibilité de recevoir initialement de la fésotérodine à la dose de 8 mg pendant au moins 24 mois. En dépit de l'absence de groupe comparateur et du fait que 51 % des sujets ont abandonné la fésotérodine durant cette période, principalement pour un manque d'efficacité, son effet sur les paramètres d'efficacité s'est maintenu à long terme pour le reste des participants, et s'est même amélioré pour certaines personnes qui recevaient déjà la fésotérodine avant la phase de prolongation.

Innocuité

Les résultats des études révèlent que la fésotérodine est bien tolérée. De plus, la fréquence des effets indésirables semble être dose-dépendante. Par ailleurs, le profil d'innocuité de la

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

fésotérodine à la dose de 8 mg s'apparente à celui de la toltérodine à libération prolongée à la dose de 4 mg. Toutefois, une différence se démarque entre les deux traitements en ce qui concerne la sécheresse buccale, qui survient davantage avec la fésotérodine, soit chez 28 % des sujets contre 13 % et 16 % de ceux prenant la toltérodine dans les essais de Kaplan et d'Herschorn, respectivement. Enfin, les résultats de l'étude de prolongation de Scarpero permettent de conclure qu'un traitement à plus long terme avec la fésotérodine est bien toléré.

Comparaison de la fésotérodine avec les autres antimuscariniques
La méta-analyse de Chapple (2008) et la revue systématique de Madhuvrata (2012) ont comparé l'efficacité et l'innocuité de divers agents antimuscariniques, dont la fésotérodine, l'oxybutynine, la solifénacine, la toltérodine et le trospium, pour le traitement de l'hyperactivité vésicale. Bien que les auteurs soulèvent quelques différences entre certains traitements, les experts consultés sont d'avis que ces agents sont globalement d'efficacité similaire.

La publication de Kessler a pour but de comparer, selon une approche méta-analytique en réseau, les effets indésirables liés à la prise notamment de fésotérodine, d'oxybutynine, de solifénacine, de toltérodine et de trospium. Les résultats montrent que leurs profils d'innocuité sont semblables, à l'exception de l'oxybutynine par voie orale, à des doses quotidiennes de 10 mg ou plus, qui cause davantage d'effets indésirables. Ces résultats sont confirmés dans la méta-analyse de Chapple (2008). Celle-ci met également en évidence que l'oxybutynine à libération immédiate est moins bien tolérée.

En conséquence, l'efficacité de la fésotérodine est comparable à celle des antimuscariniques inscrits sur les listes de médicaments. Outre l'oxybutynine à libération immédiate, l'innocuité de la fésotérodine est semblable à celle de ses comparateurs.

Qualité de vie
Deux études de Kelleher (2008 et 2012) portant sur la qualité de vie ont été analysées. Cette dernière a été évaluée principalement à l'aide du questionnaire validé *King's Health*, qui comporte neuf domaines.

La publication de 2008 consiste notamment en l'analyse préplanifiée des données groupées des études de Chapple (2007) et de Nitti. On y rapporte, entre autres, pour chacun des traitements et des domaines du questionnaire, les variations du score entre le début des études et la semaine 12. Ainsi, l'amélioration de la qualité de vie a été cliniquement supérieure avec la fésotérodine, par rapport au placebo, dans 6 des 9 domaines du questionnaire précité avec la dose de 8 mg et dans 3 des 9 domaines avec celle de 4 mg.

La publication de 2012 évalue la variation des mesures de qualité de vie collectées durant la prolongation des études de Chapple (2007) et de Nitti. Malgré les limites inhérentes à un devis ouvert, il ressort que les scores de 8 des 9 domaines ont continué de s'améliorer à 12 mois et à 24 mois, qu'on les compare aux valeurs de base de la phase à double insu ou à celles de la phase ouverte, et ce, de façon statistiquement et cliniquement significative.

En conclusion, la fésotérodine utilisée à des doses quotidiennes de 4 mg ou de 8 mg est plus efficace qu'un placebo pour le traitement de l'hyperactivité vésicale et elle améliore de façon cliniquement significative la qualité de vie. Son effet sur l'amélioration des symptômes et sur la qualité de vie peut perdurer jusqu'à 24 mois et ses effets indésirables sont bien tolérés. De

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

plus, la fésotérodine est au moins aussi efficace que la toltérodine à libération prolongée, quoique la sécheresse buccale survienne plus fréquemment. Au surplus, de l'avis des experts, l'efficacité et l'innocuité des antimuscariniques inscrits sont semblables, mis à part le fait que l'oxybutynine à libération immédiate est moins bien tolérée. En conséquence, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de la fésotérodine pour le traitement de l'hyperactivité vésicale.

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

Le coût mensuel d'un traitement avec la fésotérodine à la dose quotidienne de 4 mg ou de 8 mg est de 45 $, tout comme celui de la solifénacine. Celui des différentes formulations à libération prolongée d'oxybutynine varie de 40 $ à 55 $. Le coût mensuel d'un traitement avec la toltérodine est de 57 $ et celui avec le trospium oscille entre 23 $ et 46 $. Il est à noter que le coût d'un traitement avec l'oxybutynine à libération immédiate, figurant à la section régulière de la *Liste de médicaments*, est beaucoup moins élevé, variant de 6 $ à 9 $ par mois.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée est évaluée. Elle se base sur l'hypothèse que l'efficacité et l'innocuité de la fésotérodine sont semblables à celles de la solifénacine, de la toltérodine et du trospium pour le traitement de l'hyperactivité vésicale et elle compare leurs coûts de traitement annuels. Seul le coût de la médication est considéré.

Analyse de minimisation des coûts comparant la fésotérodine aux autres agents antimuscariniques utilisés comme traitement de deuxième intention[a] pour l'hyperactivité vésicale

Médicament	Coût de traitement annuel	
	Fabricant	INESSS[b]
Fésotérodine	547,50 $	547,50 $
Oxybutynine (libération prolongée)	s.o.	489,10 $ à 673,92 $
Solifénacine	547,50 $	547,50 $
Toltérodine	692,22 $	689,85 $
Trospium	554,44 $	277,40 $ à 554,80 $
Coût moyen pondéré	n.d.	636,01 $[c]

a L'expression « traitement de deuxième intention » réfère à l'indication reconnue pour les antimuscariniques inscrits à la section d'exception des listes de médicaments.
b Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* de juin 2012 ou selon le prix soumis par le fabricant
c Calculé selon les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1er août 2011 au 31 juillet 2012
n.d. Non disponible
s.o. Sans objet

Sur la base de l'ensemble des données évaluées, l'INESSS estime que l'efficacité et l'innocuité de la fésotérodine sont semblables à celles des autres antimuscariniques inscrits comme médicaments d'exception pour le traitement de l'hyperactivité vésicale, lorsque l'oxybutynine est mal tolérée, contre-indiquée ou inefficace. L'analyse de minimisation des coûts est donc considérée comme pertinente. Elle révèle que le coût d'un traitement avec la fésotérodine est moins élevé que celui avec la toltérodine à libération prolongée, le comparateur actif dans les études cliniques. Par ailleurs, le coût d'un traitement avec la fésotérodine est inférieur au coût moyen pondéré des antimuscariniques, lorsqu'ils sont retenus comme comparateurs. Ce coût est calculé selon les statistiques de facturation de la RAMQ durant la période du 1er août 2011

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

au 31 juillet 2012. En somme, l'INESSS juge que la fésotérodine 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)

Deux teneurs de fésotérodine sont offertes sur le marché et leur efficacité par rapport au placebo a été démontrée. Cela peut constituer un avantage par rapport à d'autres antimuscariniques à dose fixe, pour permettre la titration de la dose sur une base individuelle en vue d'optimiser le traitement en tenant compte des effets indésirables.

Analyse d'impact budgétaire

Pour ce qui est de l'impact budgétaire, le fabricant soumet une analyse basée sur l'historique des demandes de remboursement de [redacted]. Il estime que le marché de ces médicaments continuerait de croître à un taux moyen de [redacted] % par année et que l'inscription de la fésotérodine sur les listes de médicaments provoquerait [redacted]. Il est prévu que la fésotérodine s'accaparerait [redacted] % du marché la première année, [redacted] % la deuxième année et [redacted] % la troisième année, suivant son inscription. Ses parts de marché proviendraient de celles [redacted] à leurs parts de marché respectives. Des coûts moyens par demande de remboursement pour les comparateurs retenus sont estimés à partir d'une base de données sur l'utilisation des médicaments pour l'année 2011.

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

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant[a]	RAMQ	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	Analyse de sensibilité	Le plus faible			[redacted] $
		Le plus élevé			[redacted] $
INESSS[b]	RAMQ	-51 823 $	-138 008 $	-194 271 $	-384 102 $

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

b Estimation incluant le coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,35 $ et la marge bénéficiaire du grossiste

Selon les statistiques de facturation de la RAMQ de l'année 2007 à l'année 2011, le taux de croissance annuel du marché des antimuscariniques serait un peu plus faible que celui estimé par le fabricant. De plus, les prévisions de prise du marché par la fésotérodine sont jugées optimistes et sont aussi revues à la baisse. Par ailleurs, l'INESSS est d'avis que l'inscription de la fésotérodine aux listes de médicaments ne devrait pas créer d'expansion supplémentaire du marché des antimuscariniques. En tenant compte de ces hypothèses, il est prévu que des économies d'environ 384 000 $ pourraient être générées sur le budget de la RAMQ pour les trois prochaines années.

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique de Toviaz^MC est reconnue pour le soulagement des symptômes liés à l'hyperactivité vésicale, car son efficacité est supérieure à celle d'un placebo et au

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

moins semblable à celle des autres antimuscariniques utilisés comme traitement pour cette condition médicale. De plus, son innocuité est comparable à celle des antimuscariniques inscrits sur les listes comme médicament d'exception.

- Le coût d'un traitement avec Toviaz[MC] est inférieur à celui de la toltérodine et au coût moyen pondéré des antimuscariniques inscrits sur les listes comme médicaments d'exception, tout en étant plus élevé que celui de la formulation d'oxybutynine à libération immédiate figurant dans la section régulière de ces listes.
- L'inscription de la fésotérodine aux listes de médicaments pourrait générer des économies d'environ 384 000 $ sur le budget de la RAMQ pour les trois prochaines années.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Toviaz[MC] sur les listes de médicaments, selon l'indication reconnue suivante :

- pour le traitement de l'hyperactivité vésicale pour les personnes chez qui l'oxybutynine est mal tolérée, contre-indiquée ou inefficace;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Chapple C, Khullar V, Gabriel Z, et coll.** The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review ant meta-analysis. Eur urol 2008;54:543-62.
- **Chapple C, Van Kerrebroeck P, Tubaro, et coll.** Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. Eur Urol. 2007;52(4):1204-12.
- **Herschorn S, Swift S, Guan Z, et coll.** Comparison of fesoterodine and tolterodine extended release for the treatment of overactive bladder: a head-to-head placebo-controlled trial. BJU Int. 2009;105(1):58-66.
- **Kaplan SA, Schneider T, Foote JE, et coll.** Superior efficacy of fesoterodine over tolterodine extended release with rapid onset: a prospective, head-to-head, placebo-controlled trial. BJU Int. 2010;107(9):1432-40.
- **Kelleher CJ, Dmochowski RR, Berriman S, et coll.** Sustained improvement in patient-reported outcomes during long-term fesoterodine treatment for overactive bladder symptoms: pooled analysis of two open-label extension studies. BJU Int 2012;110(3):392-400.
- **Kelleher CJ, Tubaro A, Wang JT, et coll.** Impact of fesoterodine on quality of life: pooled data from two randomized trials. BJU Int. 2008;102(1):56-61.
- **Kessler TM, Bachmann LM, Minder C, et coll.** Adverse event assessment of antimuscarinic for treating overactive bladder: a network meta-analytic approach. PLoS One. 2011;6(2):e16718.
- **Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, et coll.** Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults (Review). Cochrane Database Syst Rev 2012; CD005429.
- **Nitti VW, Dmochowski R, Sand PK, et coll.** Efficacy, safety and tolerability of fesoterodine for overactive bladder syndrome. Urol. 2007;178(6):2488-94.
- **Scarpero H, Sand PK, Kelleher CJ, et coll.** Long-term safety, tolerability, and efficacy of fesoterodine treatment in men and women with overactive bladder symptoms. Curr Med Res Opin 2011;27(5):921-30.

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

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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'AJOUT DE NOUVELLES INDICATIONS RECONNUES POUR DES MÉDICAMENTS D'EXCEPTION DÉJÀ INSCRITS

CYMBALTA[MC] – Douleur chronique associée à l'arthrose du genou

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Cymbalta
Dénomination commune : Duloxétine
Fabricant : Lilly
Forme : Capsule longue action
Teneurs : 30 mg et 60 mg

Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La duloxétine est un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline possédant des propriétés analgésiques et antidépressives. Elle est actuellement inscrite à la section des médicaments d'exception pour le traitement de la douleur associée à la neuropathie diabétique périphérique, à la fibromyalgie et à la lombalgie chronique. La présente évaluation porte sur une nouvelle indication : « pour la prise en charge de la douleur chronique associée à l'arthrose du genou ». La dose recommandée est de 60 mg par jour. Pour contrôler la douleur associée à cette condition, plusieurs options de traitement sont inscrites sur les listes de médicaments, notamment l'acétaminophène, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les opioïdes. Il s'agit de la première évaluation de Cymbalta[MC], pour la prise en charge de la douleur chronique associée à l'arthrose du genou, par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées pour évaluer la valeur thérapeutique de la duloxétine pour soulager la douleur chronique associée à l'arthrose du genou, les études de Chappell (2009 et 2011), de Frakes (2011) et d'Abou-Raya (2012) sont retenues.

Les études HMEP (Chappell 2009), HMFG (Chappell 2011) et HMGL (Frakes 2011) sont des essais multicentriques, à répartition aléatoire et à double-insu. Elles ont pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de la duloxétine à celles d'un placebo. L'efficacité, soit la variation de l'intensité de la douleur moyenne au cours des dernières 24 heures, est mesurée selon l'échelle *Brief Pain Inventory* (BPI) qui varie de 0 à 10, 10 étant la pire des douleurs. Ces études regroupent des adultes de 40 ans ou plus, ayant un diagnostic d'arthrose du genou confirmé selon les critères de l'American College of Rheumatology. Au moment de l'entrée dans l'étude, l'intensité de la douleur ressentie par ces personnes est de 4 (soit modérée) ou plus selon l'échelle BPI et elle est perceptible pendant 14 jours ou plus chaque mois, depuis au moins 3 mois. Il est permis de poursuivre un traitement analgésique déjà établi avec des doses stables d'AINS ou d'acétaminophène. Lors de l'étude HMGL, l'usage d'un AINS à dose optimale est requis par le protocole.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 traitement avec la duloxétine est amorcé avec une dose de 30 mg par jour pour une semaine. À partir de la semaine 2, tous les participants des groupes recevant la duloxétine ont une dose de 60 mg par jour. À la semaine 7, les participants des études HMEP et HMFG sont répartis pour recevoir une dose quotidienne de 60 mg ou de 120 mg de duloxétine jusqu'à la semaine 13. Pour l'étude HMEP, cette répartition est faite de façon aléatoire, alors que pour l'étude HMFG, la dose de 120 mg est administrée aux personnes ayant obtenu une réduction de l'intensité de la douleur de moins de 30 %. Quant aux participants de l'étude HMGL, c'est à partir de la semaine 4 qu'ils sont répartis pour recevoir une dose quotidienne de 60 mg ou de 120 mg de duloxétine jusqu'à la semaine 10, la dose de 120 mg étant administrée aux personnes dont l'intensité de la douleur est évaluée à 4 ou plus sur l'échelle BPI. Le paramètre d'évaluation principal est la réduction de l'intensité de la douleur lors de la dernière semaine d'étude par rapport à la douleur initiale. Les principaux résultats, selon l'analyse en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 HMEP (Chappell 2009), HMFG (Chappell 2011) et HMGL (Frakes 2011)

	HMEP (Chappell 2009) n = 231; 13 semaines		HMFG (Chappell 2011) n = 256; 13 semaines		HMGL (Frakes 2011) n = 524; 10 semaines	
	Duloxétine 60-120 mg	Placebo	Duloxétine 60-120 mg	Placebo	Duloxétine 60-120 mg	Placebo
OBJECTIF PRINCIPAL : Variation de l'intensité de la douleur						
Analyse MMRM[a]	[redacted][b]	[redacted]	[redacted][b]	[redacted]	-2,46[b]	-1,55
Analyse LOCF[c]	[redacted][b]	[redacted]	[redacted][b]	[redacted]	-2,25[b]	-1,42
Analyse BOCF[d]	[redacted]	[redacted]	[redacted][b]	[redacted]	-1,69[b]	-1,11
OBJECTIFS SECONDAIRES						
Réduction ≥ 30 % douleur[e]	59,3 %[b]	44,5 %	65,3 %[b]	44,1 %	53,7 %[b]	33,7 %
Réduction ≥ 50 % douleur[f]	47,2 %[b]	29,4 %	43,8 %	32,3 %	35,5 %[b]	16,1 %
Variation du score WOMAC[g]	[redacted][b]	n.d.	-17,51[b]	-12,74	-21,34[b,h]	-14,38[h]
Fonction physique	[redacted][b]	[redacted]	-12,69[b]	-9,43	-21,10[b,h]	-13,81[h]
Variation du score CGI-S[i]	-0,65[b]	-0,29	-0,70[b]	-0,40	n.d.	n.d.
Variation du score PGI-I[j]	[redacted][b]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted][b]	[redacted]
ABANDONS						
Toutes causes	30,6 %	20 %	27,3 %[b]	13,3 %	28,4 %	23,5 %
Effet indésirable	13,5 %	5,8 %	18,8 %[b]	5,5 %	15,2 %[b]	8,8 %
Manque d'efficacité	1,8 %	2,5 %	0,8 %	3,9 %	0,8 %	3,1 %

a Analyse statistique des données manquantes selon le modèle mixte
b Différence statistiquement significative par rapport au groupe placebo
c Analyse statistique des données manquantes fondée sur le report en aval de la dernière observation
d Analyse statistique des données manquantes fondée sur le report en aval de l'observation initiale
e Pourcentage de patients ayant une réduction d'au moins 30 % de l'intensité de la douleur
f Pourcentage de patients ayant une réduction d'au moins 50 % de l'intensité de la douleur
g *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index,* comprend 3 sous-échelles : fonction physique, douleur, raideur
h Résultats normalisés sur une échelle de 0 à 100
i La *Clinical Global Impression - Severity* est une évaluation par le médecin de l'état de santé du patient sur une échelle de 1 (normal) à 7 (extrêmement malade).
j La *Patient Global Impression of Improvement* est une évaluation de son état de santé par le patient sur une échelle de 1 (fortement amélioré) à 7 (fortement aggravé).
n.d. Résultat non disponible

Selon l'*Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials* (IMMPACT) (Dworkin 2009), une réduction de 1 point (ou de 10 % à 20 %) sur une échelle d'évaluation de la douleur de 11 points représente, pour un individu, un changement minimal, alors qu'une réduction de 2 points (ou de 30 %) est un changement d'importance modérée, mais cliniquement significative. Une diminution de 50 % représente un soulagement substantiel. Afin d'apprécier adéquatement l'ampleur de l'effet d'un analgésique sur un groupe de sujets, il convient d'évaluer les proportions de répondants ayant une réduction de leur douleur initiale d'au moins 30 % ou 50 %.

Les résultats sont présentés selon différentes méthodes d'analyses statistiques qui tiennent compte des données manquantes liées aux nombreux abandons. Pour l'objectif principal, l'INESSS retient les résultats obtenus selon l'analyse fondée sur le report en aval de

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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'observation initiale (*Baseline Observation Carried Forward*, BOCF), car il s'agit de la méthode la plus représentative et conservatrice dans ce contexte. Ainsi, les résultats de cette analyse démontrent que les patients qui reçoivent la duloxétine obtiennent une réduction significative de l'intensité de la douleur par rapport à la douleur initiale. Pour les études HMFG et HMGL, le bénéfice de la duloxétine comparativement au placebo est statistiquement significatif, mais cliniquement modeste (différence de [redacted] point et de 0,58 point, respectivement, selon l'analyse BOCF). Par ailleurs, l'usage de la duloxétine, comparativement au placebo, permet à une plus grande proportion de sujets de réduire l'intensité de la douleur d'au moins 30 %. Une différence statistiquement significative entre les groupes est aussi observée en faveur de la duloxétine pour la réduction de l'intensité de la douleur d'au moins 50 % de la valeur initiale dans les études HMEP et HMGL. La réduction de la douleur s'accompagne de bénéfices sur le plan de la capacité fonctionnelle des sujets ainsi que sur leur état de santé, comme le démontrent certains résultats positifs obtenus aux questionnaires WOMAC, PGI-I et CGI-S. Parmi les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la duloxétine, on signale des nausées, de la sécheresse buccale, de la constipation, de la fatigue, de l'hyperhydrose et une diminution de l'appétit.

La méthodologie de ces études est jugée adéquate. Cependant, l'appréciation des résultats de ces essais est limitée par le fait qu'ils sont compilés sans égard à la dose utilisée et qu'il est difficile d'apprécier l'efficacité de la dose recommandée de 60 mg. Bien que ces essais n'aient pas été conçus de façon à avoir une puissance statistique suffisante pour permettre de comparer les résultats d'efficacité du sous-groupe de patients ayant reçu la dose de 60 mg de duloxétine à celle du placebo, l'INESSS a eu accès aux données non publiées d'une sous-analyse portant sur l'efficacité de la dose de 60 mg. Malgré ses limites, les résultats de cette sous-analyse suggèrent que l'efficacité de la dose de 60 mg serait de la même ampleur que celle qu'on observe avec la combinaison des deux doses.

L'INESSS a également répertorié une étude qui compare une dose de 60 mg de duloxétine à un placebo pour cette indication. Il s'agit de l'étude d'Abou-Raya, un essai à répartition aléatoire et à double-insu, d'une durée de 16 semaines. L'efficacité, soit la variation de l'intensité de la douleur moyenne au cours des dernières 24 heures, est mesurée à l'aide d'une l'échelle visuelle analogue (EVA) de 100 mm. La population à l'étude est âgée de 65 ans ou plus et est atteinte d'arthrose du genou, tel que confirmé par les critères de l'American College of Rheumatology. Au début de l'étude, l'intensité de la douleur est de 40 mm ou plus et elle est perceptible pendant 14 jours ou plus chaque mois, depuis au moins 3 mois. Le paramètre d'évaluation principal est la réduction de l'intensité de la douleur lors de la dernière semaine d'étude, mesurée selon le score de la douleur moyenne sur 24 heures de l'EVA, par rapport à la douleur initiale; la réponse au traitement est définie par une réduction de la douleur de 20 % ou plus. Après 16 semaines de traitement, 48 % des personnes recevant la duloxétine contre 6 % des personnes recevant le placebo ont obtenu une réponse au traitement ($p < 0,05$). Une amélioration de l'état fonctionnel des sujets (sous-échelle de fonction physique du WOMAC) est observée avec cette dose de duloxétine ($p < 0,01$). Il s'agit d'une étude de bonne qualité méthodologique. Les résultats de cet essai portant exclusivement sur la dose de 60 mg de duloxétine soutiennent les résultats de la sous-analyse non publiée portant sur cette dose.

Traitement actuel de l'arthrose du genou d'intensité modérée ou grave

Afin de situer la duloxétine par rapport aux autres médicaments utilisés pour traiter cette condition, une méta-analyse et des comparaisons indirectes non publiées sont analysées. Les

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

données d'efficacité sont jugées incertaines compte tenu de la présence de limites méthodologiques importantes. Cependant, les experts consultés sont d'avis que la duloxétine pourrait être utile pour la prise en charge de la douleur chronique chez les personnes qui ne sont pas suffisamment soulagées par la prise d'acétaminophène ou d'AINS.

En conclusion, l'ensemble de la preuve démontre qu'à la dose recommandée de 60 mg, la duloxétine a une efficacité modeste, mais elle entraîne une réponse notable chez une proportion appréciable de patients. De plus, la réduction de la douleur est associée à une amélioration de la capacité fonctionnelle des patients. En conséquence, l'INESSS est d'avis que la duloxétine 60 mg satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour la prise en charge de la douleur chronique associée à l'arthrose du genou d'intensité modérée ou grave.

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

Le coût mensuel du traitement avec la duloxétine, à raison d'une dose de 60 mg une fois par jour, est de 110 $. Il est supérieur à celui des options de traitement usuelles, soit les AINS (15 $ à 51 $), ainsi qu'à celui des opioïdes à libération prolongée (35 $ à 92 $).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-efficacité et coût-utilité non publiée est évaluée. Elle a pour objectif d'estimer les ratios différentiels de la duloxétine comparativement à plusieurs options, notamment le célécoxib, le diclofénac, l'hydromorphone, le naproxène et l'oxycodone, pour la prise en charge de la douleur liée à l'arthrose du genou, non contrôlée par l'acétaminophène. L'analyse :

- se base sur un modèle semi-Markov qui simule l'évolution de la maladie selon plusieurs états de santé : sous traitement, per et post effet indésirable nécessitant l'arrêt du traitement ainsi que décès. Lorsque les sujets sont dans l'état « sous traitement », ils peuvent subir des effets indésirables transitoires, majoritairement de nature gastro-intestinale ou affectant le système nerveux central;
- porte sur un horizon temporel à vie pendant lequel les sujets ne peuvent recevoir le traitement que pour une période maximale de 12 mois;
- s'appuie sur les données d'efficacité, d'innocuité et d'abandons de traitement qui proviennent d'une méta-analyse et de comparaisons indirectes non publiées, ainsi que de la documentation scientifique;
- intègre les valeurs d'utilité spécifiques aux traitements qui résultent de la conversion des données d'efficacité du score total WOMAC. Les valeurs d'utilité liées aux effets indésirables transitoires et permanents proviennent de la documentation scientifique;
- est réalisée selon une perspective sociétale, dans laquelle sont considérés les coûts directs en médicaments, en prise en charge des effets indésirables transitoires ou nécessitant l'arrêt du traitement et en visites de routine chez le médecin, ainsi que les coûts indirects associés à la perte de productivité.

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

Ratios coût-utilité différentiels de la duloxétine par rapport à diverses options pour la prise en charge de la douleur associée à l'arthrose du genou

Comparativement à l'option précédente non dominée	Fabricant			INESSS
	Coût différentiel	QALY différentiel	Ratio coût-utilité différentiel ($/QALY gagné)	Ratio coût-utilité différentiel ($/QALY gagné)
Naproxène	-	-	-	-
Diclofénac	[redacted] $	[redacted]	[redacted]	Dominé[a]
Célécoxib	[redacted] $	[redacted]	[redacted]	<5 000
Duloxétine	[redacted] $	[redacted]	[redacted]	>50 000
Hydromorphone	[redacted] $	[redacted]	[redacted]	Dominé[a]
Oxycodone	[redacted] $	[redacted]	[redacted]	Dominé[a]
Analyse de sensibilité (comparativement au célécoxib)				
Déterministe ($/QALY gagné)	De [redacted] à [redacted]			De 48 811 à 131 077
Probabiliste	La probabilité est de [redacted] % et de [redacted] % que le ratio soit inférieur à 50 000 $/QALY gagné et à 100 000 $/QALY gagné, respectivement.			n.d.

a Stratégie moins efficace et plus coûteuse
n.d. Résultat non disponible

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

- Les données d'efficacité selon le score WOMAC proviennent d'une méta-analyse et de comparaisons indirectes peu détaillées. L'information concernant les caractéristiques de base des patients n'est pas fournie. Ainsi, l'efficacité différentielle entre la duloxétine et ses comparateurs est jugée incertaine.
- Les scores totaux WOMAC pour chacun des traitements sont convertis en valeurs d'utilité à l'aide d'une régression linéaire. Cette régression n'est pas validée avec les résultats des essais cliniques de la duloxétine et le coefficient de corrélation n'est pas rapporté, ce qui crée une incertitude additionnelle.
- Les valeurs d'utilité sont jugées trop élevées pour tous les effets indésirables transitoires, à l'exception de la dyspepsie et de l'abus d'opioïdes.
- La prévalence des nausées obtenue avec la méta-analyse pour la duloxétine est faible comparativement aux valeurs obtenues dans chacun des trois essais cliniques (Chappell 2009 et 2011, Frakes).
- Le coût des traitements, administrés sur une période maximale de 12 mois, est minimisé en raison d'un horizon temporel à vie. Une durée de modélisation plus courte, mais suffisamment longue pour capter les conséquences à long terme des effets indésirables nécessitant un arrêt du traitement serait plus pertinente.

Selon les experts consultés, malgré l'incertitude soulevée, l'estimation des scores totaux WOMAC à partir de la méta-analyse et des comparaisons indirectes serait soutenue par la réalité clinique et jugée conservatrice. Ainsi, les conclusions portant sur ce paramètre d'efficacité sont reconnues. Toutefois, lorsque des modifications aux autres éléments clés mentionnés précédemment sont apportées, il ressort que le ratio coût-utilité différentiel de la duloxétine comparativement aux AINS est au-delà des valeurs jugées acceptables. Ainsi, le coût additionnel de la duloxétine n'est pas justifié par des bénéfices cliniques suffisants par

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

rapport aux AINS. Par contre, lorsque la comparaison est réalisée avec les opioïdes, la situation est favorable à la duloxétine. De fait, elle représente une option de traitement dominante par rapport à l'hydromorphone et à l'oxycodone, avec un gain supérieur généré par le modèle en années de vie gagnées pondérées par la qualité et un coût total inférieur. Ainsi, la duloxétine satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour la prise en charge de la douleur chronique associée à l'arthrose du genou d'intensité modérée ou grave, non contrôlée par l'acétaminophène, chez les sujets qui présentent une contre-indication, une intolérance ou une réponse insuffisante aux AINS.

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'arthrose est une maladie chronique et dégénérative caractérisée par une usure graduelle du cartilage des articulations. Cette usure peut occasionner divers degrés de douleur, de raideur et d'enflure. Le risque de développer de l'arthrose s'accroît avec l'âge et l'Agence de santé publique du Canada (2008) estime que la majorité des Canadiens seront touchés par l'arthrose avant l'âge de 70 ans. Le traitement de l'arthrose a pour objectif de réduire la douleur et d'accroître la mobilité des articulations. Des interventions non médicamenteuses, dont l'activité physique, constituent une grande part du traitement. Quant aux options pharmacologiques visant à soulager la douleur, telles l'acétaminophène et les AINS, elles sont parfois insuffisantes. L'essai de nouvelles options thérapeutiques, retardant le recours aux opioïdes, est donc souhaitable, d'autant que le risque de chute, et par conséquent de fracture, associé à l'utilisation de ces produits chez des patients âgés, est bien documenté (Buckeridge 2010, Miller 2011).

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant a fourni une analyse d'impact budgétaire basée sur une approche mixte, combinant des données épidémiologiques ainsi que l'historique des demandes de remboursement des médicaments pour cette indication. Il est estimé que [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % des personnes recevraient la duloxétine au cours des trois premières années suivant son inscription. La diminution du nombre de patients pour chacun des comparateurs, soit les [redacted].

Impact budgétaire net de l'ajout d'une indication reconnue à Cymbalta[MC] sur la *Liste de médicaments*

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant[a]	RAMQ	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	Analyse de sensibilité	Pour 3 ans, le plus faible			[redacted] $
		Pour 3 ans, le plus élevé			[redacted] $
INESSS[b]	RAMQ	196 452 $	360 195 $	448 626 $	1 005 273 $

a Coût excluant la marge bénéficiaire du grossiste
b Coût incluant la marge bénéficiaire du grossiste de 6,5 %

Selon l'INESSS, la majorité des hypothèses émises par le fabricant semblent réalistes. Toutefois, la proportion de sujets souffrant d'arthrose du genou a été revue à la baisse. De plus, les durées de traitement retenues pour chacun des comparateurs sont jugées sous-estimées. En fonction des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1er août 2011

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

au 31 juillet 2012, en relation avec le code diagnostique de l'arthrose, la durée moyenne de traitement a été modifiée à la hausse pour chaque comparateur. Finalement, les timbres de fentanyl ont été inclus dans la présente analyse, car ils sont utilisés dans la pratique. Sur cette base, des coûts additionnels d'environ 1 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue à la duloxétine.

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- L'ensemble de la preuve démontre que la duloxétine a une efficacité modeste, mais qu'elle entraîne une réduction notable de la douleur chez une proportion appréciable de patients.
- L'utilisation de la duloxétine est associée à une amélioration de la capacité fonctionnelle des patients.
- L'essai de nouvelles options thérapeutiques, retardant le recours aux opioïdes, est souhaitable, notamment en raison du risque de chute, et par conséquent de fracture, associé à l'utilisation de ces produits chez des patients âgés.
- Le coût mensuel du traitement avec la duloxétine est supérieur à celui des options de traitement usuelles, soit les AINS, ainsi qu'à celui des opioïdes à libération prolongée.
- Selon l'analyse pharmacoéconomique de type coût-utilité, le coût additionnel de la duloxétine n'est pas justifié par des bénéfices cliniques suffisants par rapport aux AINS. Par contre, lorsque la comparaison est réalisée contre les opioïdes, la duloxétine représente une option de traitement dominante par rapport à l'hydromorphone et à l'oxycodone, avec une efficacité supérieure et un coût total inférieur.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre l'ajout d'une indication reconnue à Cymbalta[MC] aux listes de médicaments. L'indication reconnue serait la suivante :

- pour la prise en charge de la douleur chronique associée à l'arthrose du genou, d'intensité modérée ou grave, lorsque l'acétaminophène et les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont non tolérés, contre-indiqués ou procurent des bénéfices insuffisants au cours d'un traitement d'au moins 12 semaines.

  L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 4 mois.

  Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir des données démontrant des bénéfices cliniques par rapport à l'évaluation prétraitement : une amélioration d'au moins 30 % sur une échelle de douleur ou une amélioration de l'état fonctionnel. Les autorisations seront alors d'une durée maximale de 12 mois.

  La dose maximale autorisée est de 60 mg par jour.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Abou-Raya S, Abou-Raya A, Helmii M.** Duloxetine for the management of pain in older adults with knee osteoarthritis: randomised placebo-controlled trial. Age and Ageing 2012; 41: 646–52
- **Buckeridge D, Huang A, Hanley J, et coll.** Risk of injury associated with opioid use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2010 Sep;58(9):1664-70.

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

- **Chappell AS, Ossanna MJ, Liu-Seifert H, et coll.** Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: A 13-week, randomized, placebo-controlled trial. Pain 2009; 146:253-60.
- **Chappell AS, Desaiah D, Liu-Seifert H, et coll.** A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study of the Efficacy and Safety of Duloxetine for the Treatment of Chronic Pain Due to Osteoarthritis of the Knee. Pain Practice 2011; 11(1):33-41.
- **Dworkin RH, Turk DC, McDermott MP, et coll.** Interpreting the clinical importance of group differences in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. Pain 2009; 146:238-44.
- **Frakes EP, Risser RC, Ball TD et coll.** Duloxetine Added to Oral Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Treatment of Knee Pain Due to Osteoarthritis: Results of a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. Curr Med Res Opin. 2011 Dec;27(12):2361-72.
- **Miller M, Stürmer T, Azrael D, et coll.** Opioid Analgesics and the Risk of Fractures Among Older Adults with Arthritis Am Geriatr Soc. 2011 March; 59(3): 430–8.
- **Santé Canada.** Les aînés et le vieillissement - Arthrose. Mise à jour, janvier 2008. 3 p. [En ligne. Page consultée le 14 novembre 2012] : http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/alt_formats/pacrb-dgapcr/pdf/iyh-vsv/diseases-maladies/seniors-aines-ost-art-fra.pdf

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

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

ZYVOXAM[MC] – Infections à staphylocoques résistants à la méthicilline

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Zyvoxam
Dénomination commune : Linézolide
Fabricant : Pfizer
Forme : Comprimé
Teneur : 600 mg

Ajout d'une indication reconnue à la Liste du RGAM – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le linézolide est un antibiotique de la classe des oxazolidinones qui agit par inhibition sélective de la synthèse protéique bactérienne. Il est indiqué, entres autres, pour le traitement des adultes atteints d'infections compliquées de la peau et des annexes cutanées (ICPAC) ou de pneumonies nosocomiales causées par des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline (SARM). Actuellement, le linézolide sous forme de comprimés ou de solution pour perfusion intraveineuse est inscrit à la section des médicaments d'exception. À la section régulière des listes, on trouve la vancomycine (versions génériques), qui est administrée par perfusion intraveineuse pour traiter les infections graves à SARM. Dans les présents travaux, la possibilité de rembourser un traitement en contexte ambulatoire avec le linézolide, administré par voie orale, à la suite d'une thérapie amorcée par voie intraveineuse en milieu hospitalier est analysée. Il s'agit de la première évaluation de Zyvoxam[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) dans ce contexte.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2001	Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception
Juin 2003 et juin 2007	Modification des indications reconnues – Médicament d'exception

Les indications actuellement reconnues pour le linézolide en comprimés sont les suivantes :

- pour le traitement des infections prouvées ou présumées à staphylocoques résistants à la méthicilline, lorsque la vancomycine est inefficace, contre-indiquée ou non tolérée;
- pour le traitement des infections prouvées à entérocoques résistants à la vancomycine;

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du linézolide a été reconnue, entres autres, pour le traitement des infections prouvées ou présumées à SARM. Les données provenant de plusieurs études à répartition aléatoire et multicentriques démontrent que le linézolide, administré par voie intraveineuse puis par voie orale, offre des bénéfices cliniques semblables à ceux de la vancomycine, notamment en ce qui a trait aux taux de réponses clinique (guérison) et bactériologique (éradication). Par ailleurs, le linézolide est bien toléré.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 contre, lors des évaluations antérieures, l'usage du linézolide a été restreint en raison du risque d'apparition de résistance et de son coût de traitement élevé par rapport à la vancomycine en milieu hospitalier. En effet, l'usage du linézolide par voie orale a été autorisé spécifiquement lorsque la vancomycine est inefficace, contre-indiquée ou non tolérée.

Dans les présents travaux, les études d'Itani (2010) et de Wunderink (2012) s'ajoutent à l'évaluation de la valeur thérapeutique. La méta-analyse de Beibei (2010) n'est pas retenue, car elle n'inclut aucun sous-groupe de patients atteints d'ICPAC ou de pneumonie à SARM.

Infections compliquées de la peau et des annexes cutanées

L'étude de non-infériorité d'Itani est un essai ouvert de phase IV, multicentrique et à répartition aléatoire comparant l'efficacité et l'innocuité du linézolide, administré par voie orale ou intraveineuse, à celles de la vancomycine chez 1 077 sujets atteints d'ICPAC prouvées à SARM. Les patients qui reçoivent le linézolide par voie intraveineuse au départ ont la possibilité de le recevoir par voie orale, dès que l'investigateur le juge approprié. L'efficacité du traitement, administré pendant 7 jours à 14 jours, est évaluée par le pourcentage de réponses clinique (guérison) et bactériologique (éradication). Il est convenu que la non-infériorité est démontrée pour ces paramètres si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % est supérieure à -10 % pour la différence entre les groupes. Les principaux résultats obtenus sont les suivants :

- Une réponse clinique est observée chez 84 % des sujets recevant le linézolide comparativement à 80 % de ceux recevant la vancomycine (IC95 % : -3 % à 12 %; p = 0,249) selon l'analyse *per protocole* des données recueillies 7 jours à 10 jours après la fin du traitement.
- Une réponse bactériologique est observée chez 75 % des sujets recevant le linézolide comparativement à 68 % de ceux recevant la vancomycine (IC95 % : -2 % à 15 %; p = 0,127) selon l'analyse *per protocole* des données recueillies 7 jours à 10 jours après la fin du traitement.
- Les effets indésirables de type hématologique sont plus fréquents chez les sujets recevant le linézolide, mais plus d'effets indésirables liés à une néphrotoxicité sont observés avec la vancomycine.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique, malgré un devis sans insu. La non-infériorité du linézolide, administré par voie orale ou intraveineuse, par rapport à la vancomycine, est démontrée pour le traitement des ICPAC prouvées à SARM. Les résultats obtenus selon l'analyse en intention de traiter modifiée des données recueillies 7 jours à 10 jours après la fin du traitement confirment également la non-infériorité. Les profils d'innocuité du linézolide et de la vancomycine diffèrent; des précautions particulières propres à chacun s'imposent.

Pneumonies nosocomiales

L'étude de non-infériorité de Wunderink (ZEPHYR) est un essai de phase IV, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. Il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du linézolide, administré par voie intraveineuse, à celles de la vancomycine chez 1 225 adultes hospitalisés pour une pneumonie nosocomiale prouvée à SARM. Les résultats obtenus, selon les analyses *per protocole* ou en intention de traiter modifiée des données recueillies 7 jours à 30 jours après la fin du traitement, confirment que l'efficacité du linézolide est non inférieure à celle de la vancomycine pour le traitement des pneumonies nosocomiales à SARM. Quant au profil d'effets indésirables du linézolide, il diffère de celui de la vancomycine. Des troubles liés à

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

une néphrotoxicité sont, entres autres, moins fréquemment rapportés lors du traitement avec le linézolide qu'avec la vancomycine. Cependant, de l'avis d'experts, peu de patients atteints d'une pneumonie nosocomiale à SARM seront candidats à un traitement de relais par voie orale en contexte ambulatoire. En effet, la gravité de la maladie entraîne souvent une hospitalisation pour la durée complète de la thérapie.

Ces données supplémentaires viennent confirmer la non-infériorité du linézolide par rapport à la vancomycine pour le traitement des ICPAC et des pneumonies nosocomiales à SARM. Cependant, elles ne permettent pas d'appuyer l'usage du linézolide oral lors de la poursuite du traitement des infections prouvées ou présumées à SARM chez les patients qui ont reçu un traitement avec la vancomycine en milieu hospitalier.

De l'avis d'experts, le changement de la voie intraveineuse à la voie orale au cours d'un traitement antibactérien est une pratique clinique courante et reconnue. Toutefois, les patients chez qui la thérapie de relais peut être offerte doivent être bien ciblés. Il s'agit d'une pratique clinique appuyée par des critères de remboursement dans certaines provinces canadiennes.

Résistance bactérienne
L'INESSS s'est questionné quant au risque d'apparition de souches de SARM résistantes au linézolide advenant un usage plus fréquent en contexte ambulatoire au Québec. De l'avis d'experts, ce risque est faible. En effet, bien que l'expérience avec le linézolide dans le traitement des infections à SARM soit plus récente que celle avec la vancomycine, seuls quelques cas d'éclosion de souches résistantes au linézolide ont été rapportés, notamment dans un contexte hospitalier en Espagne (Sánchez 2010). Les souches de SARM résistantes au linézolide ne sont pas présentes au Québec. De plus, elles découlent d'un usage excessif du produit et de mesures de contrôles limitées. Un suivi étroit des données de surveillance bactérienne devrait être effectué.

En conclusion, l'INESSS est d'avis que le linézolide satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des ICPAC et des pneumonies nosocomiales à SARM. La non-infériorité du linézolide par rapport à la vancomycine est démontrée pour ces indications. Par ailleurs, l'administration du linézolide par voie orale, en relais à un traitement amorcé par voie intraveineuse, est une pratique reconnue pour le traitement des infections à SARM. En ce qui concerne le risque d'apparition de résistance au linézolide en contexte ambulatoire, l'INESSS est d'avis qu'il est faible.

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

En contexte ambulatoire, le prix d'un comprimé de linézolide est de 73,44 $. Lorsque seul le coût du médicament est considéré, le coût quotidien du traitement, à la dose recommandée de 600 mg deux fois par jour, est de 147 $. Ce coût est supérieur à celui de la vancomycine administrée par voie intraveineuse, qui est de 118 $ pour une dose de 1 g deux fois par jour. Toutefois, en incluant les coûts de préparation, de matériel, d'emballage, de transport et des services professionnels du pharmacien, le coût du traitement avec la vancomycine devient supérieur à celui du linézolide, qui ne requiert que le coût des services professionnels du pharmacien.

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

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts (Pettigrew, acceptée pour publication) a été évaluée. Elle compare le coût du traitement avec le linézolide, administré par voie intraveineuse puis par voie orale, à celui avec la vancomycine chez les patients hospitalisés pour une ICPAC à SARM. Elle est basée sur l'hypothèse que l'efficacité des deux traitements est semblable. Cette analyse :

- porte sur un horizon temporel de 14 jours (5 jours de traitement à l'hôpital, puis 9 jours de traitement à domicile);
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé, incluant les coûts du médicament et de l'utilisation des ressources en soins de santé, dont les coûts de préparation, d'administration et de suivi du traitement.

Analyse de minimisation des coûts comparant le linézolide oral à la vancomycine pour le traitement d'une infection compliquée de la peau et des annexes cutanées à SARM dans un contexte de transfert en contexte ambulatoire

Perspective d'un ministère de la santé	**Coût de traitement**[a]	
Médicament	**Fabricant**[b]	**INESSS**[c]
Linézolide (comprimé)	[redacted] $	1 500 $
Vancomycine (i.v.)	[redacted] $	2 824 $

a Coût estimé pour une période de 9 jours
b Coût établi selon les prix de la *Liste de médicaments* d'octobre 2011 incluant le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste
c Coût établi selon les prix de la *Liste de médicaments* de juin 2012 incluant le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste

Pour le traitement des ICPAC à SARM, puisque la non-infériorité du linézolide par rapport à la vancomycine est reconnue, l'INESSS juge qu'une analyse de minimisation des coûts est pertinente pour comparer les deux traitements. De plus, puisque les présents travaux concernent exclusivement l'usage du linézolide en contexte ambulatoire, seule l'analyse portant sur cette portion du traitement est retenue. Toutefois, certaines modifications sont apportées à l'analyse soumise par le fabricant. Entre autres, le temps infirmier requis pour l'administration et le suivi du traitement ainsi que le nombre de préparations de vancomycine sont jugés surestimés et sont revus à la baisse. Par ailleurs, une certaine proportion de patients ne requérant pas l'aide d'infirmières pour l'injection a été considérée, diminuant ainsi le coût moyen du traitement. La durée du traitement en contexte ambulatoire est jugée adéquate. En somme, le coût du traitement avec le linézolide oral est moins élevé que celui de la vancomycine pour un traitement ambulatoire. La conclusion demeure la même, que la durée du traitement en contexte ambulatoire soit plus ou moins longue. Par conséquent, l'INESSS est d'avis que le linézolide en comprimés satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour la poursuite du traitement, en contexte ambulatoire, des infections prouvées ou présumées à SARM chez les patients dont le traitement a été amorcé par voie intraveineuse en milieu hospitalier.

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

Les conséquences de la poursuite du traitement des infections prouvées ou présumées à SARM avec le linézolide oral en contexte ambulatoire sur la santé de la population et sur les

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

autres composantes du système de santé sont partiellement prises en considération dans l'analyse des aspects économique et pharmacoéconomique. L'usage du linézolide en comprimé, dans ce contexte, entraîne des conséquences qui ne peuvent être entièrement traduites par ces critères.

Divers avantages sont reconnus au linézolide, administré par voie orale, en contexte ambulatoire comparativement à la vancomycine administrée par voie intraveineuse. En effet, en plus de sa facilité d'administration, aucun suivi des concentrations sériques n'est nécessaire et aucun ajustement posologique n'est requis en présence d'insuffisance rénale. De plus, il ne requiert pas la présence d'un cathéter qui peut entraîner des complications majeures chez les patients, telles des phlébites ou des abcès. Par ailleurs, il présente un mécanisme d'action différent, ce qui diminue les risques de résistance croisée. Le linézolide facilite également la gestion du traitement des infections à SARM, notamment en réduisant le temps consacré aux déplacements ainsi que le temps passé dans une clinique externe pour les patients qui y reçoivent leur perfusion intraveineuse. Il entraîne également des avantages pour le système de santé en permettant une utilisation plus judicieuse des ressources humaines hospitalières comparativement à l'administration de la vancomycine à domicile.

Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire présentée par le fabricant est basée sur des données épidémiologiques. Il est estimé que 0,164 % des adultes assurés par le régime d'assurance médicament de la RAMQ seraient atteints d'une ICPAC nécessitant une hospitalisation et que 58 % d'entre elles seraient causées par le SARM. Il est prévu que le comprimé de linézolide remplacerait [redacted] % des ordonnances de [redacted] pour le traitement d'une ICPAC en contexte ambulatoire la première année suivant l'ajout d'une indication reconnue et [redacted] % de celles-ci la deuxième et la troisième année. Les coûts moyens de traitement du linézolide et de [redacted] sont basés sur une durée moyenne de traitement à domicile de 9 jours.

Impact budgétaire net de l'ajout d'une indication reconnue au comprimé de Zyvoxam[MC] à la *Liste de médicaments*

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant[a]	RAMQ	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, le plus faible			[redacted] $
		Pour trois ans, le plus élevé			[redacted] $
INESSS[a]	RAMQ	-114 025 $	-193 842 $	-247 852 $	-555 719 $

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

De l'avis des experts consultés, certaines données épidémiologiques retenues par le fabricant ne seraient pas représentatives de la situation au Québec. De plus, les prévisions de prise du marché sont jugées sous-estimées. L'INESSS a donc réalisé une analyse d'impact budgétaire basée sur les hypothèses suivantes :

- un pourcentage moins élevé d'infections causées par des souches de SARM;
- selon les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1er août 2011 au 31 juillet 2012, des parts de marché actuelles de vancomycine et des comprimés de linézolide différentes de celles retenues par le fabricant;
- un transfert d'ordonnances en faveur des comprimés de linézolide plus important que celui prévu.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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, à la suite à de ces modifications et puisque le coût de traitement du linézolide en comprimés est moins élevé que celui de la vancomycine dans le contexte d'un traitement ambulatoire, l'ajout d'une indication reconnue pourrait générer des économies d'environ 556 000 $ sur le budget de la RAMQ pour les trois prochaines années.

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- La non-infériorité du linézolide par rapport à la vancomycine en ce qui a trait aux taux de réponses clinique et bactériologique est reconnue pour le traitement des infections prouvées ou présumées à SARM.
- L'administration du linézolide par voie orale, en relais à un traitement amorcé par voie intraveineuse est une pratique reconnue pour le traitement des infections à SARM.
- Il est jugé que le risque d'apparition de résistance au linézolide en contexte ambulatoire associé à cette pratique est faible.
- Pour une efficacité semblable à celle de la vancomycine, le coût du traitement avec le linézolide en comprimés est moins élevé que celui de la vancomycine lors d'un traitement ambulatoire.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Zyvoxam[MC], sous forme de comprimé, sur la *Liste de médicaments* du régime général d'assurance médicaments. De plus, il recommande que son inscription soit précédée d'une étoile (*) pour favoriser le traitement de la demande d'autorisation dans les plus bref délais. La nouvelle indication reconnue serait la suivante :

- pour la poursuite du traitement des infections prouvées ou présumées à staphylocoques résistants à la méthicilline amorcé par voie intraveineuse en milieu hospitalier;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Beibei L, Yun C, Mengli C, et coll**. Linezolid versus vancomycin for the treatment of gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. Int J Antimicrob Agents 2010;35(1):3-12.
- **Itani KM, Dryden MS, Bhattacharyya H, et coll**. Efficacy and safety of linezolid versus vancomycin for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections proven to be caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Am J Surg 2010;199(6):804-16.
- **Sánchez García M, De la Torre MA, Morales G,** et coll. Clinical outbreak of linezolid-resistant Staphylococcus aureus in an intensive care unit. JAMA 2010;303(22):2260-4.
- **Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, et coll.** Linezolid in Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Controlled Study. Clin Infect Dis 2012;54(5):621-9.

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

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

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

LUCENTIS[MC] – Œdème maculaire consécutif à une occlusion veineuse rétinienne

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Lucentis
Dénomination commune : Ranibizumab
Fabricant : Novartis
Forme : Solution injectable
Teneur : 10 mg/ml (0,23 ml)

Modification d'une indication reconnue – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le ranibizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe le facteur de croissance vasculaire endothélial de type A (VEGF-A), une cytokine qui joue un rôle primordial dans l'angiogenèse et la perméabilité vasculaire. Il s'administre par injection intravitréenne et est indiqué, entres autres, « pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne (OVR) ». Actuellement, le ranibizumab est inscrit à la section des médicaments d'exception pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge en présence de néovascularisation choroïdienne, pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire diabétique et pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR), selon certaines conditions.

La présente évaluation découle de l'opportunité que l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a offerte au fabricant de soumettre une demande de révision à la suite du refus d'inscrire Lucentis[MC] sur les listes de médicaments pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à l'occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR). Présentement, aucun médicament pour traiter cette condition n'est inscrit aux listes; la photocoagulation au laser est la thérapie qui est utilisée pour réduire le risque de progression de l'œdème maculaire associé à l'OBVR. D'autres médicaments peuvent parfois être administrés en injection intravitréenne, comme le bévacizumab (Avastin[MC]) et la triamcinolone (Kenalog-10[MC], Kenalog-40[MC] et leurs versions génériques), mais ils ne sont pas approuvés par Santé Canada pour cette indication. Par ailleurs, dans les présents travaux, l'INESSS a procédé à la révision des données pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une OVCR.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2012	Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception (OVCR)
	Avis de refus (OBVR)

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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'indication actuellement reconnue pour l'OVCR est la suivante:

- pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine centrale de la rétine.
  L'œil à traiter doit également satisfaire aux 3 critères suivants :
  - acuité visuelle optimale après correction entre 6/12 et 6/96;
  - épaisseur de la rétine centrale supérieure ou égale à 250 µm;
  - absence de déficit pupillaire afférent.

  L'autorisation initiale est accordée pour une durée maximale de 4 mois.

  Lors de la demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir des données qui permettent de démontrer un effet bénéfique clinique, c'est-à-dire une stabilisation ou une amélioration de l'acuité visuelle mesurée sur l'échelle de Snellen et une stabilisation ou une amélioration de l'œdème maculaire évalué par une tomographie de cohérence optique. La demande de renouvellement sera autorisée pour une durée maximale de 8 mois.

  Les autorisations sont données à raison d'un maximum d'une dose par mois et par œil. La durée maximale totale du traitement sera de 12 mois.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du ranibizumab a été reconnue pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une OVCR ou à une OBVR. Les données provenant des études portant sur le traitement de l'OVCR (Brown 2010, Campochiaro 2011) et celles sur le traitement de l'OBVR (Campochiaro 2010, Brown 2011) démontrent que le ranibizumab offre un bénéfice clinique significatif, notamment en améliorant la vision des patients et en réduisant leur œdème maculaire. Les données à 12 mois montrent que l'efficacité clinique du ranibizumab se maintient et qu'il est bien toléré. En ce qui a trait à l'efficacité du ranibizumab à plus long terme, les données provenant de l'étude HORIZON (Heier 2012), portant sur le traitement de l'OBVR et de l'OVCR, n'ont pas été retenues. L'INESSS était d'avis que la validité des résultats présentés dans cette étude était incertaine, notamment en raison de la forte proportion d'abandons.

Dans les présents travaux, un argumentaire concernant la méthodologie utilisée dans l'étude HORIZON est considéré. Cette étude observationnelle, sans insu, a pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité des injections de ranibizumab après 12 mois, chez 608 adultes provenant des essais CRUISE (Brown 2010, Campochiaro 2011) ou BRAVO.

L'argumentaire soumis apporte des clarifications sur le devis méthodologique qui modifient l'interprétation des résultats. En effet, la forte proportion d'abandons qui avait été considérée à 24 mois correspond plutôt à celle observée à 36 mois. Ainsi, à 24 mois, les données obtenues chez près de 59 % des patients atteints d'OVCR et chez près de 67 % de ceux atteints d'OBVR montrent que les bénéfices cliniques du ranibizumab quant à l'amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) et à la réduction de l'épaisseur de la rétine centrale se maintiennent. Par conséquent, l'INESSS reconnaît l'efficacité clinique des injections intravitréennes de ranibizumab jusqu'à 24 mois pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une OVCR ou à une OBVR.

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

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

Le prix d'une fiole de 2,3 mg du ranibizumab est de 1 575 $. Elle permet l'administration d'une seule dose de 0,5 mg en raison de l'importante perte de médicament lors de la mise en seringue à l'aide d'une aiguille filtrante fournie par le fabricant. Pour le traitement de l'œdème maculaire consécutif à une OBVR, le coût annuel de la thérapie s'élève à 21 844 $ lorsque le ranibizumab est administré en association avec la photocoagulation au laser, en tenant compte du nombre maximal de traitements recommandé et du coût des services professionnels du médecin pour l'injection. Ce coût est supérieur à celui de la photocoagulation au laser seule, qui est au maximum de 844 $ annuellement, pour quatre traitements. Pour le traitement de l'œdème maculaire consécutif à une OVCR, le coût maximal annuel par œil, pour 12 injections, est de 21 000 $, incluant le coût des services professionnels du médecin pour l'injection.

Du point de vue pharmacoéconomique, l'étude coût-utilité soumise lors de l'évaluation précédente est revue. Elle est constituée de deux analyses, soit une qui compare le ranibizumab au suivi avec observation chez les patients atteints d'une déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une OVCR et l'autre qui compare le ranibizumab à la photocoagulation au laser pour le traitement des patients atteints d'une déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une OBVR. Ces analyses présentent les caractéristiques suivantes :

- un modèle de Markov simulant l'évolution de l'acuité visuelle des sujets à travers huit états de santé basés sur la MAVC et un neuvième état correspondant au décès;
- un horizon temporel à vie;
- pour l'OVCR, des probabilités de transition entre les différents états de santé provenant de l'étude CRUISE pour la première année et des études HORIZON et SCORE (Scott 2009) pour la deuxième année de modélisation;
- pour l'OBVR, des probabilités de transition entre les différents états de santé provenant de l'étude BRAVO pour la première année et de l'étude HORIZON pour la deuxième année de modélisation;
- des probabilités d'avoir une diminution naturelle de la MAVC due au vieillissement dérivées de l'étude BEAVER DAM EYE (Klein 1991) à partir de la troisième année de modélisation;
- des valeurs d'utilité associées à chaque état de santé dérivées de l'étude de Czoski-Murray (2009) chez les sujets dont l'œil atteint par l'occlusion est celui avec la meilleure vision et dérivées d'une étude canadienne non publiée, utilisant le *Health Utilities Index Mark 2/3* (HUI 2/3) pour ceux dont l'œil atteint par l'occlusion est celui avec la moins bonne vision;
- une réduction d'utilité pour les sujets subissant des effets indésirables dus au traitement;
- un maximum de deux années de traitement dans un seul œil, incluant une règle d'arrêt selon la MAVC atteinte, avec des nombres moyens d'injections de ranibizumab basés sur les études CRUISE et HORIZON pour l'OVCR, et sur les études BRAVO et HORIZON pour l'OBVR;
- une perspective sociétale incluant les coûts médicaux directs, soit ceux des médicaments, des traitements des effets secondaires et des ressources médicales. Les coûts directs liés aux conséquences de la perte de vision et les coûts indirects, tels ceux associés à la diminution de la vision et à la perte de productivité associée principalement au besoin de

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

soignants et d'aidants ont été considérés pour les sujets traités pour l'occlusion dans leur œil avec la meilleure vision.

Ratio coût-utilité différentiel de Lucentis[MC] comparativement au suivi avec observation pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine centrale de la rétine

	Fabricant			INESSS
	QALY différentiel	**Coûts différentiels**	**Ratio coût-utilité différentiel**	**Ratio coût-utilité différentiel**
Lucentis[MC] contre le suivi avec observation	[redacted]	[redacted] $	[redacted] $/QALY gagné	< 50 000 $/QALY gagné
Analyses de sensibilité Déterministe : Probabiliste :	 De [redacted][a] à [redacted] $/QALY gagné La probabilité est de [redacted] % que le ratio soit inférieur à 50 000 $/QALY gagné.			De 18 980 $/QALY gagné à 128 022 $/QALY gagné La probabilité est de 57 % que le ratio soit inférieur à 50 000 $/QALY gagné.

a [redacted]

Ratio coût-utilité différentiel de Lucentis[MC] comparativement à la photocoagulation au laser pour le traitement de la déficience visuelle due à l'œdème maculaire consécutif à une occlusion d'une branche veineuse rétinienne

	Fabricant			INESSS
	QALY différentiel	**Coûts différentiels**	**Ratio coût-utilité différentiel**	**Ratio coût-utilité différentiel**
Lucentis[MC] contre la photocoagulation au laser	[redacted]	[redacted] $	[redacted] $/QALY gagné	> 100 000 $/QALY gagné
Analyses de sensibilité Déterministe : Probabiliste :	 De [redacted][a] à [redacted] $/QALY gagné La probabilité est de [redacted] % que le ratio soit inférieur à 50 000 $/QALY gagné.			De 46 871 $/QALY gagné à 241 289 $/QALY gagné La probabilité est de 13 % que le ratio soit inférieur à 50 000 $/QALY gagné.

a [redacted]

Lors de la précédente évaluation, l'INESSS n'avait pas retenu les données d'efficacité du ranibizumab pour la deuxième année de traitement provenant de l'étude HORIZON. Les bénéfices cliniques du ranibizumab jusqu'à 24 mois sont maintenant considérés puisqu'ils sont reconnus par l'INESSS. Ainsi, il est jugé convenable de retenir les probabilités de transition provenant de cette étude pour la deuxième année de modélisation. Les probabilités de transition des comparateurs sont aussi considérées comme acceptables puisqu'elles sont plutôt conservatrices. En effet, pour l'option sans traitement, dans l'OVCR, l'hypothèse est que les patients [redacted] durant la deuxième année et pour ceux recevant le traitement au laser, dans l'OBVR, les probabilités de transition pour la deuxième année de traitement [redacted]

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

[redacted]. Toutefois, les autres limites de l'étude identifiées précédemment par l'INESSS demeurent. Ainsi, les paramètres du modèle sont modifiés en conséquence. De plus, les hypothèses suivantes, rattachées à la deuxième année de traitement, ont aussi été modifiées :

- un nombre moyen d'injections de ranibizumab plus élevé autant dans l'analyse de l'OBVR que dans celle de l'OVCR, tel que rapporté dans la publication de Heier;
- un pourcentage de patients dont l'œil atteint par l'occlusion est celui avec la meilleure vision et un pourcentage de ceux dont l'œil atteint est celui avec la moins bonne vision identiques à celui de la première année de traitement.

Pour l'OVCR, à la suite des modifications apportées, le ratio coût-utilité différentiel du ranibizumab comparativement aux injections simulées demeure acceptable. L'INESSS est donc d'avis que le ranibizumab, lorsqu'il est utilisé sur une période de 24 mois, satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement d'une déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une OVCR.

Dans le cas de l'OBVR, à la suite des modifications apportées, le ratio coût-utilité différentiel obtenu est encore jugé trop élevé. Par conséquent, l'INESSS juge que le ranibizumab ne satisfait toujours pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour cette indication.

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'OVR est le deuxième trouble vasculaire rétinien le plus fréquent et son incidence augmente avec l'âge. L'œdème maculaire qui peut en résulter entraîne des hémorragies intravitréennes. Sans traitement efficace, la vision des personnes atteintes peut se détériorer jusqu'à la cécité légale. Les personnes qui en sont touchées voient leur qualité de vie grandement affectée. Une proportion élevée de personnes traitées avec le ranibizumab peuvent, entre autres, retrouver la capacité de lire, de travailler ou de conduire. Ce sont des bénéfices majeurs pour ces personnes et, conséquemment, pour leur famille.

Analyse d'impact budgétaire

L'INESSS a déjà estimé que l'ajout d'une indication pour le ranibizumab à la *Liste de médicaments* en octobre 2012, soit pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une OVCR, générerait des coûts d'environ 6,3 M$ au budget de la RAMQ sur trois ans. L'impact budgétaire de l'ajout d'une période de 12 mois supplémentaire pour le traitement avec le ranibizumab est maintenant évalué, avec les mêmes hypothèses retenues par l'INESSS lors de la dernière analyse. Notons que le nombre moyen d'injections utilisé pour calculer le coût du ranibizumab pour la deuxième année de traitement provient de l'étude HORIZON.

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

Impact budgétaire net de l'ajout d'une période de 12 mois supplémentaires d'utilisation de Lucentis[MC] pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine centrale de la rétine

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant[a]	RAMQ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Analyse de sensibilité	Pour 3 ans, le plus faible			[redacted]
		Pour 3 ans, le plus élevé			[redacted]
INESSS[b,c]	RAMQ	0 $	478 362 $	845 079 $	1 323 441 $

a L'analyse d'impact budgétaire du fabricant considérait l'utilisation du ranibizumab pour une période de 24 mois.
b Estimation tenant compte de la marge bénéficiaire du grossiste et du coût moyen des services professionnels du pharmacien
c Analyse d'impact budgétaire considérant seulement l'ajout d'une période de 12 mois supplémentaire de traitement avec le ranibizumab

L'INESSS prévoit que la modification de l'indication du ranibizumab dans l'OVCR, pour en permettre le paiement pour une période supplémentaire de 12 mois, génèrerait des coûts additionnels d'environ 1,3 M$ sur trois ans par rapport aux coûts déjà estimés. L'impact budgétaire total devient donc d'environ 7,6 M$, alors que le fabricant l'avait estimé à [redacted] M$. Toutefois, l'INESSS réitère que les estimations d'impact budgétaire pourraient être quelque peu différentes selon la considération de l'usage de traitements pharmacologiques non approuvés pour cette indication et du lieu où ils seraient administrés. Il est difficile d'estimer le nombre de patients qui reçoivent actuellement un traitement non approuvé par Santé Canada, comme le bévacizumab, et qui changeraient pour le ranibizumab. De plus, la proportion de personnes le recevant en milieu hospitalier est inconnue. Ainsi, les prévisions de coûts additionnels annoncées pour le budget de la RAMQ pourraient être moindres et des coûts supplémentaires pourraient être imputés au budget médicament des établissements de santé. Ces coûts ne peuvent cependant pas être estimés.

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- L'INESSS considère que le ranibizumab offre un bénéfice clinique significatif chez les personnes atteintes d'une déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une OVCR ou à une OBVR, notamment en améliorant leur vision et en réduisant leur œdème maculaire. Des données à deux ans montrent que son efficacité se maintient et qu'il est bien toléré.
- Pour le traitement de l'œdème maculaire consécutif à une OBVR, le coût maximal annuel de la thérapie, pour 12 injections, s'élève à 21 844$ lorsque le ranibizumab est administré en association avec la photocoagulation au laser. Ce coût est supérieur à celui de la photocoagulation au laser, qui est au maximum de 844 $ annuellement, pour quatre traitements.
- Pour le traitement de l'OBVR, le ratio coût-utilité du ranibizumab comparé à la photocoagulation au laser est jugé trop élevé.
- Pour le traitement de l'œdème maculaire consécutif à une OVCR, le coût maximal annuel par œil, pour 12 injections, est de 21 000 $.
- Pour le traitement de l'OVCR, le ratio coût-utilité du ranibizumab comparé au suivi avec observation est acceptable. Dans cette indication, le traitement sur une période de 24 mois avec le ranibizumab correspond à une stratégie efficiente.

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

- Une proportion élevée de personnes traitées avec le ranibizumab peuvent, entre autres, retrouver la capacité de lire, de travailler ou de conduire. Ce sont des bénéfices majeurs pour celles-ci et leur famille.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de modifier l'indication reconnue de Lucentis[MC] aux listes de médicaments pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une OVCR. L'indication reconnue deviendrait la suivante :

- pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine centrale de la rétine.
  L'œil à traiter doit également satisfaire aux 3 critères suivants :
  - acuité visuelle optimale après correction entre 6/12 et 6/96;
  - épaisseur de la rétine centrale supérieure ou égale à 250 µm;
  - absence de déficit pupillaire afférent.

  L'autorisation initiale est accordée pour une durée maximale de 4 mois.

  Lors de la demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir des données qui permettent de démontrer un effet bénéfique clinique, c'est-à-dire une stabilisation ou une amélioration de l'acuité visuelle mesurée sur l'échelle de Snellen et une stabilisation ou une amélioration de l'œdème maculaire évalué par une tomographie de cohérence optique. La demande de renouvellement sera autorisée pour une durée maximale de 20 mois.

  Les autorisations sont données à raison d'un maximum d'une dose par mois et par œil. La durée maximale totale du traitement sera de 24 mois.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, et coll**. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. Ophthalmology 2011;118(8):1594-602.
- **Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et coll.** Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. Ophthalmology 2010;117(6):1124-33.
- **Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, et coll.** Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. Ophthalmology 2011;118(10):2041-9.
- **Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et coll.** Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. Ophthalmology 2010;117(6):1102-12.
- **Czoski-Murray C, Carlton J, Brazier J et coll.** Valuing condition specific health states using simulation contact lenses. Value Health 2009;12(5):793-9.
- **Heier JS, Campochiaro PA, Yau L et coll.** Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: Long-term Follow-up in the HORIZON Trial. Ophthalmology 2012;119(4):802-9.
- **Klein R, Klein BE, Linton KL et coll**. The Beaver Dam Eye Study: visual acuity. Ophthalmology 1991; 98(8):1310-15

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

- **Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC et coll.** A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular Edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. Arch Ophthalmol 2009; 127(9):1115-28.

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

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

4 AVIS DE REFUS

4.1 RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS – VALEUR THÉRAPEUTIQUE

FAMPYRA[MC] – Amélioration de la marche en présence de sclérose en plaques

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Fampyra
Dénomination commune : Fampridine
Fabricant : Biogen
Forme : Comprimé longue action
Teneur : 10 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La fampridine est un inhibiteur des canaux potassiques. Bien qu'on ne puisse encore expliquer le lien entre l'activité de la fampridine et son effet thérapeutique, des observations faites sur un modèle animal portent à croire qu'en bloquant les canaux potassiques, la fampridine rehausse la conduction des potentiels d'action dans les axones démyélinisés. La fampridine est indiquée pour « améliorer la marche chez les adultes atteints de la sclérose en plaques (SEP) qui présentent une altération de la marche (score de 3,5 à 7 à l'échelle étendue d'incapacité de Kurtzke (EDSS)) ». La présente évaluation découle de l'opportunité que l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a offerte au fabricant de soumettre une demande de révision à la suite du refus d'inscrire Fampyra[MC] sur les listes de médicaments.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2012 Avis de refus – Valeur thérapeutique.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation précédente, l'INESSS n'a pas été en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique de la fampridine. L'analyse portait sur les résultats d'études cliniques contrôlées avec placebo (Goodman 2008, 2009 et 2010) qui démontrent qu'entre 35 % et 43 % des patients recevant la fampridine pourraient bénéficier d'une augmentation de la vitesse de marche de 0,15 mètre par seconde, sur une distance de 7,5 mètres, selon le *Timed 25-Foot Walk test* (T25FW). L'analyse comparée des résultats obtenus chez le sous-groupe de sujets dits « répondants », comparativement à ceux n'ayant pas répondu au traitement, démontre que l'augmentation de la vitesse de marche est associée à une amélioration cliniquement significative des résultats obtenus avec le *Multiple Sclerosis Walking Scale* (MSWS-12), le *Subject Global Impression* (SGI) et le *Clinical Global Impression* (CGI). Ainsi, les auteurs des études concluent que le bénéfice obtenu avec le T25FW est cliniquement significatif. Cependant, l'INESSS a jugé que l'ampleur de ce bénéfice était modeste, d'autant plus qu'il n'était pas possible de l'associer à une amélioration de la force ou du tonus musculaire et qu'il était peu perceptible par le patient. De plus, il était difficile d'apprécier le bénéfice clinique réel

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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'un traitement avec la fampridine, puisque la fonctionnalité des patients n'était pas évaluée et que des données portant sur une plus longue période, essentielles à l'évaluation de l'innocuité et de la persistance de l'efficacité, n'étaient pas disponibles.

En réponse à l'avis de refus, le fabricant fournit un argumentaire ainsi que des publications : Coleman (2012), Kaufman (2000), Schwid (2002), Hobart (2003), Goodman (2011) et Jara (2011). Afin de déterminer ce que représente une augmentation cliniquement significative de la vitesse de marche, l'étude de Coleman est analysée. Celle-ci regroupe les résultats d'efficacité obtenus dans les études de Goodman (2008, 2009 et 2010) et démontre que, comparativement au placebo, une plus grande proportion de patients répondant au traitement avec la fampridine (19 %) ont présenté une augmentation d'au moins 20 % de la vitesse de marche selon le T25FW ($p < 0,001$). De plus, les résultats d'une analyse statistique démontrent que cette augmentation correspond à un score CGI de 3, soit une amélioration minime, mais cliniquement significative. Bien que les résultats de cette analyse statistique tendent à démontrer une corrélation entre les résultats du T25FW et du CGI, l'INESSS persiste à croire qu'une amélioration de la vitesse de marche de 20 % est minime puisqu'il est démontré que les résultats du T25FW, obtenus de jour en jour chez un même sujet, peuvent varier jusqu'à 20 % (Kaufman, Schwid).

L'augmentation de la vitesse de marche s'accompagne également d'une amélioration des résultats du MSWS-12, une mesure de la perception des patients concernant l'altération de leur mobilité (Hobart). Il s'agit d'une échelle descriptive qui apporte peu d'information sur la réalisation des activités de la vie quotidienne ou domestique. L'INESSS considère que l'effet de la fampridine sur la capacité fonctionnelle des patients, ainsi que sur leur qualité de vie, reste à démontrer et que les arguments présentés sont insuffisants pour qu'il puisse modifier son appréciation de l'efficacité de la fampridine.

Efficacité à long terme

L'étude de Goodman (2011) est retenue pour l'évaluation de l'efficacité à long terme de la fampridine. Les personnes ayant participé aux essais de Goodman (2009 et 2010) ont eu la possibilité de participer à un essai de prolongation ouvert et de recevoir deux doses quotidiennes de 10 mg de fampridine. Pour les participants à l'étude de 2009, la période de suivi totale est de 260 semaines, alors que pour les participants à l'étude de 2010, elle est de 160 semaines. Les résultats de ces études de prolongation sont présentés sous forme d'affiche (Goodman 2011). On constate avec le temps une diminution graduelle de la vitesse de marche et une perte de l'efficacité de la fampridine. Les auteurs indiquent que l'aggravation de l'état des patients explique cette perte d'efficacité, cependant aucun renseignement concernant une évolution de la maladie ne vient appuyer cette affirmation. De plus, il est difficile de statuer sur l'efficacité à long terme de la fampridine en raison de l'absence de groupe contrôle. Finalement, ces études affichent un taux d'abandon élevé, ce qui nuit également à l'appréciation des résultats. Pour l'étude de 2009, il serait de l'ordre de 50 %, mais à la semaine 260, seuls les résultats de 8 sujets (4 %) sont disponibles. Pour l'étude de 2011, le taux d'abandon serait de l'ordre de 35 %, mais seuls les résultats de 36 sujets (15 %) sont disponibles à la semaine 160.

Innocuité

Par ailleurs, l'étude de Jara présente les données d'innocuité de la fampridine colligées durant l'année qui a suivi sa commercialisation. Les experts sont d'avis que ces données, issues de

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

déclarations spontanées d'effets indésirables, ne suffisent pas à éclaircir le profil d'innocuité de la fampridine.

En conclusion, les résultats d'études cliniques contrôlées avec placebo démontrent qu'entre 35 % et 43 % des patients recevant la fampridine pourraient bénéficier d'une augmentation de la vitesse de marche de 0,15 mètre par seconde sur une distance de 7,5 mètres selon le T25FW. Ce bénéfice est jugé minime et son effet sur la capacité fonctionnelle des patients, ainsi que sur leur qualité de vie, reste à démontrer. De plus, les incertitudes liées aux données d'efficacité à long terme ainsi que les limites des données d'innocuité font en sorte qu'il est difficile d'apprécier le bénéfice clinique réel d'un traitement avec la fampridine. Ainsi, l'INESSS considère que les nouvelles données sont insuffisantes pour lui permettre de modifier son opinion. Pour ces motifs, l'INESSS n'est toujours pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique de Fampyra[MC].

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Fampyra[MC] sur les listes de médicaments pour l'amélioration de la marche chez les adultes atteints de sclérose en plaques, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Coleman CI, Sobieraj DM, Marinucci LN.** Minimally important clinical difference of the Timed 25-Foot Walk Test: results from a randomized controlled trial in patients with multiple sclerosis. Curr Med Res Opin. 2012;28(1):49-56.
- **Goodman AD, Brown TR, Cohen JA, et coll.** Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis. Neurology 2008;71:1134-41.
- **Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, et coll.** Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, controlled trial. Lancet 2009; 373:732-8.
- **Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, et coll.** A Phase 3 Trial of Extended Release Oral Dalfampridine in Multiple Sclerosis. Ann Neurol 2010;68:494-502.
- **Goodman A, on behalf of the MS-F203, MS-F204, and extension study investigators**. Updated analysis of open-label extension studies of dalfampridine extended release tablets in multiple sclerosis [abstract]. Mult Scler. 2011;17(Suppl):S245–S246.
- **Henney HR, Blight AR.** Walking impairment in patients with multiple sclerosis – a new therapeutic approach and clinical potential of dalfampridine extended release tablets. Degener Neurol Neuromuscul Dis 2012:2 53-64.
- **Hobart JC, Riazi A, Lamping DL, et coll.** Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). Neurology 2003;60:31-6.
- **Jara M, Henney HR III, Wessel T, et coll.** Dalfampridine extended-release tablets: one year of post-marketing safety experience in the United States [abstract]. Mult Scler. 2011;17(Suppl 10):S216.
- **Kaufman M, Moyer D, Norton J.** The significant change for the Timed 25-foot Walk in the multiple sclerosis functional composite. Mult Scler 2000;6:286-90.
- **Schwid SR, Goodman AD, McDermott MP et coll.** Quantitative functional measures in MS: what is a reliable change? Neurology 2002;58:1294-6.

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

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

LATUDA[MC] – Schizophrénie

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Latuda
Dénomination commune : Lurasidone
Fabricant : Sunovion
Forme : Comprimé
Teneurs : 40 mg, 80 mg et 120 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La lurasidone est un antipsychotique atypique de seconde génération qui exerce un effet antagoniste sur les récepteurs centraux dopaminergiques et sérotoninergiques. Elle est indiquée pour « le traitement aigu de la schizophrénie ». D'autres antipsychotiques atypiques utilisés pour le traitement de la schizophrénie tels que l'aripiprazole (Abilify[MC]), la clozapine (Clozaril[MC] et versions génériques), l'olanzapine (Zyprexa[MC] et versions génériques), la quétiapine (Seroquel[MC] et versions génériques et Seroquel XR[MC]), la rispéridone (Risperdal[MC] et versions génériques) et la ziprasidone (Zeldox[MC]) sont inscrits sur les listes de médicaments. Il s'agit de la première évaluation de la lurasidone par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées pour évaluer la valeur thérapeutique de la lurasidone pour le traitement aigu de la schizophrénie, les études de Meltzer (2011), de Nakamura (2009) et de Citrome (2012) ont été retenues. Notons que la dose de lurasidone recommandée dans la monographie est de 40 mg ou de 80 mg, une fois par jour. En conséquence, et bien que l'étude de Meltzer évalue également la dose de 120 mg, l'appréciation de la valeur thérapeutique de la lurasidone repose sur les résultats obtenus avec les doses recommandées.

Les études de Meltzer et de Nakamura sont des essais cliniques multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu. Elles incluent des patients atteints de schizophrénie, hospitalisés en raison d'une exacerbation aigüe des symptômes psychotiques. L'efficacité est évaluée à l'aide du *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) ou d'une échelle qui en est extraite, le *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRSd). La variation du score *Clinical Global Impressions – Severity* (CGI-S) est aussi mesurée, de même que la variation du pointage des sous-échelles du PANSS et du score total du *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS).

L'étude de Meltzer compare l'efficacité d'une dose de 40 mg de lurasidone, ou d'une dose de 15 mg d'olanzapine, à celle d'un placebo. La moyenne des valeurs initiales est de 97 points au PANSS, de 5 points au CGI-S et de 11 points au MADRS. Quant à l'étude de Nakamura, elle compare l'efficacité d'une dose de 80 mg de lurasidone à celle d'un placebo. La moyenne des valeurs initiales est de 55 points au BPRSd, de 94 points au PANSS, de 5 points au CGI-S et de 14 points au MADRS. Un score PANSS de 95 points ou plus indique que le patient est gravement malade, alors qu'un score de 5 points ou plus au CGI-S ainsi qu'un score de 55 points ou plus au BPRSd indiquent que le patient est manifestement malade. Pour le

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

MADRS, le seuil de dépression est fixé à 15 points. Après six semaines de traitement, les résultats des études de Meltzer et de Nakamura sont les suivants.

Principaux résultats des études de Meltzer (2011) et de Nakamura (2009)

Paramètres d'évaluation après 6 semaines	Meltzer 2011[a] (n = 478)			Nakamura 2009[b] (n = 180)	
	Lurasidone 40 mg	Olanzapine 15 mg	Placebo	Lurasidone 80 mg	Placebo
Variation du score PANSS[c] total	-25,7 (p < 0,001)	-28,7 (p < 0,001)	-16,0	-14,1 (p = 0,0118)	-5,5
Symptômes positifs	-7,7 (p = 0,018)	-9,3 (p < 0,001)	-5,4	-4,3 (p = 0,0060)	-1,7
Symptômes négatifs	-6,0 (p = 0,002)	-6,2 (p < 0,001)	-3,6	-2,9 (p = 0,0250)	-1,3
Psychopathologie générale	-12,4 (p = 0,001)	-13,3 (p < 0,001)	-7,8	-7,0 (p = 0,0061)	-2,7
Cognition	-4,2 (p = 0,005)	-4,6 (p < 0,001)	-2,7	-2,1 (p = 0,0015)	-0,5
Variation du score BPRSd[d] total	n.d.	n.d.	n.d.	-8,9 (p = 0,0040)	-4,2
Variation du score CGI-S[e]	-1,5 (p = 0,006)	-1,5 (p < 0,001)	-1,1	-0,6 (p = 0,0072)	-0,2
Variation du score MADRS[f]	-3,5 (p = 0,324)	-5,0 (p = 0,003)	-2,8	-2,9 (p = 0,0187)	-0,1

a Analyse statistique des données manquantes par le modèle mixte (MMRM) portant sur la population en intention de traiter. Les résultats d'efficacité des traitements sont comparés à ceux attribués au placebo.
b Analyse statistique des données manquantes fondée sur le rapport prospectif de la dernière observation (LOCF).
c La *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), échelle en 30 points où chacun est évalué de 0 (absent) à 6 (extrême). Paramètre d'évaluation principal de l'étude de Meltzer.
d Le *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRSd), échelle en 18 items extraite du PANSS. Chaque item est évalué de 0 (pas évalué) à 7 (extrêmement grave). Paramètre d'évaluation principal de l'étude de Nakamura.
e La *Clinical Global Impression - Severity* est une évaluation par le médecin de l'état de santé du patient sur une échelle de 1 (normal) à 7 (extrêmement malade).
f La *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*, soit une échelle en 10 items où chacun est évalué de 0 à 6, le score augmentant avec la gravité des symptômes.
n.d. Résultat non disponible

Ces études affichent un taux d'abandon, toutes causes confondues, de l'ordre de 40 % pour tous les groupes, sans distinction significative. Cependant, dans l'étude de Nakamura, les abandons liés à un effet indésirable sont plus fréquents avec la lurasidone qu'avec le placebo. En ce qui concerne l'innocuité, l'utilisation de la lurasidone entraîne de la somnolence, de la sédation, de l'anxiété et des nausées ainsi que des effets indésirables plus préoccupants tels que l'akathisie. Dans l'étude de Meltzer, on rapporte de l'akathisie dans une proportion de 12 % avec la lurasidone, de 7 % avec l'olanzapine et de 1 % avec le placebo. Dans l'étude de Nakamura, l'akathisie est rapportée chez 9 % des sujets recevant de la lurasidone et chez 3 % de ceux recevant le placebo. Selon les experts, cet effet est préoccupant car les manifestations de l'akathisie sont souvent la source d'une grande détresse chez les personnes qui en sont atteintes, d'où un risque accru d'abandon du traitement. De plus, elle serait plus difficile à traiter. Par ailleurs, des effets indésirables extrapyramidaux, en particulier du parkinsonisme, sont aussi rapportés. Ainsi, dans l'étude de Meltzer, l'utilisation d'anticholinergiques est

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

nécessaire chez 20 %, 18 % et 9 % des sujets recevant la lurasidone, l'olanzapine et le placebo, respectivement. Quant à l'étude de Nakamura, 12 % et 9 % des sujets recevant la lurasidone et le placebo, respectivement, ont reçu des anticholinergiques.

L'étude de Meltzer est de bonne qualité méthodologique. Le choix de l'olanzapine comme traitement comparateur est adéquat, quoique la dose choisie soit un peu élevée, mais pas inhabituelle. Les résultats de cette étude indiquent que la lurasidone 40 mg, tout comme l'olanzapine 15 mg, est plus efficace que le placebo pour réduire les symptômes psychotiques. Cependant, les résultats obtenus pour la lurasidone et pour l'olanzapine n'ayant pas fait l'objet d'une analyse statistique comparative directe, il n'est pas possible de se prononcer sur la similitude de l'efficacité. L'étude de Nakamura ne permet pas non plus de positionner la lurasidone par rapport à d'autres traitements reconnus pour cette indication, puisque la lurasidone n'est comparée qu'à un placebo.

L'étude de Citrome est aussi analysée. Il s'agit d'un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 12 mois, qui compare la lurasidone (40 mg à 120 mg) à la rispéridone (2 mg à 6 mg). Elle compte 629 sujets atteints de schizophrénie ou du trouble schizo-affectif dont l'état est considéré comme stable. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'innocuité de la lurasidone à moyen terme. On mesure notamment le délai avant l'abandon du traitement ainsi que l'effet des médicaments sur le poids et l'apparition de mouvements involontaires. Le taux de rechute et le contrôle de la symptomatologie, à l'aide des échelles PANSS et CGI, ont aussi été évalués. Après un an de traitement, les principaux résultats de cette étude sont les suivants :

- Le délai médian avant l'abandon du traitement est de 181 jours pour la lurasidone et de 293 jours pour la rispéridone. Selon une analyse Kaplan-Meier, la probabilité d'abandonner le traitement après 12 mois est de 64 % pour la lurasidone et de 52 % pour la rispéridone ($p = 0,018$).
- Une plus grande proportion de sujets recevant la lurasidone ont abandonné l'étude en raison d'un effet indésirable, comparativement à la rispéridone (21,5 % contre 14,4 %; $p \geq 0,05$). Parmi les effets indésirables ayant mené à l'arrêt de la lurasidone, les plus fréquents sont les troubles psychotiques, la schizophrénie, l'akathisie, les idées suicidaires, les hallucinations et les vomissements.
- Le pourcentage de sujets ayant terminé l'étude est de 34 % pour ceux recevant la lurasidone, alors qu'il est de 44 % pour ceux recevant la rispéridone.
- Un gain pondéral significatif, soit de l'ordre de 7 % ou plus, est observé chez 7 % des sujets recevant la lurasidone comparativement à 14 % des patients recevant la rispéridone ($p \geq 0,05$).
- La présence d'akathisie est plus fréquemment rapportée en présence de lurasidone que de rispéridone (14,3 % contre 7,9 %; $p \geq 0,05$). Cette tendance est confirmée par l'analyse des résultats obtenus à la *Barnes Akathasia Scale*, une échelle d'évaluation reconnue, avec une différence entre les traitements de $0,18 \pm 0,07$ ($p = 0,012$).
- La proportion de rechute est de 20 % en présence de lurasidone et de 16 % en présence de rispéridone, pour un rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) de 1,31 (intervalle de confiance à 95 % (IC95 %): 0,87 à 1,97). Le critère de non-infériorité n'est pas satisfait puisque la borne supérieure de l'IC95 % est supérieure à 1,6 % pour la différence d'efficacité entre les traitements. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les groupes sur le plan du contrôle des symptômes.

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

- Pour le groupe lurasidone, une dose de 80 mg est utilisée chez 60 % des utilisateurs alors que pour la rispéridone, la dose est de 4 mg dans 62 % des cas.

Le devis de cette étude est de bonne qualité. Les résultats obtenus pour le délai médian avant l'abandon du traitement indiquent que la lurasidone est moins bien tolérée que la rispéridone aux doses étudiées. Par ailleurs, comparativement aux études de Meltzer et de Nakamura, la population de l'étude de Citrome est moins représentative de la clientèle visée par l'indication puisqu'elle inclut des sujets atteints du trouble schizo-affectif. Les experts consultés sont d'avis que, chez ces personnes, la réponse à un traitement antipsychotique est différente de celle obtenue auprès de patients schizophrènes. Quant au traitement comparateur, la dose habituelle de rispéridone utilisée pour le traitement de la schizophrénie est de 4 mg à 6 mg. Cet élément sème le doute sur l'équivalence des dosages entre les groupes : alors que la dose maximale recommandée de 80 mg de lurasidone est le plus souvent utilisée, ce n'est pas le cas pour la rispéridone. Il est donc difficile de conclure que ces deux médicaments sont d'efficacité semblable.

En conclusion, les résultats des études démontrent que la lurasidone procure un meilleur contrôle des symptômes psychotiques que le placebo. Cependant, ces résultats ne permettent pas de conclure que l'efficacité de la lurasidone est semblable à celle de l'olanzapine ou de la rispéridone. Bien que les résultats suggèrent que la lurasidone entraîne moins de gain de poids que l'olanzapine et la rispéridone, le profil d'innocuité de la lurasidone est préoccupant. Des données à long terme indiquent qu'elle est moins bien tolérée que la rispéridone. De plus, l'akathisie est fréquemment rapportée. En conséquence, l'INESSS considère que la valeur thérapeutique de la lurasidone, pour le traitement de la schizophrénie, n'est pas démontrée.

RECOMMANDATION

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Citrome L, Cucchiaro J, Sarma K, et coll.** Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study. Int Clin Psychopharmacol 2012;27:165-76.
- **Meltzer HY, Cucchiaro J, Silva R, et coll.** Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo and olanzapine-controlled study. Am J Psychiatry 2011;168:957-67.
- **Nakamura M, Ogasa M, Guarino J, et coll.** Lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry. 2009;70:829-36.

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

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

QUADRAMET[MC] – Traitement de la douleur liée aux métastases osseuses

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Quadramet
Dénomination commune : Samarium Sm-153 lexidronam
Fabricant : Superna
Forme : Solution pour injection intraveineuse
Teneur : 50 ± 5 mCi/ml (3 ml)

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Quadramet[MC] est un agent radiopharmaceutique, constitué d'un complexe de samarium-153 radioactif et d'un agent chélateur, qui s'administre par voie intraveineuse. Il est indiqué « pour le soulagement de la douleur osseuse chez des patients avec des métastases osseuses multiples confirmées par une scintigraphie osseuse isotopique positive ». Son mécanisme d'action demeure inconnu, mais on sait qu'il se concentre dans les endroits de renouvellement accéléré de la masse osseuse. La douleur osseuse peut être soulagée par différents agents inscrits sur les listes de médicaments, notamment des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des analgésiques opioïdes et non opioïdes, selon son intensité. D'autres agents systémiques, incluant la chimiothérapie, l'hormonothérapie et les bisphosphonates, peuvent aussi être utilisés comme mesures palliatives. Quelques agents radiopharmaceutiques, en l'occurrence le strontium-89 et le phosphore-32, figurent sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour cette indication, mais ils sont peu utilisés, les cliniciens privilégiant plutôt la radiothérapie. Il s'agit de la première évaluation de Quadramet[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études de Serafini (1998) et de Sartor (2004 et 2007) ont été retenues pour apprécier la valeur thérapeutique du samarium-153.

Efficacité contre un placebo

Les études de Serafini et de Sartor (2004), d'une durée de 16 semaines, à répartition aléatoire et à double insu, comparent l'efficacité et l'innocuité d'une injection de samarium-153 à celles d'un placebo, pour le soulagement de la douleur liée à des métastases osseuses multiples, détectées à la scintigraphie osseuse. Les sujets sont atteints de diverses néoplasies primaires et n'ont pas obtenu de réponse satisfaisante à un traitement standard ou ont récidivé après une rémission clinique induite par un tel traitement. Notons qu'à partir de la semaine 4, l'insu n'est plus préservé pour les sujets qui n'ont pas répondu au traitement. Les participants ont rapporté leur score de douleur ainsi que la prise d'analgésiques opioïdes. Dans l'essai de Sartor (2004), la douleur devait être suffisamment intense pour que le score, évalué à l'aide d'une échelle visuelle analogue (EVA) de 100 mm, soit supérieur à 30 mm ou que la douleur soit traitée avec un analgésique opioïde à une dose quotidienne équivalant à au moins 60 mg de morphine par voie orale. Dans celui de Serafini, ces éléments ne sont pas exigés.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 l'étude de Serafini

Les principaux résultats d'efficacité de l'étude de Serafini à la semaine 4, avec la dose de 1 mCi/kg approuvée par Santé Canada, sont les suivants :

- La variation moyenne de l'aire sous la courbe de douleur, dérivée des scores obtenus sur l'EVA, indique un meilleur soulagement avec le samarium-153 comparativement au placebo (-8,9 contre 0,27 (source : monographie); $p < 0,034$).
- Le pourcentage de sujets ayant éprouvé un soulagement de la douleur, selon l'évaluation globale du médecin sur une échelle de six points, est supérieur avec le samarium-153 (environ 60 % par rapport à environ 40 % avec le placebo; $p < 0,016$).
- Le pourcentage de sujets ayant eu un soulagement marqué ou complet de leur douleur est supérieur numériquement avec le samarium-153, soit 31 % comparativement à 14 % avec le placebo (aucune analyse statistique).
- Le ratio de la consommation d'opioïdes à la semaine 4 par rapport à la valeur initiale est semblable dans les deux groupes ($p > 0,093$).

L'analyse de cette étude révèle certaines lacunes, en l'occurrence :

- Les critères d'inclusion sont muets au regard d'un seuil minimal de douleur requis, de la nécessité d'avoir pris au préalable des analgésiques de façon optimale sans succès ou de la définition d'un échec préalable à ceux-ci.
- Le dosage des analgésiques devait être ajusté dans les 10 à 14 jours précédant l'administration des traitements pour arriver à un contrôle de la douleur. De plus, la publication ne fait référence à aucune consigne concernant leur usage au cours de l'étude en cas de soulagement.
- Les caractéristiques de base de la population ne mentionnent pas le score initial de douleur sur l'EVA pour pouvoir en apprécier l'intensité et le soulagement.
- La méthode de calcul de la surface sous la courbe de la douleur n'est pas détaillée, ni la variation minimale jugée cliniquement significative. De plus, l'utilisation de la variation de la surface sous la courbe, comme paramètre d'évaluation du soulagement de la douleur, est peu répandue.
- L'information concernant la réponse à la radiothérapie est absente chez les participants qui en ont reçu avant le samarium-153 ou encore les raisons empêchant à nouveau son usage, car c'est actuellement le traitement utilisé par la communauté médicale.

Analyse de l'étude de Sartor (2004)

Les principaux résultats d'efficacité obtenus dans cette étude au cours des quatre premières semaines, avec la dose de 1 mCi/kg, sont les suivants :

- La variation moyenne de l'aire sous la courbe de la douleur, dérivée des scores obtenus sur l'EVA, indique un meilleur soulagement aux semaines 2, 3 et 4 avec le samarium-153 comparativement au placebo ($p < 0,05$).
- La variation moyenne de l'aire sous la courbe de la douleur, dérivée des scores obtenus à l'aide d'une échelle non linéaire descriptive de l'intensité de la douleur (PDS), indique un meilleur soulagement chaque semaine avec le samarium-153 comparativement au placebo ($p < 0,05$).
- La consommation journalière d'opioïdes a diminué d'environ 20 mg de morphine avec le samarium-153 et a augmenté d'environ 20 mg avec le placebo, à la semaine 4 ($p < 0,05$).
- Le pourcentage de sujets ayant une réponse complète est supérieur avec l'usage du samarium-153, soit 38 % contre 18 % avec le placebo ($p = 0,008$). La réponse complète est définie par l'obtention, sur l'EVA, d'un score moyen hebdomadaire inférieur à 15 mm

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 d'un score moyen hebdomadaire inférieur à 5 sur l'échelle PDS, associés à l'arrêt des opioïdes.

- Le pourcentage de sujets sans soulagement de la douleur à la semaine 4 est inférieur numériquement avec le samarium-153, soit 35 % contre 55 % avec le placebo (aucune analyse statistique).

L'analyse de cette étude révèle certaines lacunes. Elles recoupent celles observées dans l'étude de Serafini. Il s'agit du manque d'information en lien avec la constatation d'un échec préalable à un traitement analgésique optimal et de sa définition, les scores initiaux obtenus avec les deux échelles de douleur, la méthode de calcul des surfaces sous la courbe de la douleur et la radiothérapie.

En résumé, l'étude de Serafini présente plusieurs limites méthodologiques, alors que celle de Sartor (2004), quoiqu'elle présente également quelques limites, est acceptable pour démontrer une efficacité contre un placebo. Malgré les lacunes observées, la différence entre les pourcentages de sujets ayant un soulagement marqué ou complet (17 %) dans l'étude de Serafini et celle entre les pourcentages de sujets ayant une réponse complète (20 %) dans l'étude de Sartor (2004) révèlent qu'une dose de samarium-153 soulage la douleur liée aux métastases osseuses. Toutefois, il est difficile de mesurer l'ampleur réelle de l'effet. Par ailleurs, en l'absence d'un comparateur actif, ces essais ne permettent pas d'apprécier la place du samarium-153 parmi les différentes options de traitement de la douleur, entre autres par rapport aux bisphosphonates, à la chimiothérapie et à la radiothérapie, actuellement la thérapie de choix même en présence de lésions multiples.

Efficacité du samarium-153 en doses multiples

L'étude multicentrique et ouverte de Sartor (2007) vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité d'injections multiples de samarium-153, à la dose de 1 mCi/kg, chez 212 personnes. Celles-ci sont atteintes de divers carcinomes, principalement de la prostate, avec des métastases osseuses douloureuses confirmées à la scintigraphie osseuse. Une nouvelle injection est possible si une amélioration de la douleur est observée 4 semaines après la dose précédente suivie d'une détérioration à la semaine 8, ou plus tard. L'intensité de la douleur est évaluée avec l'échelle numérique validée BPI (*Brief Pain Inventory*). Le paramètre d'évaluation principal est l'innocuité. L'analyse des résultats d'efficacité, dont les paramètres sont secondaires, porte uniquement sur les sujets qui ont reçu plus d'une injection de samarium-153 et sur les trois premières doses. En voici les principaux :

- Sur les 212 participants, 55 (26 %) ont reçu au moins 2 injections de samarium-153, pour une moyenne de 2,4 injections par personne. Parmi ceux-ci, 11 en ont eu au moins 3.
- La réduction des scores de douleur par rapport aux valeurs de base, constatée aux semaines 4 et 8 après chaque dose, est statistiquement significative pour chacune des trois premières doses, à l'exception de celle obtenue à la semaine 8 suivant la troisième dose.
- Une diminution d'au moins deux points du score de la douleur est survenue chez 56 %, 49 % et 50 % des patients, 4 semaines après les doses 1, 2 et 3 respectivement.
- L'intervalle médian entre la première et la deuxième injection est de 140 jours (56-595 jours) et celui entre les subséquentes est de 78 jours (55-574 jours) (aucune analyse statistique).

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

Tout d'abord, il importe de dire que l'absence de groupe contrôle, de double aveugle, ainsi que le petit nombre de sujets ayant eu plus d'une injection pouvant ainsi affecter la puissance de l'étude, commandent la prudence dans l'interprétation des résultats. On constate une réduction de la durée de la réponse avec la réexposition. En effet, l'intervalle entre les doses a diminué avec le temps et le score de la douleur n'a pas baissé significativement à la semaine 8 suivant la troisième dose. Dans ces circonstances, il aurait été intéressant de documenter, en parallèle, l'évolution des lésions osseuses pour savoir si de nouvelles lésions étaient responsables de la réapparition de la douleur ou s'il s'agissait d'un épuisement de l'effet thérapeutique. Néanmoins, cette étude semble démontrer qu'il pourrait être utile d'administrer le samarium-153 jusqu'à trois reprises.

Innocuité

Les études précitées révèlent que les effets indésirables principaux du samarium-153 sont de nature hématologique, notamment la diminution des plaquettes et des globules blancs. Après une dose, la myélosuppression maximale est notée après trois ou quatre semaines (réduction d'environ 50 % des valeurs de base) et la récupération se fait en huit semaines. Pour les sujets qui ont reçu jusqu'à trois doses, la baisse des globules blancs et des plaquettes, de même que leur nadir, sont semblables à chaque dose. De plus, cette baisse se compare à celle survenue chez les personnes ayant eu une seule dose de samarium-153. La fréquence des effets de grades 3 et 4 sur les globules blancs varie entre 2 % et 7 %, selon le nombre de doses reçues. En ce qui concerne les plaquettes, elle oscille plutôt entre 11 % et 17 %. En contrepartie, il n'y a eu aucun cas de toxicité de grade 3 ou 4 sur les globules blancs et les plaquettes avec le placebo. Somme toute, la toxicité du samarium-153 semble acceptable et non cumulative.

En conclusion, l'INESSS est d'avis qu'une dose de samarium-153 est plus efficace qu'un placebo pour soulager la douleur liée à des métastases osseuses multiples et que l'administration de deux doses supplémentaires pourrait procurer des bénéfices, avec une toxicité acceptable. Cependant, la preuve soumise ne permet pas de statuer sur l'ampleur de l'effet et sur la place du samarium-153 dans l'arsenal thérapeutique disponible pour l'indication demandée. Sa valeur thérapeutique n'est donc pas clairement démontrée.

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Quadramet[MC] sur la *Liste de médicaments – Établissements*, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Sartor O, Reid RH, Bushnell DL, et coll.** Safety and efficacy of repeat administration of Samarium Sm-153 lexidronam to patients with metastatic bone pain. Cancer 2007;109(3):637-43.
- **Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, et coll.** Samarium-153-lexidronam complex for treatment of painful bone metastatses in hormone-refractory prostate cancer. Urology 2004;63(5):940-5.
- **Serafini AN, Houston SJ, Resche I, et coll.** Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using Samarium-153 lexidronam: A double-blind placebo-controlled clinical trial. J Clin Oncol. 1998;16(4):1574-81.

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

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

4.2 RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS

ACTONEL DR[MC] – Ostéoporose

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Actonel DR[MC]
Dénomination commune : Risédronate sodique
Fabricant : Warner
Forme : Comprimé entérique
Teneur : 35 mg

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le risédronate est un régulateur du métabolisme osseux de la classe des bisphosphonates utilisé, entre autres, pour le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Le risédronate à libération immédiate (Actonel[MC] et versions génériques) est inscrit aux listes de médicaments à raison d'une administration quotidienne ou hebdomadaire. Les comprimés à libération immédiate doivent être pris à jeun, au moins 30 minutes avant le déjeuner, afin d'optimiser leur absorption. Actonel DR[MC] est une nouvelle formulation entérique du risédronate pour une administration hebdomadaire conçue pour être prise avec ou sans aliments. Il est indiqué « pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées ». Il s'agit de la première évaluation d'Actonel DR[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'apprécier la valeur thérapeutique d'Actonel DR[MC], l'INESSS a retenu l'étude de McClung (2012). Il s'agit d'un essai clinique de non-infériorité, à répartition aléatoire et à double insu. Son but est de comparer l'efficacité et l'innocuité d'une prise hebdomadaire d'Actonel DR[MC] 35 mg, administré de deux façons différentes, soit 30 minutes avant ou immédiatement après le déjeuner, à celles d'une prise quotidienne d'Actonel[MC] 5 mg, administré 30 minutes avant le déjeuner. Cette étude est réalisée chez 923 femmes ménopausées dont le score T, mesurant la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire ou de la hanche totale, est au plus de -2,5 ou encore au plus de -2,0 s'il est associé à au moins un antécédent de fracture vertébrale. Le résultat satisfait au critère de non-infériorité lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % est inférieure à 1,5 % pour la différence absolue entre deux traitements actifs, pour la DMO à la colonne lombaire. Les principaux résultats obtenus à la 52e semaine, selon une analyse en intention de traiter, sont les suivants :

- La DMO mesurée à la colonne lombaire est augmentée de 3,1 % dans le groupe recevant Actonel[MC] comparativement à 3,3 % dans le groupe recevant Actonel DR[MC] après le déjeuner, pour une différence de -0,233 % (IC95 % : -0,812 % à 0,345 %).
- La DMO mesurée à la colonne lombaire est augmentée de 3,1 % dans le groupe recevant Actonel[MC], comparativement à 3,4 % dans le groupe recevant Actonel DR[MC] avant le déjeuner pour une différence de -0,296 % (IC95 % : -0,869 % à 0,277 %).

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 nouvelles fractures vertébrales morphométriques est de 2 dans les groupes recevant Actonel[MC] et Actonel DR[MC] après le déjeuner comparativement à 3 dans le groupe recevant Actonel DR[MC] avant le déjeuner, ce qui n'est pas statistiquement significatif.
- lLe profil d'effets indésirables est semblable entre Actonel DR[MC] et Actonel[MC], à l'exception des douleurs abdominales hautes qui sont plus fréquentes dans le groupe recevant Actonel DR[MC] avant le déjeuner comparativement à Actonel DR[MC] au déjeuner ou à Actonel[MC], (p = 0,0041).

La méthodologie de cet essai est jugée adéquate. Chez les femmes ménopausées, l'analyse statistique en intention de traiter démontre que, pour augmenter la DMO à la colonne lombaire après 52 semaines de traitement, Actonel DR[MC] 35 mg administré hebdomadairement avant le déjeuner ou après le déjeuner est non inférieur à Actonel[MC] 5 mg administré quotidiennement avant le déjeuner.

L'effet sur les nouvelles fractures vertébrales morphométriques apparaît similaire entre les différents régimes posologiques. Cependant, la courte durée de l'étude ne favorise pas la détection d'une différence significative sur ce paramètre. Toutefois, l'efficacité du risédronate sur la prévention des fractures vertébrales et non vertébrales est déjà bien documentée dans les écrits scientifiques. C'est pourquoi les experts sont d'avis que ce bénéfice peut être extrapolé à Actonel DR[MC]. Finalement, l'usage d'un bisphosphonate par voie orale pouvant être pris au déjeuner peut constituer une option intéressante pour les personnes qui ont de la difficulté à demeurer à jeun après la prise du médicament. Par contre, les données ne permettent pas de lui reconnaître un bénéfice clinique additionnel.

En conclusion, l'INESSS est d'avis qu'Actonel DR[MC] 35 mg satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées.

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

Le coût annuel d'un traitement avec Actonel DR[MC] 35 mg est de 561 $. Ce coût est supérieur à celui du risédronate 35 mg (Actonel[MC] et versions génériques), pris hebdomadairement, qui varie de 129 $ à 508 $, ainsi qu'à celui du risédronate 5 mg (Actonel[MC] et version générique) pris une fois par jour, qui varie de 383 $ à 664 $.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts comparant Actonel DR[MC] au dénosumab et à l'acide zolédronique. Ces produits figurent sur les listes à titre de médicaments d'exception pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant des intolérances sérieuses ou une contre-indication aux bisphosphonates oraux.

L'INESSS est d'avis que les comparateurs choisis ne sont pas adéquats. À son avis, le dénosumab et l'acide zolédronique constituent des traitements de deuxième intention alors qu'Actonel DR[MC] est un bisphosphonate oral qui se compare davantage aux options offertes en première intention, dont notamment le risédronate 35 mg, étant donné leur similitude. Par conséquent, les résultats de l'analyse de minimisation des coûts du fabricant ne sont pas retenus.

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

Étant donné que le risédronate 5 mg n'est pratiquement plus utilisé, le risédronate 35 mg est le comparateur jugé adéquat. L'INESSS reconnaît qu'Actonel DR^MC est non inférieur au risédronate 5 mg pris une fois par jour. Sur la base que ce dernier a une efficacité équivalente à celle de la teneur de 35 mg prise une fois par semaine, on peut déduire qu'Actonel DR^MC a une efficacité semblable à celle du risédronate 35 mg. Ainsi, l'INESSS a effectué une analyse de minimisation des coûts comparant Actonel DR^MC au risédronate 35 mg. Le coût de traitement annuel d'Actonel DR^MC est supérieur au coût moyen pondéré du risédronate 35 mg, évalué à 262 $, et plus particulièrement au coût des versions génériques du risédronate 35 mg, qui s'élève à 129 $. Les parts de marché qui ont servies au calcul du coût moyen pondéré proviennent des statistiques de facturation de la RAMQ entre le 1er août 2011 et le 31 juillet 2012. Bien que l'INESSS lui reconnaisse un avantage quant à son administration possible avec de la nourriture, son coût beaucoup plus élevé n'est pas justifié. Ainsi, Actonel DR^MC ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

La biodisponibilité de tous les bisphosphonates est faible par voie orale, c'est pourquoi ils doivent être pris à jeun avec de l'eau. Or, cette consigne n'est pas toujours facile à respecter. En effet, une enquête canadienne a révélé que plus du quart des répondants avaient mangé ou bu autre chose que de l'eau, sur une base occasionnelle ou régulière, au cours des 30 minutes suivant la prise du bisphosphonate. De plus, afin de prévenir les complications œsophagiennes, il est essentiel d'attendre au moins 30 minutes avant de s'allonger.

Actonel DR^MC 35 mg est un comprimé entérique qui, administré une fois par semaine avec des aliments, s'est révélé d'efficacité semblable à Actonel^MC 5 mg pris à jeun quotidiennement. Cette formulation entérique présente l'avantage de pouvoir être administrée avec des aliments ou des boissons autres que l'eau. Toutefois, il demeure essentiel de respecter la consigne d'attendre 30 minutes avant de s'allonger. Par ailleurs, les bisphosphonates oraux les plus utilisés pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique sont offerts en traitement hebdomadaire. Leur utilisation est donc moins contraignante pour les personnes qui auraient plus de difficulté à respecter l'état de jeûne le matin. Par conséquent, l'INESSS juge que l'avantage présenté par Actonel DR^MC 35 mg a une portée limitée.

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- Actonel DR^MC 35 mg administré hebdomadairement 30 minutes avant le déjeuner ou après le déjeuner est non inférieur à Actonel^MC 5 mg administré quotidiennement 30 minutes avant le déjeuner, pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées.
- L'efficacité du risédronate sur la prévention des fractures vertébrales et non vertébrales est bien documentée pour les formulations actuellement inscrites aux listes. Les experts sont d'avis que ce bénéfice peut être extrapolé à Actonel DR^MC.
- Le coût de traitement d'Actonel DR^MC est supérieur au double du coût moyen pondéré du risédronate 35 mg et plus particulièrement, au coût des versions génériques du risédronate 35 mg. Ce coût beaucoup plus élevé n'est pas justifié par son avantage quant à son administration possible avec de la nourriture.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 conséquence, en tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Actonel DR[MC] sur les listes de médicaments.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **McClung MR, Miller PD, Brown JP, et coll.** Efficacy and safety of a novel delayed-release risedronate 35 mg once-a-week tablet. Osteoporos Int. 2012;23(1):267-76.

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

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

ALOXI[MC] – Prévention des nausées et des vomissements liés à la chimiothérapie

FÉVRIER 2013

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

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le palonosétron est un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT_3. Il est indiqué pour « la prévention des nausées et des vomissements aigus et retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse modérément émétogène » ainsi que pour « la prévention des nausées et des vomissements aigus associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétogène, y compris la cisplatine à forte dose ». D'autres médicaments utilisés pour cette indication et administrés par voie intraveineuse sont actuellement inscrits sur la *Liste de médicaments – Établissements* : les médicaments de la même classe thérapeutique, le granisétron (versions génériques) et l'ondansétron (versions génériques) ainsi qu'un antagoniste de la neurokinine 1, soit le fosaprépitant (Emend IV[MC]). Il s'agit de la première évaluation du palonosétron par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications examinées pour évaluer la valeur thérapeutique du palonosétron, les études de Gralla (2003), d'Eisenberg (2003) et de Tian (2011) ont été retenues pour apprécier son efficacité en présence d'une chimiothérapie modérément émétisante, alors que dans le contexte d'une chimiothérapie hautement émétisante, l'étude d'Aapro (2006) a été évaluée. Finalement, les études d'Aapro (2010) et d'Herrington (2008) ont été analysées afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du palonosétron lorsqu'il est administré en association avec d'autres antiémétiques.

Toutes ces études évaluent l'effet préventif du palonosétron sur les nausées et vomissements pouvant survenir jusqu'à 120 heures après l'administration d'une chimiothérapie, et plus particulièrement durant les phases aigüe (0 à 24 heures) et retardée (25 à 120 heures). Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de personnes présentant une réponse complète, c'est-à-dire une absence de vomissements et d'utilisation d'un antiémétique de secours. On évalue aussi, en tant qu'objectif secondaire, la proportion de personnes présentant un contrôle complet, soit la présence des caractéristiques précédentes avec, au plus, des nausées légères.

Par ailleurs, bien que ces études évaluent une dose de palonosétron de 0,25 mg ou de 0,75 mg et parfois même les deux, il est démontré que les bénéfices cliniques de ces deux doses sont comparables (Gralla). La posologie recommandée de palonosétron est une dose unique de 0,25 mg, 30 minutes avant de commencer le traitement de chimiothérapie. Ainsi, c'est à partir des résultats obtenus pour cette dose que la valeur thérapeutique du palonosétron est évaluée.

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

Chimiothérapie modérément émétisante
L'étude de Gralla est un essai à répartition aléatoire réalisé auprès de 557 adultes atteints d'un cancer et qui reçoivent une chimiothérapie modérément émétisante. Elle compare l'efficacité et l'innocuité d'une dose de 0,25 mg de palonosétron à celles d'une dose de 32 mg d'ondansétron, administrées par voie intraveineuse (I.V.), 30 minutes avant la chimiothérapie. Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de réponse complète durant la phase aigüe. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % (IC97,5 %) est supérieure à -15 % pour la différence d'efficacité entre les traitements. Les principaux résultats de l'analyse en intention de traiter sont les suivants :

- Durant la phase aigüe, le taux de réponse complète est de 81 % chez les personnes recevant le palonosétron et de 68,6 % chez celles recevant l'ondansétron, pour une différence de 12,4 % (IC97,5 % : 1,8 % à 22,8 %). Ce résultat permet de satisfaire au critère de la non-infériorité. De plus, selon les auteurs, il permet de démontrer la supériorité du palonosétron (p = 0,009).
- Durant la phase retardée, le taux de réponse complète est de 74,1 % chez les personnes recevant le palonosétron et de 55,1 % chez celles recevant l'ondansétron, pour une différence de 19 % (IC97,5 % : 7,5 % à 30,3 %).
- Une plus grande proportion de personnes recevant le palonosétron, comparativement à l'ondansétron, sont parvenues à un contrôle complet durant la phase retardée (66,7 % contre 50,3 %; p = 0,001) ainsi que pour la durée totale de l'étude (0 à 120 heures; 63 % contre 44,9 %; p = 0,001).

L'efficacité de la dose de 0,25 mg de palonosétron à prévenir les nausées et vomissements induits par une chimiothérapie modérément émétisante est aussi comparée à celle d'une dose de 100 mg I.V. de dolasétron (Eisenberg) ainsi qu'à celle d'une dose de 3 mg I.V. de granisétron (Tian). Les résultats de ces essais, dont la méthodologie s'apparente à celle de l'étude de Gralla, ont également permis de démontrer la non-infériorité du palonosétron quant aux réponses complètes, tant durant la phase aigüe que retardée.

La méthodologie de ces études est jugée adéquate. Bien que les doses de certains comparateurs soient élevées, cela ne constitue pas une entrave aux comparaisons. Ainsi, l'utilisation d'une dose de 8 mg I.V. d'ondansétron ou de 1 mg I.V. de granisétron aurait été plus représentative de la pratique clinique. Notons également qu'il est habituellement recommandé d'associer les sétrons à une dose de corticostéroïdes, laquelle peut être répétée les jours suivants. Quant à la préparation intraveineuse de dolasétron, elle est maintenant retirée du marché. En dépit de ces éléments, le palonosétron est jugé non inférieur aux sétrons auxquels il a été comparé pour le traitement préventif des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie modérément émétisante. Cependant, l'INESSS ne peut en reconnaître la supériorité, car les analyses à cet effet n'étaient pas prévues *a priori* et que les résultats diffèrent d'une étude à l'autre. Par ailleurs, son profil d'innocuité est semblable à celui des autres sétrons.

Chimiothérapie hautement émétisante
L'étude d'Aapro (2006) est un essai à répartition aléatoire réalisé auprès de 673 adultes atteints d'un cancer et qui reçoivent une chimiothérapie hautement émétisante. Elle compare l'efficacité et l'innocuité d'une dose de 0,25 mg I.V. de palonosétron à celles d'une dose de 32 mg I.V. d'ondansétron, administrées 30 minutes avant la chimiothérapie. Le paramètre d'évaluation

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

principal est la proportion de réponse complète durant la phase aigüe. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % (IC97,5 %) est supérieure à -15 % pour la différence d'efficacité entre les traitements. Les principaux résultats de l'analyse en intention de traiter sont les suivants :

- Durant la phase aigüe, le taux de réponse complète est de 59,2 % chez les personnes recevant le palonosétron et de 57 % chez celles recevant l'ondansétron, pour une différence de 2,2 % (IC97,5 % : -8,8 % à 13,1 %). Ce résultat permet de satisfaire au critère de la non-infériorité.
- Durant la phase retardée, le taux de réponse complète est de 45,3 % chez les personnes recevant le palonosétron et de 38,9 % chez celles recevant l'ondansétron, pour une différence de 6,4 % (IC97,5 % : -4,6 % à 17,3 %).
- Durant la phase aigüe, le taux de contrôle complet est de 56,5 % chez les personnes recevant le palonosétron et de 51,6 % chez celles recevant l'ondansétron, pour une différence de 4,9 %. Les résultats entre les deux groupes sont comparables pour la phase retardée ainsi que pour la durée totale de l'étude.

En plus des sétrons, certains patients (67 %) ont reçu une dose de 20 mg I.V. de dexaméthasone 15 minutes avant le traitement de chimiothérapie et l'effet de cette association sur la réponse au traitement a été analysé. Ainsi, chez les patients recevant une association de sétron et de dexaméthasone, le taux de réponse complète est plus élevé avec le palonosétron qu'avec l'ondansétron durant la phase retardée ($p = 0,021$) et lorsque toute la durée de l'étude est considérée ($p = 0,005$). De plus, l'absence de vomissements durant les phases aigüe et retardée, ainsi que pour toute la durée de l'étude, est constatée chez une plus grande proportion de patients recevant le palonosétron ($p < 0,05$).

Le devis de cette étude est adéquat, bien qu'il eut été préférable d'utiliser une dose moins élevée d'ondansétron. L'utilisation d'une dose de 8 mg I.V. d'ondansétron aurait été plus représentative de la pratique clinique. Malgré cette lacune, les résultats démontrent que les traitements sont bien tolérés et que, dans ce contexte, le palonosétron est non inférieur à l'ondansétron pour prévenir les nausées et vomissements induits par une chimiothérapie hautement émétisante. Notons que les plus récentes lignes directrices portant sur l'utilisation prophylactique d'antiémétiques recommandent, pour une chimiothérapie hautement émétisante, d'utiliser un traitement associant un sétron, un corticostéroïde et un antagoniste de la neurokinine 1.

Association avec d'autres antiémétiques

L'efficacité du palonosétron, associé à différents schémas posologiques de dexaméthasone, est évaluée dans un essai incluant 300 femmes atteintes d'un cancer du sein et qui reçoivent un traitement de chimiothérapie modérément émétisant (Aapro 2010). Au jour 1, toutes les patientes reçoivent un traitement antiémétique prophylactique combinant 0,25 mg I.V. de palonosétron et 8 mg I.V. de dexaméthasone. Cependant, pour les jours 2 et 3, les patientes sont réparties de façon aléatoire en deux groupes pour recevoir deux doses quotidiennes de 4 mg de dexaméthasone ou un placebo. Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de réponse complète pour toute la durée de l'étude (0 à 120 heures). Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) est supérieure à -15 % pour la différence d'efficacité entre les traitements. Les principaux résultats de l'analyse en intention de traiter sont les suivants :

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

- Pour toute la durée de l'étude, le taux de réponse complète est de 53,6 % chez les personnes recevant le palonosétron et une dose de dexaméthasone et de 53,7 % chez celles recevant le palonosétron et trois doses de dexaméthasone, pour une différence de 0,1 % (IC95 % : -11,7 % à 11,6 %). Ce résultat permet de satisfaire au critère de la non-infériorité.
- La non-infériorité de l'association du palonosétron et d'une dose de dexaméthasone a aussi été démontrée pour les phases aigüe (IC95 % : -9,7 % à 11,9 %) et retardée (IC95 % : -14,7 % à 7,7 %).

Il s'agit d'une étude de bonne qualité et la posologie étudiée est pertinente compte tenu de la pratique actuelle qui recommande, lors d'une chimiothérapie modérément émétisante, l'utilisation d'un traitement antiémétique qui combine une dose de sétron et trois doses de corticostéroïde du jour 1 au jour 3. Les résultats démontrent qu'en présence du palonosétron, l'utilisation de trois doses de corticostéroïde n'entraîne pas plus de bénéfice clinique que l'usage d'une seule dose.

Quant à l'association du palonosétron, de la dexaméthasone et d'un antagoniste de la neurokinine 1 dans un contexte de chimiothérapie hautement émétisante, elle est évaluée dans l'étude d'Herrington. Il s'agit d'un essai pilote qui compare l'efficacité de trois traitements antiémétiques combinant 0,25 mg I.V. de palonosétron, 12 mg de dexaméthasone et, selon les groupes, une ou trois doses d'aprépitant. Les résultats démontrent que l'association du palonosétron, de la dexaméthasone et d'une ou trois doses d'aprépitant prévient l'apparition des vomissements tant durant la phase aigüe que retardée. Durant la phase aigüe, les patients des deux groupes recevaient les mêmes traitements et de 96,4 % à 100 % d'entre eux n'ont pas eu de vomissements. Durant la phase retardée, près de 93 % des patients de chaque groupe n'ont pas eu de vomissements. Bien que cette étude porte sur un petit nombre de sujets (n = 75), les résultats d'efficacité et d'innocuité permettent de confirmer la pertinence de cette association. Cependant, l'obtention de données comparatives avec d'autres sétrons, dans un contexte de traitement optimal, serait nécessaire afin de mieux préciser la place du palonosétron en pratique clinique.

En conclusion, les résultats d'études cliniques contrôlées comparant le palonosétron à différents antagonistes des récepteurs 5-HT_3 démontrent qu'il est bien toléré et aussi efficace que ces derniers pour la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés consécutifs à l'administration d'une chimiothérapie modérément ou hautement émétisante. Les résultats démontrent également que le palonosétron est bien toléré lorsqu'il est associé aux autres composantes d'un traitement antiémétique optimal. En conséquence, l'INESSS reconnaît que le palonosétron satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le coût de traitement du palonosétron, administré à raison de 0,25 mg la première journée d'une chimiothérapie modérément ou hautement émétisante, est de 90 $ par cycle. Il est supérieur à celui de la version générique des autres sétrons administrés par voie intraveineuse, soit le granisétron et l'ondansétron (environ 2 $ chacun).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité non publiée est soumise par le fabricant. Basée sur une hypothèse d'efficacité supérieure du palonosétron comparativement à l'ondansétron, l'analyse a pour objectif d'estimer les ratios différentiels de ces derniers, en

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

présence ou en l'absence d'aprépitant, pour la prise en charge des vomissements associés à une chimiothérapie modérément ou hautement émétisante. La dexaméthasone est administrée en concomitance dans tous les régimes posologiques considérés. Puisque l'INESSS reconnaît plutôt que l'efficacité antiémétique du palonosétron est comparable à celle des autres sétrons, et ce, peu importe le potentiel émétique de la chimiothérapie, l'étude coût-utilité n'est pas retenue.

Une deuxième étude est soumise par le fabricant, soit une analyse de minimisation des coûts non publiée. Sur la base d'une efficacité thérapeutique équivalente, elle compare le coût de traitement du palonosétron à celui des traitements antiémétiques prophylactiques intraveineux. Les régimes posologiques présentés proviennent de la monographie des produits ainsi que de lignes directrices. L'analyse révèle que, par cycle de chimiothérapie modérément ou hautement émétisante, le coût du traitement avec le palonosétron se situe [redacted] des traitements comparateurs.

Analyse de minimisation des coûts comparant le palonosétron aux traitements antiémétiques prophylactiques intraveineux pour le traitement des vomissements induits par la chimiothérapie

CHIMIOTHÉRAPIE MODÉRÉMENT ÉMÉTISANTE		
	Fabricant	INESSS[a]
Fosaprépitant	[redacted] $ à [redacted] $[b]	s.o.
Granisétron	[redacted] $	2 $
Ondansétron	[redacted] $ à [redacted] $[c]	2 $
Palonosétron	[redacted] $ à [redacted] $	90 $
CHIMIOTHÉRAPIE HAUTEMENT ÉMÉTISANTE		
	Fabricant	INESSS[a]
Fosaprépitant	[redacted] $[d]	s.o.
Granisétron	[redacted] $	2 $
Ondansétron	[redacted] $ à [redacted] $[c]	2 $
Palonosétron	[redacted] $	90 $

a Les coûts retenus sont exclusivement ceux des sétrons, administrés au jour 1 de la chimiothérapie. Ils sont établis selon la moyenne des prix du regroupement d'achats des établissements de santé des régions de Québec et de Montréal (novembre 2012) ou selon le prix soumis par le fabricant.

b Les coût de traitement présentés sont ceux du fosaprépitant seul ([redacted] $) et de la trithérapie ([redacted] $), constituée de la dexaméthasone, de l'ondansétron et du fosaprépitant au jour 1. Le coût des services professionnels du pharmacien pour une ordonnance est considéré.

c Les coûts de traitement présentés sont respectivement ceux de la version générique et de la version originale de l'ondansétron administré par voie intraveineuse au jour 1, les 2 options étant suivies de 4 jours de traitement par voie orale avec la version générique.

d Le coût de traitement présenté est celui de la trithérapie, constituée de l'ondansétron et du fosaprépitant au jour 1, ainsi que de la dexaméthasone aux jours 1 à 3. Le coût des services professionnels du pharmacien pour une ordonnance est considéré.

s.o. Sans objet

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

- En ce qui concerne la chimiothérapie modérément émétisante, les comparateurs jugés pertinents sont le granisétron et l'ondansétron, tous deux administrés en concomitance

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

avec la dexaméthasone. Pour ce qui est de la chimiothérapie hautement émétisante, il s'agit de la trithérapie constituée du fosaprépitant et de la dexaméthasone, en association avec le granisétron ou l'ondansétron. Toutefois, puisque les traitements administrés en concomitance s'équivalent entre les sétrons, incluant le palonosétron, ils n'ont pas été considérés dans le calcul du coût de traitement.

- Les posologies considérées aux fins de la comparaison sont celles recommandées par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO 2012).
- Les coûts d'acquisition retenus sont ceux des versions génériques du granisétron et de l'ondansétron.

Il ressort de la comparaison que, peu importe le potentiel émétisant de la chimiothérapie, le coût de traitement avec le palonosétron est supérieur à celui des autres sétrons. Ainsi, il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour la prise en charge des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie.

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

Les résultats de l'étude d'Aapro (2010) laissent croire que l'utilisation du palonosétron permettrait de réduire la dose totale de corticostéroïdes nécessaire à la prévention des nausées et vomissements consécutifs à une chimiothérapie modérément émétisante. Cet élément pourrait être particulièrement intéressant dans le cas de personnes chez qui les corticostéroïdes sont contre-indiqués.

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique d'Aloxi^{MC} est reconnue. Les résultats d'études cliniques de non infériorité contrôlées avec différents antagonistes des récepteurs 5-HT_3 démontrent qu'il est bien toléré et aussi efficace que ces derniers pour la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés consécutifs à l'administration d'une chimiothérapie modérément ou hautement émétisante.
- L'analyse de minimisation des coûts montre que le coût de traitement par cycle de chimiothérapie modérément ou hautement émétisante est plus élevé avec le palonosétron.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Aapro M, Fabi A, Nole F, et coll.** Double-blind, randomised, controlled study of the efficacy and tolerability of palonosetron plus dexamethasone for 1 day with or without dexamethasone on days 2 and 3 in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy. Ann. of Oncol. 2010; 21: 1083-8.
- **Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, et coll.** A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. Ann Oncol. 2006; 17: 1441-9

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

- **Botrel TEA, Clark OAC, Clark L, et coll.** Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-Ht_3R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment : systematic review and meta-analysis. Support Care Cancer 2011; 19; 823-32.
- **Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO).** Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte. Octobre 2012. [En ligne. Page consultée le 15 nov 2012]. http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/prob_sante/cancer/download.php?f=-1808f77dc8bb79a41e62487574a65b97.
- **Eisenberg P, Figuero-Vadillo J, Zamora R et coll.** Improved prevention of moderate CINV with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT3 receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial vs dolasetron. Cancer. 2003; 98: 2473-82.
- **Gralla R, Lichinitser M, Van der Vegt S, et coll.** Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. Ann Oncol. 2003; 14: 1570-7.
- **Herrington JD, Jaskiewicz AD, Song J.** Randomized, Placebo-controlled, Pilot Study Evaluating Aprepitant Single Dose Plus Palonosetron and Dexamethasone for the Prevention of Acute and Delayed Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting. Cancer 2008; 112: 2080–7.
- **Jin Y, Sun W, Gu D, et coll.** Comparative efficacy and safety of palonosetron with the first 5 HT3 receptor antagonists for the chemotherapy-induced nausea and vomiting : a meta-analysis. Eur J Cancer Care (Engl) 2012 Apr 22. doi: 10.1111/j.1365-2354.2012.01353.x.
- **Likun Z, Xiang J, Yi B, et coll.** A Systematic Review and Meta-Analysis of Intravenous Palonosetron in the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Adults. 2011 Oncologist; 16: 207-16.
- **Moore S, Tumeh J, Wojtanowski S, Flowers C.** Cost-effectiveness of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with highly emetogenic chemotherapy. Value Health 2007; 10: 23-31.
- **Sun CC, Bodurka DC, Weaver CB, et coll.** Rankings and symptom assessments of side effects from chemotherapy: insights from experienced patients with ovarian cancer. Support Care Cancer 2005; 13: 219-27.
- **Tian W, Wang Z, Zhou J, et coll.** Randomized, double-blind, crossover study of palonosetron compared with granisetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in a Chinese population. Med Oncol 2011; 28: 71–8.
- **Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et coll.** Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. J Clin Oncol 2005; 23: 2822-30.

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

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

DECAPEPTYL[MC] – Procréation assistée

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Decapeptyl
Dénomination commune : Triptoréline (acétate de)
Fabricant : Ferring
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue)
Teneur : 0,1 mg/ml (1 ml)

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les méta-analyses de Wong (2001) et de Kolibianakis (2006) ainsi que l'étude de l'European and Middle East Orgalutran Study Group (2001) sont celles retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

La méta-analyse de Wong, réalisée à partir de neuf études à répartition aléatoire et contrôlées, a pour but de comparer l'efficacité de la nafaréline à celle de différents agonistes de la GnRH (buséréline, leuprolide et triptoréline) chez des femmes ayant recours à divers protocoles de stimulation ovarienne en vue d'une fécondation *in vitro* (FIV). Il en ressort, chez les 1 014 femmes incluses, que le pourcentage de grossesses cliniques obtenues par transfert d'embryon avec la nafaréline n'est pas différent de celui obtenu avec les autres agonistes (32 % contre 32 %; rapport de cotes (RC) de 0,93; IC95 % : 0,57 à 1,51). Ce résultat démontre que la nafaréline a une efficacité semblable à celle des autres agonistes de la GnRH, dont la triptoréline, même si seulement 14 femmes l'ont reçu, lorsqu'ils sont utilisés lors d'une activité de procréation assistée.

Quant à la méta-analyse de Kolibianakis, son objectif est d'évaluer si le nombre de naissances est affecté par le type de médicament ayant un effet analogue à la GnRH utilisé en association avec d'autres agents en vue d'une FIV. Les études répertoriées sont des essais à répartition aléatoire visant à comparer l'efficacité des agonistes, dont la triptoréline, à celle des antagonistes de la GnRH. Les principaux constats sont les suivants :

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 a trait au nombre de naissances, aucune différence significative n'est constatée entre les deux groupes, bien que le rapport de cotes tende à favoriser les agonistes (RC de 0,86; IC95 % : 0,72 à 1,02).
- La durée d'administration des agonistes s'est avérée plus longue que celle des antagonistes (différence de 17,9 jours; IC95 % : 15,4 jours à 20,4 jours).
- La durée de la stimulation à l'aide de la FSH s'est avérée plus longue avec les agonistes qu'avec les antagonistes (différence de 1,13 jour; IC95 % : 0,44 jour à 1,83 jour).
- Le risque d'hospitalisation à la suite d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne est moindre lorsque les antagonistes sont utilisés comparativement aux agonistes (RC de 0,46; IC95 % : 0,26 à 0,82).

À la lumière de ces résultats, l'INESSS est d'avis que les agonistes de la GnRH procurent des bénéfices cliniques semblables à ceux observés avec les antagonistes de la GnRH, mais qu'ils entraînent un risque d'hyperstimulation ovarienne plus élevé. L'administration des agonistes de la GnRH s'effectue plus fréquemment lors de protocoles longs (28 jours) au Québec.

L'étude ouverte, à répartition aléatoire et contrôlée de l'European and Middle East Orgalutran Study Group, retenue dans la méta-analyse de Kolibianakis, concerne l'usage de la triptoréline à la dose recommandée (0,1 mg par jour). Il s'agit d'un essai qui compare l'efficacité du ganirélix à celle de la triptoréline, administrée lors d'un protocole long, chez 355 femmes ayant une stimulation ovarienne en vue d'une FIV ou une injection intra-cytoplasmique de sperme dans l'ovule. Les principaux résultats sont les suivants :

- Le pourcentage de grossesses évolutives par transfert d'embryon est de 31 % avec le ganirélix et de 34 % avec la triptoréline (différence moyenne ajustée de -2,5 %; IC95 % : -13 % à 8 %).
- La durée médiane d'administration du ganirélix est de 9 jours et celle de la triptoréline est de 26 jours (différence de 17 jours).
- Les doses médianes de FSH utilisées dans les protocoles avec le ganirélix et la triptoréline sont de 1 350 UI et de 1 800 UI, respectivement (différence de 450 UI).

Les données de cette étude, qui inclut un nombre important de sujets, montrent que le ganirélix a une efficacité semblable à celle de la triptoréline pour mener à l'obtention de grossesses lors d'une activité de procréation assistée. Toutefois, la triptoréline doit être administrée plus longtemps pour obtenir ce même bénéfice, ce qui entraîne une augmentation de la dose totale de FSH requise.

En conclusion, l'administration de la triptoréline lors d'un protocole de stimulation ovarienne permet l'obtention de grossesses à la suite d'une FIV, de façon semblable aux autres agonistes de la GnRH. La triptoréline a également une efficacité semblable à celle des antagonistes de la GnRH pour la stimulation ovarienne. Elle mène à des grossesses et des naissances, mais nécessite une durée plus longue d'administration et est associée à un risque plus élevé de syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Ainsi, sur la base de ces données, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de la triptoréline.

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

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

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

pour un protocole long (28 jours). Pour un protocole long, son coût est inférieur à celui d'un traitement avec le leuprolide (568 $) ou la nafaréline (567 $), mais supérieur à celui d'un traitement avec la buséréline, quelle que soit la forme utilisée, soit 104 $ (injectable) et 139 $ (vaporisateur nasal). Le coût de traitement avec la triptoréline est également moins élevé que le coût des traitements utilisant les antagonistes de la GnRH inscrits aux listes.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant présente une analyse de minimisation des coûts non publiée qui compare la triptoréline aux agonistes et aux antagonistes de la GnRH utilisés chez la femme lors d'une activité de procréation assistée. Cette analyse présente les caractéristiques suivantes :

- une hypothèse d'une équivalence d'efficacité en ce qui a trait au pourcentage de grossesses évolutives entre la triptoréline et les autres produits retenus, appuyée par la méta-analyse de Maheshwari (2011) et par deux études (The European and Israeli Study Group on Highly Purified Menotropin versus Recombinant Follicle-Stimulating Hormone 2002 et Andersen 2006) dont certains résultats concernant la triptoréline sont non publiés, mais présentés dans la monographie (MFK/IVF/0399E et FE999906 CS003);
- un horizon temporel d'un cycle;
- une comparaison du coût par cycle de la triptoréline avec celui de chacun des agonistes et des antagonistes de la GnRH et une autre avec le coût moyen pondéré de l'ensemble des analogues de la GnRH;
- une perspective du régime public d'assurance médicaments où seuls les coûts directs des médicaments et des seringues, lorsque nécessaires à leur administration, sont tenus en compte. Les coûts sont basés sur les doses usuelles moyennes utilisées au Québec pour les agonistes et selon les doses recommandées dans les monographies pour les antagonistes. L'hypothèse d'une administration des agonistes lors de protocoles longs (28 jours) dans 95 % des cas et lors de protocoles courts (10 jours) dans 5 % des cas ainsi que l'usage des antagonistes lors de protocoles courts (5 jours), a été retenue.

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

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

Médicament comparativement à la triptoréline	Fabricant		INESSS	
	Coût par cycle[a]	Différentiel de coût[b] par cycle	Coût moyen par cycle[c]	Différentiel du coût[b] par cycle
AGONISTES DE LA GNRH				
Triptoréline injectable	[redacted] $	--	325 $	--
Buséréline injectable	[redacted] $	[redacted] $	110 $	s.o.
Buséréline vaporisateur nasal	[redacted] $	[redacted] $	135 $	
Leuprolide injectable	[redacted] $	[redacted] $	549 $	
Nafaréline vaporisateur nasal	[redacted] $	[redacted] $	553 $	
Tous les agonistes	s.o.	s.o.	125 $[d]	200 $
ANTAGONISTES DE LA GNRH				
Cétrorélix injectable	[redacted] $	[redacted] $	s.o.	s.o.
Ganirelix injectable	[redacted] $	[redacted] $	s.o.	s.o.
TOUS LES ANALOGUES	[redacted] $[d]	[redacted] $	s.o.	s.o.

a Pour les agonistes de la GnRH, une durée de traitement de 28 jours est retenue dans 95 % des cas (protocoles longs) et de 10 jours dans 5 % des cas (protocoles courts). Pour les antagonistes de la GnRH, une durée de 5 jours est retenue. Le coût des seringues est ajouté à celui de la buséréline injectable.
b Différentiel comparativement au coût de la triptoréline
c Pour les agonistes de la GnRH, les durées de traitement sont les mêmes que celles retenues par le fabricant. Les calculs sont différents pour le coût des seringues de la buséréline injectable et pour la durée des protocoles avec les antagonistes (6 jours). Les coûts tiennent compte de la perte de médicament lorsque les formats ne sont pas complètement utilisés.
d Coût moyen obtenu selon une pondération basée sur les proportions de parts de marché des ordonnances de chaque produit du groupe comparateur.
s.o. Sans objet

Ainsi, le fabricant conclut que la triptoréline présente un coût de traitement par cycle [redacted] de [redacted] $ comparativement au coût moyen pondéré de l'ensemble des analogues de la GnRH.

Les résultats de l'analyse portant sur la comparaison avec l'ensemble des analogues de la GnRH ne sont pas retenus. Les agonistes et les antagonistes sont jugés des comparateurs pertinents, mais nécessitent des types d'analyses pharmacoéconomiques différents. Premièrement, l'INESSS considère que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée seulement pour comparer les agonistes de la GnRH, dont la triptoréline, sur la base d'une efficacité et d'une innocuité semblables. Deuxièmement, en ce qui concerne la comparaison entre la triptoréline et les antagonistes de la GnRH, l'INESSS juge qu'elle ne peut pas faire l'objet d'une analyse de minimisation des coûts. En effet, malgré le constat d'une efficacité semblable en ce qui concerne les grossesses et les naissances, une analyse coût-conséquences est à privilégier compte tenu du profil d'effets indésirables moins favorable des agonistes de la GnRH, dont la triptoréline.

Les éléments considérés pour les deux analyses réalisées par l'INESSS incluent :

- une hypothèse d'une équivalence d'efficacité en ce qui a trait au pourcentage de naissances entre la triptoréline et les analogues de la GnRH basée sur les résultats de la méta-analyse de Kolibianakis, celle de Maheshwari ayant été jugée non pertinente;
- un usage des agonistes et des antagonistes de la GnRH en concomitance avec la FSH déterminé à partir des banques de données de la RAMQ pour la période du 1er août 2011 au 31 juillet 2012;

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

- une réduction des doses de FSH nécessaires lors des protocoles de stimulation ovarienne en vue d'une FIV lorsque les antagonistes de la GnRH sont utilisés plutôt que les agonistes. Il s'agit d'une diminution de 450 UI par cycle (European and Middle East Orgalutran Study Group), ce qui correspond à des économies d'environ 354 $;
- un risque d'hospitalisation à la suite d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne moindre lorsque les antagonistes sont utilisés (Kolibianakis).

Ainsi, selon l'INESSS, la triptoréline présente un coût par cycle supérieur de 200 $ comparativement au coût moyen pondéré des autres agonistes de la GnRH utilisés chez la femme lors d'une activité de procréation assistée.

De plus, la revue des coûts et des conséquences permet de faire les constats suivants pour la comparaison de la triptoréline avec les antagonistes de la GnRH :
- Le coût de la triptoréline pour un cycle de traitement (325 $) est inférieur de 230 $ au coût moyen pondéré des antagonistes cétrorélix et ganirélix (555 $).
- Si l'on tient compte du coût de traitement additionnel des produits contenant de la FSH (584 $), le coût d'un cycle est plus élevé avec le protocole utilisant la triptoréline (124 $) qu'avec les protocoles utilisant le cétrorélix ou le ganirélix.
- Le profil d'effets indésirables est en faveur des antagonistes de la GnRH au regard du risque de développer un syndrome d'hyperstimulation ovarienne, ce qui permet d'éviter les coûts d'hospitalisation liés à cette condition (coût journalier d'une hospitalisation d'environ 275 $).

En conclusion, comparativement aux agonistes de la GnRH, le coût d'un traitement avec la triptoréline est plus élevé pour une efficacité semblable en ce qui a trait aux grossesses. Comparativement aux antagonistes de la GnRH, la triptoréline correspond à un coût de traitement par cycle plus élevé pour une efficacité semblable, combiné à un profil d'effets indésirables moins favorable. En conséquence, l'INESSS est d'avis que Decapeptyl[MC] ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

La triptoréline, disponible en seringue préremplie, offre certains avantages, dont une facilité d'administration chez la femme, une réduction des erreurs potentielles de dilution comparativement à d'autres analogues ainsi qu'une réduction du temps de counseling dans les cliniques d'infertilité. Cependant, l'INESSS juge que ces éléments ont un poids insuffisant pour justifier le coût plus élevé du traitement avec la triptoréline comparativement aux autres options disponibles.

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :
- L'usage de la triptoréline lors d'un protocole de stimulation ovarienne permet l'obtention de grossesses à la suite d'une FIV, de façon semblable aux autres agonistes de la GnRH. Cependant, son coût de traitement est plus élevé.
- La triptoréline a une efficacité semblable à celles des antagonistes de la GnRH pour la stimulation ovarienne. Elle mène à des grossesses et des naissances, mais nécessite une

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

durée plus longue d'administration et est associée à un risque plus élevé de syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Cependant, le coût de traitement pour un cycle avec un protocole utilisant la triptoréline est plus élevé.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Andersen AN, Devroey P, Arce JC.** Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial. Hum Reprod. 2006;21(12):3217-27.
- **European and Israeli Study Group on Highly Purified Menotropin versus Recombinant Follicle-Stimulating Hormone.** Efficacy and safety of highly purified menotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a randomized, comparative trial. Fertil Steril. 2002;78(3):520-8.
- **European and Middle East Orgalutran Study Group.** Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation.Hum Reprod. 2001;16(4):644-51.
- **Ferring Inc.** Monographie de produit de Decapeptyl[MC]. Ontario; juillet 2012.
- **Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, et coll.** Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2006;12(6):651-71.
- **Maheshwari A, Gibreel A, Siristatidis CS, et coll.** Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction (Review). Cochrane Database Syst Rev 2011.10; (8):CD006919.
- **Wong JM, Forrest KA, Snabes MC, et coll.** Efficacy of nafarelin in assisted reproductive technologies: a meta-analysis. Hum Reprod Update 2001;7(1):92-101.

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

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

DIFICID[MC] – Infection à *Clostridium difficile*

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Dificid
Dénomination commune : Fidaxomicine
Fabricant : Optimer
Forme : Comprimé
Teneur : 200 mg

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Dificid[MC] est le premier médicament d'une nouvelle classe d'agents antibactériens appelés macrocycliques. Il est indiqué « chez les adultes pour le traitement d'une infection par *Clostridium difficile* ». Deux antibiotiques figurant sur les listes de médicaments sont utilisés par voie orale pour traiter cette infection : la vancomycine en capsule (Vancocin[MC] et version générique), en solution injectable buvable (versions génériques) ou en magistrale pour les cas graves ou les récidives et le métronidazole (version générique) pour les cas moins graves, bien que ce dernier ne soit pas homologué par Santé Canada pour cette indication. Il s'agit de la première évaluation de Dificid[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'apprécier la valeur thérapeutique de la fidaxomicine, l'INESSS a retenu les études de Cornely (avril 2012), de Louie (2011) et de Cornely (août 2012) ainsi qu'une analyse non publiée.

L'étude de Cornely (avril 2012) est un essai de non-infériorité à répartition aléatoire. Son but est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la fidaxomicine pour le traitement des infections à *C. difficile*. L'étude est réalisée chez 535 patients âgés de 16 ans ou plus chez qui la présence d'une toxine à *C. difficile* est confirmée. Les patients reçoivent la fidaxomicine 200 mg administrée deux fois par jour ou la vancomycine 125 mg administrée quatre fois par jour, tous deux pendant 10 jours. L'objectif principal est mesuré par la proportion de personnes qui présentent une guérison clinique. Le critère de non-infériorité pour cet objectif est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % est égale ou supérieure à -10 % pour la différence des traitements. Une période de 28 jours est retenue pour évaluer un objectif secondaire, soit la proportion de personnes qui présentent une récidive. Les principaux résultats, selon l'analyse en intention de traiter modifiée, sont présentés au tableau suivant.

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

Principaux résultats de l'étude de Cornely (avril 2012)

Paramètres cliniques	Fidaxomicine	Vancomycine	Différence entre les traitements	Valeur p
Guérison clinique chez la population totale	87,7 % (n = 252)	86,8 % (n = 257)	0,9 % (-4,9 à 6,7)[a]	p = 0,754
Guérison clinique chez la population qui reçoit d'autres antibiotiques en concomitance	90,2 % (n = 51)	73,3 % (n = 45)	n.d.	p = 0,031
Récidive chez la population totale[b]	12,7 % (n = 221)	26,9 % (n = 223)	-14,2 % (-21,4 à -6,8)[c]	p = 0,0002
Récidive chez les personnes porteuses de la souche non-NAP1/B1/027[b]	9,2 % (n = 120)	27,4 % (n = 106)	n.d.	p = 0,0003
Récidive chez les personnes porteuses de la souche NAP1/B1/027[b]	22,2 % (n = 54)	38,0 % (n = 50)	n.d.	p = 0,079
Effets indésirables liés aux médicaments à l'étude	11,7 % (n = 264)	13,8 % (n = 260)	n.d.	n.d.

a Intervalle de confiance à 97,5 %
b Personnes ayant présenté antérieurement une guérison clinique
c Intervalle de confiance à 95 %
n.d. Résultat non disponible

Les caractéristiques de la population à l'étude révèlent qu'environ 15 % des patients ont déjà eu une infection à *C. difficile*, que 24 % présentent une infection grave et que 33 % sont porteurs d'une souche particulièrement virulente (NAP1/B1/027). La méthodologie de cet essai est jugée adéquate. L'analyse statistique en intention de traiter modifiée démontre que pour traiter l'infection à *C. difficile*, la fidaxomicine 200 mg administrée deux fois par jour est non inférieure à la vancomycine 125 mg administrée quatre fois par jour, pour un traitement d'une durée de 10 jours. Ce résultat est également confirmé par l'analyse *per protocole*. De plus, les résultats d'une étude de non-infériorité similaire (Louie) appuient ce constat. On note également que le risque d'une récidive de l'infection est moindre lorsque la fidaxomicine est utilisée. Cette information est d'intérêt puisqu'il est reconnu qu'une infection antérieure à *C. difficile* est un facteur prédictif de la survenue d'éventuelles récidives. D'ailleurs, une analyse de sous-groupes démontre que la fidaxomicine est statistiquement plus efficace que la vancomycine pour réduire le nombre de récidives en présence de souche non-NAP1/B1/027. Cette différence n'est cependant pas significative lorsque l'infection est causée par la souche virulente NAP1/B1/027. Cette absence de différence entre les traitements est également constatée dans l'étude de Louie (p = 0,42). Or, cette souche est dominante au Québec. En effet, en 2011, l'Institut

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

national de santé publique du Québec (INSPQ) a révélé que près de 56 % des personnes infectées étaient porteuses de cette souche virulente, contrairement à 33 % et 38 % dans les études de Cornely et de Louie. En raison de cette limitation, il est difficile d'extrapoler les bénéfices obtenus par la fidaxomicine sur le risque de récidives au Québec. Cependant, on peut présumer que l'ampleur des bénéfices serait moins importante dans un contexte québécois. Quant aux effets indésirables, ils sont principalement de nature gastro-intestinale (nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale). La proportion de personnes qui présentent des effets indésirables est semblable dans les deux groupes.

L'analyse de Cornely (août 2012) est réalisée à partir de données jumelées provenant des études de Cornely (avril 2012) et de Louie. Les données retenues concernent 128 patients ayant présenté une infection à *C. difficile* antérieurement à leur participation aux études et dont l'infection a été traitée préalablement. La proportion de patients qui ont une récidive est analysée pour chaque groupe. Selon l'analyse *per protocole*, les principaux résultats de l'analyse sont les suivants :

- La proportion de patients ayant présenté une récidive pendant la durée d'observation de 28 jours est de 19,7 % dans le groupe recevant la fidaxomicine comparativement à 35,5 % dans le groupe recevant la vancomycine, pour une différence de -15,8 % (IC95 % : -30,4 à -0,3; p = 0,045).
- La proportion de personnes ayant présenté une récidive précoce, soit pendant les premiers 14 jours, est de 7,6 % dans le groupe recevant la fidaxomicine comparativement à 27,4 % dans le groupe recevant la vancomycine (p = 0,003).

Cette analyse, effectuée à partir des données provenant d'études jugées adéquates, possède une méthodologie acceptable. Les résultats démontrent que la fidaxomicine réduit de façon statistiquement et cliniquement significative la proportion de récidives comparativement à la vancomycine chez les patients ayant déjà présenté une récidive à *C. difficile*. Toutefois, cette étude n'était pas conçue pour analyser les résultats en fonction de la virulence des souches. Or, sans cette information, on ne peut extrapoler ces résultats au contexte québécois.

Une analyse non publiée présente l'effet de l'âge et du traitement sur la guérison clinique, le risque de récidives et le maintien de la réponse clinique. Les données d'efficacité, pour la fidaxomicine et la vancomycine, proviennent des études de Cornely (avril 2012) et de Louie. Les principaux résultats démontrent que le vieillissement est fortement associé à une [redacted] réponse clinique, à un risque [redacted] de récidives ainsi qu'à un risque [redacted] d'être atteint par une souche virulente. Toutefois, la proportion de guérison clinique [redacted]. Comme démontré précédemment, la fidaxomicine est [redacted] que la vancomycine pour réduire le risque de récidives. Néanmoins, aucune donnée ne permet de comparer l'efficacité de ces antibiotiques sur le risque de récidive chez une population où la souche virulente est prépondérante.

En conclusion, les résultats des études démontrent que la fidaxomicine 200 mg administrée deux fois par jour est non inférieure à la vancomycine 125 mg administrée quatre fois par jour, quant à la guérison clinique d'une infection à *C. difficile*. Au Québec, 56 % des infections à *C. difficile* sont liées à la présence d'une souche virulente (NAP1/B1/027). Bien que la fidaxomicine ait démontré dans les études cliniques qu'elle pouvait diminuer le risque de récidives par rapport à la vancomycine, ce bénéfice n'est pas présent lorsque l'infection est causée par une souche virulente (NAP1/B1/027). Quant aux effets indésirables, ils sont

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

principalement de nature gastro-intestinale. En somme, l'INESSS est d'avis que la fidaxomicine satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'infection à *C. difficile.* Toutefois, il est difficile de quantifier l'ampleur des bénéfices obtenus sur le risque de récidives dans un contexte québécois.

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

Le coût d'un traitement de 10 jours avec la fidaxomicine est de 2 200 $. Ce coût est supérieur à celui du métronidazole, qui est de 3,60 $ pour la même durée de traitement. De plus, la fidaxomicine est plus coûteuse que la vancomycine, qu'elle soit utilisée en milieu hospitalier ou communautaire. En effet, selon la dose et pour un traitement de 14 jours, son coût varie de 49 $ à 196 $ en milieu hospitalier et il est compris entre 290 $ et 1 160 $ en milieu communautaire.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité et coût-efficacité non publiée compare la fidaxomicine à la vancomycine chez des adultes infectés par le *C. difficile*. Les caractéristiques de cette analyse sont les suivantes :

- un arbre de décision simule l'évolution de l'infection et des complications possibles selon cinq états de santé, soit la guérison clinique, l'échec clinique, la récidive, l'absence de récidive ainsi que l'état décès ou colectomie;
- un horizon temporel d'un an;
- des données d'efficacité tirées d'une méta-analyse non publiée des études de Cornely (avril 2012) et de Louie;
- des données d'utilité provenant d'une étude effectuée par les auteurs et de différents articles scientifiques publiés;
- une perspective d'un ministère de la santé, dans laquelle sont retenus les coûts médicaux directs tels que ceux associés aux antibiotiques, aux hospitalisations, aux visites chez le médecin et aux tests de laboratoire. Selon la perspective sociétale, les coûts indirects liés aux absentéismes de court terme du patient sont ajoutés.

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de la fidaxomicine comparativement à la vancomycine chez des adultes infectés par le *Clostridium difficile*

SCÉNARIO DE BASE	Fabricant			INESSS
	Différentiel en récidives évitées[a]	Différentiel en QALY	Différentiel en coûts totaux	
PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ				
	19,8 %	0,011	547 $	---
Ratio coût-efficacité	2 800 $/récidive évitée			> 14 700 $/récidive évitée
Ratio coût-utilité	50 300 $/QALY gagné			> 283 300 $/QALY gagné
PERSPECTIVE SOCIÉTALE				
Ratio coût-efficacité	Dominant[b]			> 11 000 $/récidive évitée
Ratio coût-utilité	Dominant[b]			> 211 400 $/QALY gagné
ANALYSE DE SENSIBILITÉ : RATIOS COÛT-UTILITÉ ($/QALY GAGNÉ)				
Déterministe	De Dominant[b] à 43 300			De 164 500 à >283 300

a Différence du risque de récidive entre le groupe prenant de la fidaxomicine et celui utilisant la vancomycine
b Stratégie qui est plus efficace et moins coûteuse que ses comparateurs

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 juge que l'analyse pharmacoéconomique est de bonne qualité méthodologique. Toutefois, certains paramètres de cette étude ont été modifiés afin de refléter davantage la réalité dans les milieux hospitalier et ambulatoire québécois :

- La proportion des sujets ayant acquis une souche virulente (NAP1-B1-027) est plus élevée dans les milieux hospitaliers du Québec que dans les études de Louie et de Cornely. Ainsi, une repondération des risques de récidives a été faite avec les limites que cela comporte. Une réduction d'environ 7,7 % (IC95 % : 1,5 % à 13,9 %) de ce risque est donc retenue comparativement à une réduction moyenne de 12 % dans les études.
- La prolongation de l'hospitalisation associée à l'infection à *C. difficile*, fixée à [redacted] jours dans le modèle, pourrait être surestimée. Selon des experts consultés, dès les premières manifestions d'infection, les patients sont traités, ce qui réduit la prolongation du séjour à l'hôpital. Par contre, la prolongation du séjour des patients ayant subi une colectomie, fixée à [redacted] jours, est augmentée dans le scénario de l'INESSS.
- Le coût de la vancomycine en milieu ambulatoire considéré dans le modèle est [redacted] % plus élevé que celui en vigueur au Québec. De plus, l'arrivée d'une version générique de la vancomycine doit être considérée dans l'analyse. Ainsi, le coût de la vancomycine a été réduit.

Les absentéismes de court terme considérés dans le modèle sont surestimés. Du point de vue de l'INESSS, la majorité des personnes infectées peuvent recommencer à travailler après quelques jours de convalescence à l'exception de ceux ayant subi une colectomie, qui seront aptes au travail après plusieurs mois. De plus, la majorité des personnes infectées par le *C. difficile* ont 65 ans ou plus (Gravel 2009) et sont donc moins présentes sur le marché du travail. Ainsi, les absentéismes de court terme, qui contribuent aux coûts indirects, sont relativement négligeables, ce qui pourrait augmenter le ratio coût-efficacité.

Lorsqu'on retient les hypothèses jugées plus réalistes, le coût par récidive évitée et le coût par année de vie pondérée par la qualité augmentent. Ainsi, selon la perspective sociétale, au lieu d'être une option [redacted] que la vancomycine, la fidaxomicine occasionnerait des coûts pour éviter une récidive supérieurs à 10 992 $ et engendrerait un ratio coût-utilité supérieur à 211 400 $/QALY gagné, considérant que les jours d'absentéismes sont surestimés. Dans une analyse de sensibilité, l'INESSS a considéré la prolongation de l'hospitalisation retenue par le fabricant. La valeur du ratio coût-utilité serait alors supérieure à 164 500 $/QALY gagné.

Dans une autre approche pharmacoéconomique, l'INESSS a calculé qu'il faudrait traiter 12 personnes avec la fidaxomicine par rapport à la vancomycine afin d'éviter une récidive. En tenant compte de la différence de coûts de traitement de la vancomycine, il en coûterait environ 20 800 $ pour éviter une récidive. Cela s'avère supérieur au coût d'une récidive estimé par l'INESSS, qui est d'environ 8 000 $. Dans une étude recensée par l'INESSS (Ghantoji 2010), le coût d'une récidive à l'extérieur des États-Unis est évalué à 14 065 $ (13 655 $US). Dans l'étude américaine de McGlone (2012), le coût d'une récidive n'est pas estimé, puisque de l'avis des auteurs, ce coût serait moins élevé que celui du premier épisode de *C. difficile*, qui varie de 9 111 $ à 16 793 $ (8 932 $US à 16 464 $US) selon la perspective retenue. Ce dernier point de vue rejoint celui des experts consultés. Ainsi, le coût pour éviter une récidive avec la fidaxomicine est supérieur à celui de la récidive elle-même, ce qui ne permet pas de justifier son coût plus élevé.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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, selon l'INESSS, la valeur des ratios coût-utilité comparativement à la vancomycine est jugée trop élevée. De plus, l'approche considérant le nombre de personnes à traiter pour éviter une récidive n'a pas permis de justifier le coût plus élevé de la fidaxomicine comparativement à la vancomycine. Par ailleurs, il aurait été intéressant de quantifier les ratios coût-utilité différentiels entre la fidaxomicine et le métronidazole, qui constitue une option utilisée fréquemment pour les infections légères ou modérées. Ainsi, la fidaxomicine ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Depuis 2004, l'INSPQ collige des données épidémiologiques concernant les primo-infections à *C. difficile* dans les établissements de soins généraux et spécialisés de courte durée recevant au moins 1 000 admissions par année. Parmi les informations recensées, voici les faits saillants :

- Le taux d'incidence du *C. difficile* était de 12,59 cas/10 000 jours-présence lors du pic épidémique de 2004-2005. Pour la période 2010-2011, ce taux était de 7,63 cas/10 000 jours-présence et le nombre de cas associés à l'infection était de 5 633.
- L'origine de l'infection par le *C. difficile* se répartissait comme suit pour 2010-2011 : 81,4 % des cas sont d'origine nosocomiale, 11 % ont été infectés dans la communauté et 7,1 % sont d'origine inconnue.
- Les complications ont été compilées pour les infections à *C. difficile* d'origine nosocomiale pour 2010-2011 : 1,7 % des cas ont eu une colectomie, 2,8 % ont eu recours à l'unité des soins intensifs, 9,8 % sont décédés dans les premiers 10 jours et 5,3 % ont été réadmis (soit pour des complications associées au *C. difficile* ou parce que leur état général était faible).
- La souche virulente (NAP1/B1/027) était présente chez 56,5 % des cas entre août 2010 et août 2011(INSPQ).

Le resserrement des pratiques de prévention des infections (respect des mesures de base, qualité de la désinfection de l'environnement, usage approprié des antibiotiques) a eu une influence positive considérable sur le taux d'incidence des infections à *C. difficile*. Ces mesures sont responsables en grande partie de la diminution du nombre de cas constatée entre 2004-2005 et 2010-2011.

Malgré la diminution de nouvelles infections, des données montrent que la proportion de patients ayant présenté des complications est demeurée relativement stable entre ces deux périodes. Les complications sont souvent graves : perforation, péritonite et mégacôlon toxique. Leur traitement nécessite le recours à des soins critiques qui sont coûteux. Selon les experts consultés, les complications peuvent survenir autant lors de primo-infections que lors de récidives. Notons que leur avènement est principalement tributaire de l'âge (65 ans ou plus) et de l'état de santé du patient. Les données actuelles ne nous permettent pas d'évaluer l'effet de la fidaxomicine sur le risque de complications.

Quant au risque de récidives, celui-ci n'est pas comptabilisé dans la plupart des centres hospitaliers du Québec, faute de ressources. Toutefois, selon les experts consultés, cette proportion serait d'environ 20 %. Chez une population récidivante, les chances de faire une

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

autre infection à *C. difficile* augmentent considérablement et dépendent, entre autres, de l'âge et de la durée de l'hospitalisation (Pépin 2006). Les récidives ont un profil de complications semblable à celui des primo-infections. Au Québec, 56 % des infections à *C. difficile* sont liées à la présence d'une souche virulente (NAP1/B1/027) contrairement aux autres provinces canadiennes pour lesquelles ce pourcentage est nettement moindre. Bien que la fidaxomicine ait démontré dans les études cliniques qu'elle pouvait diminuer le risque de récidives par rapport à la vancomycine, ce bénéfice n'est pas présent lorsque l'infection est causée par une souche virulente.

L'INESSS juge que l'ensemble de ces considérations n'a pas un poids suffisant pour renverser les conclusions pharmacoéconomiques défavorables.

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- Les résultats de deux études démontrent que la fidaxomicine est non inférieure à la vancomycine quant à la guérison clinique d'une infection à *C. difficile*.
- Au Québec, 56 % des infections à *C. difficile* sont liées à la présence d'une souche virulente (NAP1/B1/027). Bien que la fidaxomicine ait démontré dans les études cliniques qu'elle pouvait diminuer le risque de récidives par rapport à la vancomycine, ce bénéfice n'est pas démontré lorsque l'infection est causée par une souche virulente (NAP1/B1/027).
- D'un point de vue pharmacoéconomique, une repondération des risques de récidives a été faite, diminuant le bénéfice de la fidaxomicine sur le risque de récidive. Il en résulte que le ratio coût-utilité comparativement à la vancomycine augmente à des valeurs jugées trop élevées.

En conséquence, en tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Dificid[MC] sur les listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cornely OA, Crook DW, Esposito R, et coll.** Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a doubleblind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2012 apr;12(4):281-9.
- **Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, et coll**. Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection; fidaxomicin versus vancomycin. Clin infect dis. 2012 aug:55(Suppl 2): S154-S161.
- **Ghantoji SS, Sail K, Lairson DR et coll**. Economic healthcare costs of *clostridium difficile* infection: a systematic review. J Hosp Infect.2010,74:309-18.
- **Gravel D, Miller M, Simor Andrew et coll.** Health Care-Associated Clostridium difficile Infection in Adults Admitted to Acute Care Hospitals in Canada: A Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program Study. CID 2009, 48: 568-576.
- **Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et coll.** Fidaxomicin versus Vancomycin in *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med 2011;364(5):422-31.
- **McGlone SM, Bailey RR, Zimmer SM et coll.** The economic burden of Clostridium difficile, Clin Microbiol Infect 2012,18(3) : 282-9.

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

- **Pépin J, Routhier S, Gagnon S et coll.** Management and Outcomes of a First Recurrence of *Clostridium difficile*–Associated Disease in Quebec, Canada. Clin Infect Dis 2006;42:758–64.
- **Institut nationale de santé publique du Québec**. Surveillance des diarrhées associées à *Clostridium difficile* au Québec. Bilan du 15 août 2010 au 13 août 2011. 2012; 47 pages.

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

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

ELIQUIS[MC] – Prévention de la thromboembolie veineuse post-arthroplastie

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Eliquis
Dénomination commune : Apixaban
Fabricant : B.M.S.
Forme : Comprimé
Teneur : 2,5 mg

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'apixaban (Eliquis[MC]) est un anticoagulant qui inhibe le facteur Xa et est administré par voie orale. Il est indiqué « pour la prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez les adultes bénéficiant d'une pose programmée de prothèse totale de hanche ou de genou ». Le rivaroxaban (Xarelto[MC]), un anticoagulant de la même classe pharmacologique, est inscrit aux listes de médicaments à titre de médicament d'exception pour la prévention de la thromboembolie à la suite d'une arthroplastie totale élective du genou ou de la hanche. Les autres anticoagulants inscrits aux listes et utilisés pour cette condition sont les héparines de bas poids moléculaire, particulièrement la daltéparine (Fragmin[MC]) et l'énoxaparine (Lovenox[MC]), ainsi que le fondaparinux (Arixtra[MC]). La présente évaluation découle de l'opportunité que l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a offerte au fabricant de soumettre une demande de révision à la suite du refus d'inscrire Eliquis[MC] sur les listes de médicaments.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2012 Avis de refus

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation précédente, la valeur thérapeutique de l'apixaban a été reconnue pour la thromboprophylaxie à la suite d'une arthroplastie du genou ou de la hanche. L'évaluation de l'apixaban comparativement à l'énoxaparine a reposé sur les études ADVANCE (Lanssen 2009, Lanssen mars 2010, Lanssen décembre 2010), trois essais comparatifs de non-infériorité Les résultats démontrent que l'apixaban procure un bénéfice clinique semblable à celui de l'énoxaparine. Au regard de l'innocuité, l'apixaban est associé à un pourcentage similaire de saignements majeurs comparativement à l'énoxaparine.

À l'occasion de la présente révision, les résultats d'une revue systématique (Gomez-Outes 2012) sont rapportés. L'efficacité et l'innocuité de l'apixaban, du dabigatran et du rivaroxaban comparativement à l'énoxaparine ont fait l'objet de comparaisons directe et indirecte pour la prophylaxie de la thromboembolie post-arthroplastie du genou ou de la hanche. Des différences non statistiquement significatives sont notées entre les nouveaux anticoagulants et l'énoxaparine au regard de l'objectif principal constitué du composite regroupant les thromboembolies veineuses symptomatiques, les saignements majeurs et le décès. Ces données corroborent les conclusions précédentes. Pour sa part, la comparaison indirecte entre le rivaroxaban et l'apixaban montre un risque de saignements d'importance clinique

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

(saignements majeurs ou saignements non majeurs d'importance clinique) plus élevé avec le rivaroxaban (risque relatif, RR = 1,52, IC95 % : 1,19 à 1,95). Toutefois, lorsque les saignements majeurs seuls sont considérés, la différence n'est plus significative (RR = 1,59, IC95 % : 0,84 à 3,02).

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

Le fabricant a soumis une réduction de [redacted] % du prix des comprimés d'apixaban. Pour la thromboprophylaxie suivant une arthroplastie totale du genou, le coût d'un traitement de 14 jours avec l'apixaban est maintenant de [redacted] $. Le coût d'un traitement avec le rivaroxaban est de 40 $. Celui de l'énoxaparine, par voie sous-cutanée, varie de 122 $ à 176 $, selon la posologie utilisée. Pour la thromboprophylaxie suivant une arthroplastie totale de la hanche, le coût d'un traitement de 35 jours avec l'apixaban est maintenant de [redacted] $. Le coût d'un traitement avec le rivaroxaban est de 99 $. Celui de l'énoxaparine par voie sous-cutanée varie de 294 $ à 343 $, selon la posologie utilisée. Ainsi, pour les deux indications, le coût de l'apixaban est supérieur à celui du rivaroxaban et est inférieur à celui de l'énoxaparine. Tous ces coûts excluent les services professionnels du pharmacien.

Du point de vue pharmacoéconomique, lors de l'évaluation précédente, en tenant compte de l'ensemble des comparaisons avec l'énoxaparine et le rivaroxaban, l'apixaban n'a pas été reconnu comme une option de traitement efficiente pour la prophylaxie de la thromboembolie veineuse chez des personnes qui subissent une arthroplastie totale du genou ou de la hanche.

Dans les présents travaux, le fabricant présente dans un premier temps une analyse de minimisation des coûts qui compare le coût quotidien d'un traitement à l'apixaban au coût moyen pondéré quotidien de l'ensemble des antithrombotiques, soit les deux posologies d'énoxaparine, la daltéparine, le rivaroxaban et la warfarine. L'INESSS ne peut retenir les conclusions de cette analyse, puisqu'aucune donnée ne permet de conclure à une efficacité et une innocuité semblables entre chacun de ces médicaments.

Dans un deuxième temps, l'analyse coût-utilité non publiée soumise lors de l'évaluation précédente est mise à jour par le fabricant afin de refléter la diminution du prix de l'apixaban et du rivaroxaban. Dans cette étude, un arbre de décision représente la survenue des événements cliniques à la suite de l'arthroplastie pour les premiers 90 jours, alors qu'un modèle de Markov simule l'évolution des complications à long terme. Pour un horizon temporel de 5 ans, les données d'efficacité proviennent des études ADVANCE et d'autres publications scientifiques. Les résultats retenus sont présentés dans une perspective sociétale.

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

Ratios coût-utilité différentiels de l'apixaban pour la prophylaxie de la thromboembolie veineuse chez les patients devant subir une arthroplastie totale du genou ou de la hanche

	ARTHROPLASTIE DU GENOU		ARTHROPLASTIE DE LA HANCHE	
	Apixaban contre énoxaparine[a]	Apixaban contre rivaroxaban	Apixaban contre énoxaparine[a]	Apixaban contre rivaroxaban
FABRICANT				
PERSPECTIVE SOCIÉTALE – HORIZON TEMPOREL DE 5 ANS				
Coût total différentiel/patient	-192 $	25 $	-324 $	8 $
QALY différentiel/ patient	0,007	-0,005	0,004	-0,0004
Ratio coût-utilité ($/QALY gagné)	Gain de QALY similaire à moindre coût	Gain de QALY similaire à un coût similaire	Gain de QALY similaire à moindre coût	Gain de QALY similaire à un coût similaire
Analyse de sensibilité : Ratio coût-utilité ($/QALY gagné)				
Probabiliste[c]	81 %	35 %	91 %	45 %
INESSS				
PERSPECTIVE SOCIÉTALE – HORIZON TEMPOREL DE 5 ANS				
Coût total différentiel/patient	-174 $	32 $	-330 $	9 $
QALY différentiel/ patient	0,004	-0,0052	0,0045	-0,0004
Ratio coût-utilité ($/QALY gagné)	Dominant[b]	Gain de QALY similaire pour un coût plus élevé	Dominant[b]	Gain de QALY similaire pour un coût plus élevé
Analyse de sensibilité : Ratio coût-utilité ($/QALY gagné)				
Probabiliste[c]	72 %	46 %	94 %	47 %

a Le traitement à l'énoxaparine retenu correspond à une répartition, dans diverses proportions, des posologies de 30 mg deux fois par jour ou de 40 mg une fois par jour.
b Situation où le médicament présente un gain en QALY plus élevé à un coût moindre que son comparateur
c Probabilité que le ratio coût-utilité soit inférieur à 50 000 $/QALY gagné

L'INESSS juge que l'analyse pharmacoéconomique est de bonne qualité méthodologique et que le modèle représente adéquatement l'évolution des complications liées à la condition médicale. La comparaison combinant les deux posologies d'énoxaparine est jugée raisonnable, mais elle est modifiée pour refléter les proportions d'utilisation obtenues selon les données de facturation à la RAMQ pour la période du 1er avril 2011 au 31 mars 2012. Toutefois, certaines limites demeurent et les éléments concernés font l'objet de modifications, dont :

- les coûts attribués aux événements thromboemboliques et aux saignements sont différents de ceux obtenus d'autres sources jugées plus adéquates;
- les valeurs d'utilité ne proviennent pas de l'essai clinique, mais sont mesurées par diverses méthodes provenant de sources variées.

Les résultats des analyses réalisées par l'INESSS diffèrent de ceux présentés par le fabricant. Pour la comparaison avec l'énoxaparine, l'apixaban est jugé efficient dans la majorité des scénarios retenus. Par ailleurs, comparativement au rivaroxaban, l'apixaban est jugée une stratégie qui n'est pas coût-efficace. En effet, pour plusieurs des scénarios réalisés, il présente

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

un coût de traitement un peu plus élevé pour une efficacité en gain d'années de vie pondérées pour la qualité jugée d'ampleur similaire.

En pratique, un transfert modeste des héparines de bas poids moléculaire, telles l'énoxaparine, vers le rivaroxaban pour la prophylaxie post-arthroplastie est observé. Par ailleurs, comme les bénéfices cliniques que procure l'apixaban sont jugés d'ampleur semblable à ceux du rivaroxaban et que leur voie d'administration est la même, il est jugé que ce dernier est le comparateur le plus pertinent. Ainsi, l'INESSS juge que l'apixaban ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour la prophylaxie de la thromboembolie veineuse chez les patients devant subir une arthroplastie totale du genou ou de la hanche.

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'apixaban présente l'avantage d'une prise orale comparativement aux héparines de bas poids moléculaire qui sont administrées par voie sous-cutanée. Toutefois, à l'instar du rivaroxaban, son effet, contrairement à celui de l'héparine et de la warfarine, ne peut être renversé par le sulfate de protamine ou la vitamine K, ni par aucun autre produit d'usage courant. En conséquence, des préoccupations quant aux saignements, qui pourraient entraîner le recours accru à des dérivés sanguins, demeurent présentes.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente un impact budgétaire qui prévoit des économies pour les établissements ainsi que pour le budget de la RAMQ. L'INESSS juge que les économies présentées sont surévaluées. Il a donc révisé certaines hypothèses avancées par le fabricant et a réalisé un nouvel impact budgétaire selon lequel les économies à court terme lors du transfert des héparines de bas poids moléculaire vers les anticoagulants oraux seraient d'ampleur moins grande avec l'apixaban qu'avec le rivaroxaban. De plus, des coûts additionnels seraient observés en lien avec un transfert potentiel du rivaroxaban vers l'apixaban.

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- L'apixaban est associé à un bénéfice semblable à celui de l'énoxaparine pour la thromboprophylaxie à la suite d'une arthroplastie totale du genou ou de la hanche.
- L'apixaban est associé à un bénéfice jugé d'ampleur semblable à celui du rivaroxaban pour la thromboprophylaxie à la suite d'une arthroplastie totale du genou ou de la hanche.
- Une préoccupation persiste, car l'effet anticoagulant de l'apixaban ne peut être renversé par le sulfate de protamine ou la vitamine K, ni par aucun autre produit d'usage courant.
- En tenant compte qu'un transfert des héparines de bas poids moléculaire vers le rivaroxaban pour la prophylaxie post-arthroplastie est observé, que les bénéfices cliniques que procure l'apixaban sont jugés d'ampleur semblable à ceux du rivaroxaban et que leur voie d'administration est la même, il est jugé que ce dernier est le comparateur le plus pertinent.
- Que ce soit pour la thromboprophylaxie suivant une arthroplastie du genou ou de la hanche, le coût d'un traitement avec l'apixaban est supérieur à celui avec le rivaroxaban.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 juge que l'apixaban n'est pas une stratégie efficiente pour la prophylaxie de la thromboembolie veineuse chez les patients devant subir une arthroplastie totale du genou ou de la hanche en comparaison avec le rivaroxaban.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Eliquis[MC] sur les listes de médicaments pour la prophylaxie de la thromboembolie veineuse chez les patients devant subir une arthroplastie totale du genou ou de la hanche.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Suarez-Gea ML, et coll.** Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. Br Med J. 2012;344:e3675.
- **Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et coll.** Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. N Engl J Med. 2009; 361:594-604.
- **Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et coll.** Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. Lancet. Mars 2010; 375(9717):807-15.
- **Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et coll.** Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. N Engl J Med. Décembre 2010; 363:2487-98.

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

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

PRECEDEX[MC] – Sédation aux soins intensifs

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Precedex
Dénomination commune : Dexmédétomidine
Fabricant : Hospira
Forme : Solution injectable intraveineuse
Teneur : 100 mcg/ml

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La dexmédétomidine est un agent relativement sélectif ayant une affinité pour les récepteurs alpha-2-adrénergiques qui lui confère des propriétés sédatives et anxiolytiques. Elle est indiquée, notamment « pour la sédation postopératoire de patients initialement intubés et sous ventilation mécanique, pendant un traitement qui leur est administré à l'unité des soins intensifs. La perfusion de Precedex[MC] ne doit pas être poursuivie au-delà de 24 heures. »

L'obtention d'un niveau de sédation adéquat est un élément primordial en soins intensifs. L'agitation et le délirium compliquent souvent le traitement des sujets sous sédation. Les agents sédatifs injectables qui sont utilisés et qui sont inscrits à la *Liste de médicaments – Établissements* comprennent des benzodiazépines ainsi que le propofol (Diprivan[MC]). À ceux-ci s'ajoutent parfois des opiacés pour le contrôle de la douleur ainsi que des antipsychotiques. Il s'agit de la deuxième évaluation de la dexmédétomidine par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour cette indication.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2011 Avis de refus

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation précédente, la valeur thérapeutique de la dexmédétomidine a été reconnue pour la sédation postopératoire pendant un traitement administré à l'unité des soins intensifs, chez les adultes initialement intubés et sous ventilation mécanique. En effet, les résultats des deux essais à répartition aléatoire, multicentriques et contrôlés à double insu (Pandharipande 2007, Riker 2009) ainsi que la méta-analyse (Tan 2010) ont permis de conclure que la sédation avec la dexmédétomidine est semblable à celle observée avec des perfusions de benzodiazépines, selon l'échelle *Richmond agitation sedation scale* (RASS). De plus, la durée de l'hospitalisation aux soins intensifs et la durée de la ventilation mécanique sont semblables à celles observées avec les comparateurs. Par contre, à cause de la méthodologie des études il n'était pas possible de conclure quant à l'effet sur le délirium.

Dans les présents travaux, de nouvelles données cliniques tirées des publications de Jakob (2012) et de Shehabi (2009) sont retenues pour l'évaluation de la durée de ventilation mécanique, de la durée de séjour aux soins intensifs, de la durée d'hospitalisation ainsi que de l'incidence des épisodes de délirium et d'autres conséquences cliniques pertinentes.

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

La publication de Jakob comprend deux essais cliniques de phase III, multicentriques, à répartition aléatoire et contrôlés à double insu (MIDEX et PRODEX). L'étude MIDEX compte 501 sujets recevant la dexmédétomidine ou le midazolam et l'étude PRODEX compte 500 sujets recevant la dexmédétomidine ou le propofol. Les deux essais cliniques se déroulent dans des unités de soins intensifs, auprès d'adultes devant être intubés pendant plus de 24 heures. Ils ont comme objectif principal d'évaluer le temps pendant lequel les sujets ont un niveau de sédation souhaité sans avoir recours à des médicaments d'appoint, ainsi que la durée sous ventilation mécanique. Le niveau de sédation est mesuré par l'échelle validée RASS. Un pointage variant de -3 à 0 reflète une sédation adéquate.

Les principaux résultats sont :

- Le pourcentage de temps en sédation adéquate sans médication de secours est de 60,1 % pour les sujets recevant la dexmédétomidine comparativement à 56,6 % pour ceux recevant le midazolam (p = 0,15) dans l'étude MIDEX alors que cette proportion est de 64,6 % pour le groupe recevant la dexmédétomidine et de 64,7 % pour le groupe recevant le propofol (p = 0,97) dans l'étude PRODEX.
- La dose médiane de la dexmédétomidine utilisée est de 0,450 mcg/kg/h dans l'étude MIDEX et de 0,925 mcg/kg/h dans l'étude PRODEX, pour des durées médianes de perfusion de 42 heures.
- Le pourcentage de sujets recevant de la dexmédétomidine qui ont besoin d'un sédatif d'appoint est de 43,8 % dans l'étude MIDEX et de 72,5 % dans l'étude PRODEX.
- La durée médiane de la ventilation mécanique est diminuée dans le groupe recevant la dexmédétomidine (123 heures) comparativement à celui recevant le midazolam (164 heures) (p = 0,03) dans l'étude MIDEX alors qu'elle n'est pas différente entre les deux groupes de l'étude PRODEX (p = 0,24).
- L'incidence des épisodes d'hypotension et de bradycardie est plus élevée dans le groupe recevant la dexmédétomidine (20,6 % et 14,2 %) comparativement à celui recevant le midazolam (11,6 % et 5,2 %) dans l'étude MIDEX.
- La prévalence de délirium, la durée de séjour aux soins intensifs et la durée d'hospitalisation ne sont pas différentes entre les différents groupes dans les deux études.
- La facilité de communication et la coopération des sujets avec l'équipe de soins ainsi que leur état d'éveil mesuré par l'échelle visuelle analogue de la douleur est statistiquement en faveur des sujets recevant la dexmédétomidine comparativement à ceux recevant le midazolam ou le propofol.

Les résultats observés dans la publication de Jakob permettent de conclure que la dexmédétomidine procure une sédation qui ne diffère pas de celle observée lors des perfusions de midazolam ou de propofol. L'usage du midazolam et du propofol comme comparateurs est jugé adéquat et est représentatif de la pratique au Québec. Toutefois, on observe un besoin plus important de sédatif d'appoint pour les sujets recevant la dexmédétomidine dans l'étude PRODEX comparativement à ceux de l'étude MIDEX alors qu'ils recevaient déjà une dose médiane plus élevée de dexmédétomodine dans l'étude PRODEX. De plus, les résultats sur la durée de la ventilation mécanique de l'étude MIDEX soulèvent des questionnements, car ils ne se traduisent pas par une réduction de la durée de séjour aux soins intensifs et de la durée d'hospitalisation. Ainsi, l'évaluation de la durée de ventilation mécanique est jugée inadéquate et n'a pas été retenue. Notons toutefois que la durée médiane d'usage de la dexmédétomidine dépasse la durée indiquée dans la monographie du produit.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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'étude de Shehabi est un essai clinique à répartition aléatoire et contrôlé à double insu dont l'objectif principal est d'évaluer la prévalence du délirium mesurée quotidiennement par l'échelle du *Confusion assessement method for intensive care unit* (CAM-ICU). L'étude comporte 306 sujets répartis de façon aléatoire afin de recevoir la dexmédétomidine ou la morphine en perfusion continue et se déroule dans des unités de soins intensifs, auprès d'adultes âgés de 60 ans ou plus ayant subi une chirurgie cardiaque. Les principaux résultats sont les suivants :

- La prévalence de délirium est de 8,6 % chez les sujets recevant la dexmédétomidine alors qu'elle est de 15,0 % chez ceux recevant la morphine (p = 0,088).
- Le nombre médian de jours durant lesquels il y a au moins un épisode de délirium est de 2 chez les sujets recevant la dexmédétomidine, tandis qu'il est de 5 chez ceux recevant de la morphine (p = 0,031).
- Le temps en sédation adéquat est de 75,2 % chez les sujets recevant la dexmédétomidine et de 79,6 % chez ceux recevant la morphine (p = 0,516).
- Le pourcentage de sujets recevant la dexmédétomidine et la morphine qui ont eu besoin d'une sédation d'appoint avec le propofol est de 78,3 % et 83 %, respectivement.
- Concernant la durée de séjour aux soins intensifs, la durée d'hospitalisation et la mortalité, il n'y a pas de différence entre les groupes.
- L'incidence cumulative des bradycardies est plus élevée chez les sujets recevant la dexmédétomidine (16,5 %) comparativement à ceux recevant la morphine (6,1 %) (p = 0,006).

La dexmédétomidine est associée à un nombre de jours de délirium moindre comparativement à la morphine. Toutefois, le choix de ce comparateur est remis en question puisqu'un opiacé est comparé à un sédatif. De plus, malgré la cible de sédation atteinte, un besoin très important en sédation d'appoint a été observé dans les deux groupes, ce qui laisse croire que la dexmédétomidine et la morphine ne sont pas les agents sédatifs principaux de l'étude. Enfin, la validité externe de l'étude est remise en question puisque l'étude ne comprend que les sujets ayant subi une chirurgie cardiaque.

En conclusion, la valeur thérapeutique de la dexmédétomidine est reconnue pour la sédation postopératoire pendant un traitement administré à l'unité des soins intensifs, chez les adultes initialement intubés et sous ventilation mécanique. Par ailleurs, à la lumière des nouvelles études soumises, les résultats permettent, une fois de plus, de conclure que les propriétés de sédation de la dexmédétomidine sont semblables à celles observées avec les perfusions de midazolam et de propofol. Toutefois, la dexmédétomdine semble ne pas démontrer d'avantage sur les épisodes de délirium et sur la durée de la ventilation mécanique.

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

Le coût de traitement de la dexmédétomidine pour une durée de 24 heures, chez un patient de 70 kg, est maintenant de 210 $, à raison d'une posologie de 0,6 mcg/kg/heure. Il s'agit d'une baisse de 33 %. Le coût quotidien d'une perfusion de propofol varie de 25 $ à 30 $ et celui d'une perfusion de midazolam, de 28 $ à 66 $.

Du point de vue pharmacoéconomique, l'efficience de la dexmédétomidine n'a pas été reconnue lors de sa première évaluation sur la base de l'analyse coût-conséquences dont les données d'efficacité étaient tirées uniquement de l'étude de Riker. En effet, les résultats obtenus par l'INESSS à la suite de l'appréciation des données d'efficacité étaient différents de

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

ceux du fabricant. De plus, les coûts employés proviennent d'autres sources que celles utilisées par le fabricant.

Dans les présents travaux, l'analyse coût-conséquences non publiée déjà évaluée est présentée à nouveau, avec certaines modifications. Cette analyse :

- tient compte du nouveau coût de traitement de la dexmédétomidine qui est comparée au midazolam chez des adultes intubés et sous ventilation mécanique pour la sédation aux soins intensifs;
- porte sur un horizon temporel de 30 jours;
- retient les mêmes résultats cliniques (Riker) pour une comparaison avec le midazolam;
- est réalisée selon une perspective d'un ministère de la santé qui inclut les coûts médicaux directs, qui sont documentés à l'aide de différentes sources canadiennes et américaines.

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

Analyse coût-conséquences comparant la dexmédétomidine (D) au midazolam utilisés pour la prise en charge de la sédation aux soins intensifs des adultes intubés et sous ventilation mécanique

Appréciation des conséquences		Différence des coûts totaux de la dexmédétomidine comparativement au midazolam	
Fabricant (Riker)	**INESSS (Riker, Jacob)**	**Fabricant**	**INESSS**
[redacted] médicaments d'appoint[a] [redacted]	Riker : Besoin plus grand en médicaments d'appoint[a] avec D (p = 0,02) Jakob : Différence non retenue	Coût total des médicaments [redacted] $ ([redacted] kg)[b]	Coût total des médicaments 866 $ à 953 $ (70 kg)[b]
[redacted]	Riker et Jakob : Pas de différence sur la durée en soins intensifs	[redacted]	0 $
[redacted]	Riker : Diminution de 1,9 jour de la durée de ventilation mécanique avec D (p = 0,01) Jakob : Évaluation jugée inadéquate	[redacted] $	-441 $
[redacted]	Riker : Évaluation du délirium jugée inadéquate Jakob : Pas de différence	[redacted] $[c]	0 $[d]
[redacted]	Riker et Jakob : Plus d'apparition de bradycardies avec D (p < 0,001) quoique ne nécessite pas d'intervention	[redacted]	0 $
[redacted]	Riker : Plus de tachycardies avec D (p < 0,001) quoique ne nécessite pas d'intervention	[redacted]	0 $
[redacted]	Riker : Proportion de patients présentant de l'hypertension nécessitant une intervention plus faible avec D (-10,6 %; p = 0,02)	[redacted] $	-23 $
[redacted]	Riker : Augmentation des épisodes d'hyperglycémie avec D (p = 0,02)	[redacted]	18 $
[redacted]	Riker : Diminution des infections avec D (p = 0,02)	[redacted]	< 0 $
Bilan total tenant compte des différences des coûts		[redacted] $	420 $ à 507 $

a Médicaments d'appoint : utilisation du midazolam basée sur l'étude de Riker
b Dose moyenne de dexmédétomidine de 0,83 mcg/kg/h et de midazolam de 0,056 mg/kg/h (Riker)
c Le coût associé au délirium correspond à [redacted].
d Aucun coût n'a été assigné au délirium à la suite de l'appréciation des résultats (Riker et Jakob).
[redacted]

L'INESSS a jugé important de refaire l'analyse coût-conséquences à la lumière des nouvelles données d'efficacité tirées de l'étude de Jakob, un élément qui n'a pas été considéré par le fabricant, tout en corrigeant les limites trouvées précédemment. Ainsi, le bilan des coûts et des conséquences cliniques donnent des résultats semblables à ceux obtenus lors de la première évaluation.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 coût lié à la ventilation mécanique est calculé par une méthode utilisant le coût en soins intensifs. Ce coût quotidien moyen en soins intensifs dans les centres hospitaliers universitaires du Québec est estimé à 1 010 $ pour l'année 2010-2011 (Normes de pratique de gestion du MSSS). Il en découle que les résultats obtenus par l'INESSS diffèrent de ceux du fabricant. Ainsi, la dexmédétomidine présente des coûts de thérapie plus élevés comparativement au midazolam. De plus, le bilan des conséquences cliniques (efficacité et innocuité) n'est pas à l'avantage de la dexmédétomidine. Ainsi, l'INESSS conclut que cette évaluation n'est pas en faveur de la dexmédétomidine.

De plus, une analyse coûts-conséquences comparant la dexmédétomidine au propofol a été réalisée sur la base des nouvelles données d'efficacité. Dans cette analyse, plusieurs paramètres d'efficacité principaux ont été retenus et évalués, soit la durée de ventilation mécanique, la durée du séjour aux soins intensifs, la durée d'hospitalisation ainsi que l'incidence des épisodes de délirium et divers effets indésirables. Toutefois, les résultats présentés dans l'étude PRODEX indiquaient des conséquences cliniques neutres. Par conséquent, la différence de coûts liée aux conséquences cliniques se révèle nulle. Le coût du médicament de la dexmédétomidine est supérieur à celui du propofol d'environ 500 $.

En conséquence, en tenant compte des résultats des deux évaluations réalisées, l'INESSS juge que Precedex^{MC} ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Les conséquences sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé sont partiellement prises en considération dans l'étude pharmacoéconomique. L'INESSS est d'avis que le traitement pour la sédation postopératoire de patients initialement intubés et sous ventilation mécanique pendant un traitement qui leur est administré à l'unité des soins intensifs interpelle plusieurs considérations et conséquences qui ne peuvent être entièrement traduites par ces critères. Si la diminution du temps de séjour aux soins intensifs était démontrée, cela entraînerait une meilleure efficience de la gestion des lits de soins critiques. L'ensemble des résultats ne permet cependant pas d'adhérer à cette conclusion.

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- Les résultats obtenus à la suite de l'évaluation des nouvelles publications soumises permettent d'appuyer l'efficacité semblable de sédation entre la dexmédétomidine et ses comparateurs, soit le midazolam et le propofol.
- La dexmédétomidine présente des coûts de thérapie plus élevés comparativement au midazolam et au propofol. De plus, le bilan des événements cliniques n'est pas à l'avantage de la dexmédétomidine.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Precedex^{MC} sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour la sédation en soins intensifs.

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

- **Dasta JF, McLaughlin TP, Mody SH, et coll.** Daily cost of intensive care unit day: the contribution of mechanical ventilation. Crit Care Med 2005; 33(6):1266-71.
- **Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et coll.** Dexmedetomidine versus midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation. JAMA 2012; 307(11):1151-59.
- **Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et coll.** Effects of sedation with dexmedetomidine vs. lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. JAMA 2007; 298(22): 2644-53.
- **Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et coll.** Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. JAMA 2009; 301(5):489-99.
- **Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, et coll.** Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery. Anesthesiology 2009; 111(5):1074-82.
- **Tan JA, Ho KM.** Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. Intensive Care Med 2010; 36(6):926-39.

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

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

REMICADE[MC] – Colite ulcéreuse

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Remicade
Dénomination commune : Infliximab
Fabricant : Janss. Inc
Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse
Teneur : 100 mg

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'infliximab est un anticorps monoclonal partiellement humanisé qui inhibe l'activité du facteur de nécrose tumorale alpha. Cette cytokine naturelle est impliquée dans le développement de la progression de maladies inflammatoires, infectieuses et auto-immunes. L'infliximab est inscrit sur les listes de médicaments à titre de médicament d'exception pour traiter différentes maladies inflammatoires, dont la maladie de Crohn. Le présent avis porte sur l'indication suivante « pour la réduction des signes et des symptômes de la colite ulcéreuse ainsi que pour l'induction et le maintien de la rémission clinique et de la guérison de la muqueuse, et la réduction ou l'abandon du recours aux corticostéroïdes chez les adultes atteints de colite ulcéreuse modérément à sévèrement active dont la réponse au traitement standard (c.-à-d. aminosalicylate et(ou) corticostéroïde et(ou) immunosuppresseur) n'est pas satisfaisante ». Dans les cas réfractaires au traitement standard, la colectomie est une avenue curative à considérer. Il s'agit de la deuxième évaluation par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Février 2007 Avis de refus

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation précédente, l'INESSS avait examiné la publication de Rutgeerts (2005), qui regroupe deux études de phase III (ACT-1 et ACT-2) d'une durée de 54 semaines, dans le cas de la première et de 30 semaines, pour la deuxième. Elle compare l'efficacité et l'innocuité de deux doses d'infliximab (5 mg/kg et 10 mg/kg) à celles d'un placebo, pour le traitement de la colite ulcéreuse modérément à fortement active (score Mayo initial moyen approximatif de 8,5) malgré un traitement standard, chez des adultes non hospitalisés. À la lumière de ces études, l'INESSS avait reconnu la valeur thérapeutique de l'usage de l'infliximab à court terme chez la clientèle visée, car la proportion de sujets ayant bénéficié d'une réponse ou d'une rémission cliniques, d'une guérison de leur muqueuse ou encore d'une diminution ou d'un arrêt des corticostéroïdes était supérieure au placebo, et ce, aux semaines 8, 30 et 54. Par ailleurs, l'innocuité était acceptable. Il était également d'avis que l'efficacité des deux doses était semblable. Cependant, il estimait que des études à plus long terme ou comparant l'infliximab à la colectomie seraient souhaitables pour évaluer le maintien de son effet et pour cibler sa place dans le traitement de la colite ulcéreuse active modérée à grave.

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

Dans les présents travaux, l'étude de Reinisch (2012) et celle de Sandborn (2009) sont analysées.

L'essai de Reinisch évalue l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'infliximab pour le traitement de la colite ulcéreuse, de même que ses conséquences sur la qualité de vie. Il rapporte les résultats de la prolongation des études ACT réalisée avec un devis ouvert. Les participants recevant l'infliximab pouvaient, à la discrétion des chercheurs, continuer à le prendre toutes les huit semaines, pendant au moins trois années de plus ou jusqu'à sa mise en marché, et ce, à la dose administrée durant la phase à double insu. C'est pourquoi la durée du suivi pouvait varier d'une personne à l'autre. En cours de route et au choix des médecins traitants, la dose pouvait être augmentée à 10 mg/kg en cas de perte de la réponse ou diminuée à 5 mg/kg.

Sur les 484 personnes initialement sous infliximab dans les études ACT, 229 ont participé à la prolongation du traitement. Seize sont passées de la dose de 5 mg/kg à celle de 10 mg/kg; en contrepartie, 22 ont vu leur dose diminuer à 5 mg/kg. Les principaux résultats sur le maintien à long terme de l'efficacité de l'infliximab sont présentés dans le tableau suivant.

Proportion de personnes souffrant de colite ulcéreuse dont l'activité est nulle ou faible, selon l'évaluation globale faite par le médecin (PGA), au cours de la prolongation des études ACT-1 et ACT-2 (Reinisch 2012)

Semaines de prolongation	Proportion de sujets avec une maladie inactive[a] (N = 229)[b]		Proportion de sujets avec une maladie inactive ou de faible intensité[a] (N = 229)[b]	
	%	n/N[c]	%	n/N[c]
Semaine 0	42	95/226	76,5	173/226
Semaine 104	67,9	108/159	94,3	150/159
Semaine 128	72,2	70/97	92,8	90/97
Semaine 152	65	13/20	90	18/20

a Activité de la maladie selon l'évaluation globale faite par le médecin (PGA), un des sous-domaines du score Mayo
b Nombre de participants à la prolongation des études ACT-1 et ACT-2
c Nombre de personnes ayant obtenu des bénéfices au traitement par rapport au nombre de participants toujours suivis durant la phase de prolongation

En moyenne, les participants ont pris l'infliximab pendant environ deux années de plus. On constate beaucoup d'attrition, particulièrement à partir de la deuxième année, pour différentes raisons, En effet, 30,6 % des sujets (70/229) ont cessé l'infliximab durant la période de prolongation, notamment en raison d'effets indésirables (24), d'un manque d'efficacité (11), de la nécessité d'une colectomie (1) et le reste, pour d'autres raisons telles la non-adhésion au traitement, le retrait du consentement, etc. En plus de ces 70 personnes, 134 ont cessé leur traitement en raison de la fin de l'étude dans leur pays, si bien que seulement 20 patients ont pu être évalués à la semaine 152.

Dans cet essai, l'absence de critères d'admissibilité précis et de ventilation des résultats en fonction de la dose, ainsi que l'attrition non négligeable des participants rendent difficile l'appréciation de l'efficacité de l'infliximab à plus long terme. Quoi qu'il en soit, on constate

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

qu'un bon nombre de personnes ont pu bénéficier d'une bonne réponse au traitement durant les deux premières années de la prolongation.

En ce qui concerne la qualité de vie, elle a été évaluée tous les six mois à l'aide du questionnaire validé *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) dont le score varie de 32 à 224 pour une qualité de vie parfaite. Celui-ci englobe quatre domaines : les symptômes intestinaux, les états fonctionnels physique et social ainsi que l'état affectif. Le score médian à l'IBDQ est passé de 182 au début de la période de prolongation à 199 à la semaine 152, témoignant ainsi d'une amélioration de la qualité de vie. Notons que ce score se situe généralement entre 170 et 190 en période de rémission clinique.

L'innocuité à plus long terme a été évaluée chez 230 patients. Il ressort que le taux d'effets indésirables rapportés est de 506 par 100 patients/année. Le traitement a dû être cessé chez moins de 5 patients par 100 patients/année. Par ailleurs, il est survenu 21 effets indésirables sérieux par 100 patients/année, dont 3,4 infections graves par 100 patients/année.

L'étude de Sandborn a pour but d'évaluer principalement l'influence de l'infliximab sur la fréquence des colectomies et des hospitalisations, chez les participants des études ACT dans lesquelles l'évaluation de ces paramètres était planifiée. Aucun critère relatif au besoin de procéder à une colectomie n'est défini. Les résultats en lien avec les colectomies survenues 52 semaines après la première perfusion proviennent de différentes sources : les études ACT-1 et ACT-2 et leur prolongation, l'étude *REMICADE Safety Under Long-term Study in Ulcerative Colitis* (RESULTS-UC) portant sur les sujets ayant cessé ces études avant la semaine 52 et une analyse rétrospective chez ceux qui ont cessé ces études et qui n'ont pas voulu participer à l'étude RESULTS-UC. Les principaux résultats observés au cours des 52 semaines sont les suivants :

- Le nombre de personnes ayant subi une colectomie est inférieur avec l'infliximab (28 et 18 avec les doses de 5 mg/kg et de 10 mg/kg, respectivement) comparativement au placebo (36).
- L'incidence cumulative des colectomies est inférieure avec l'infliximab toutes doses confondues (10 % contre 17 % avec le placebo, pour une réduction du risque absolu de 7 % (IC95 % : 1 % à 12 %; p = 0,02), pour un NNT de 14). Cela se traduit par une diminution du risque de colectomies de 41 % avec l'infliximab pour un rapport des risques instantanés de 0,59 (IC95 % : 0,38 à 0,91). Toutefois, la différence entre les groupes avec la dose de 5 mg/kg n'est pas statistiquement significative (p = 0,166), contrairement à celle avec la dose de 10 mg/kg (p = 0,007).
- Le nombre d'hospitalisations relatives à la colite ulcéreuse est inférieur avec l'infliximab, soit 21 par 100 patients/année avec la dose de 5 mg/kg et 19 avec celle de 10mg/kg par rapport à 40 avec le placebo (p < 0,05).
- Le nombre de chirurgies et de procédures telles la colonoscopie, relatives à la colite ulcéreuse, est inférieur avec l'infliximab, soit 22 par 100 patients/année avec la dose de 5 mg/kg, 19 avec celle de 10mg/kg et 34 avec le placebo, (p = 0,15 et p = 0,02, respectivement).

Des analyses de sous-groupes ont été réalisées afin de déterminer des facteurs prédictifs d'une colectomie. Quatre facteurs ont augmenté le risque de recours à une colectomie, soit :

- l'usage de corticostéroïdes avant l'étude par rapport à leur non-usage, avec un rapport des risques instantanés de 1,84 (IC95 % : 1,14 à 2,97; p = 0,01);

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

- une concentration de la protéine C-réactive initiale supérieure ou égale à 2 mg/l par rapport à une concentration inférieure, avec un rapport des risques instantanés de 1,73 (IC95 % : 1,04 à 2,88; p = 0,04);
- une maladie dont la durée est inférieure à trois ans par rapport à une durée égale ou supérieure, avec un rapport des risques instantanés de 0,36 (IC95 % : 0,23 à 0,57; p < 0,001);
- un score Mayo initial d'au moins 10 points par rapport à un score variant entre 4 et 9, avec un rapport des risques instantanés de 1,84 (IC95 % : 1,15 à 2,94; p = 0,01).

Bien que les populations des deux études ACT et celles prenant les deux doses d'infliximab aient été regroupées pour augmenter la puissance de l'étude de Sandborn, la différence entre l'infliximab et le placebo, au regard du nombre de colectomies, n'est pas suffisamment marquée. Par ailleurs, la dose la plus fréquemment utilisée, 5 mg/kg, n'a pas réduit de façon significative le nombre de colectomies par rapport au placebo. Ces résultats sont peut-être attribuables au fait qu'il s'agit d'une population non hospitalisée, aux prises avec une maladie modérément à fortement active (score Mayo moyen initial d'environ 8,5), moins susceptible d'évoluer vers une colectomie à court terme. En outre, la durée moyenne de la maladie dans cette étude est d'environ six à huit ans. Or, l'étude de Ferrante (2008) révèle que le risque de colectomies est plus important au cours des trois premières années de la maladie. L'analyse de sous-groupes réalisée dans l'étude de Sandborn corrobore ce fait. La durée moyenne de la maladie a donc pu contribuer à diminuer le risque de colectomies. Par ailleurs, des patients retirés des études ACT avant la semaine 52, ne faisant donc pas partie de l'étude de Sandborn, ont été traités avec la formulation commercialisée d'infliximab. Une des raisons possibles a pu être une détérioration de leur état faisant en sorte qu'ils ne pouvaient plus poursuivre l'étude.

Bref, l'infliximab peut réduire le nombre de colectomies. Toutefois, l'étude de Sandborn révèle un effet d'une ampleur plutôt modeste et, de plus, aucune différence n'est observée entre le placebo et l'infliximab à la dose de 5 mg/kg. L'analyse de sous-groupes permet de croire que des personnes plus à risque de subir une colectomie pourraient obtenir des bénéfices à prendre de l'infliximab. Par ailleurs, il aurait été intéressant de départager les résultats obtenus avec les deux doses d'infliximab. Malgré tout, l'usage d'infliximab a permis de réduire significativement, par rapport au placebo, le nombre d'hospitalisations, de chirurgies et de procédures, requises en raison de la colite ulcéreuse, et ce, quelle qu'en soit la dose.

En conclusion, l'INESSS reconnaît toujours la valeur thérapeutique de l'infliximab pour induire, pendant 52 semaines, une réponse ou une rémission cliniques et la guérison de la muqueuse ou pour permettre la diminution ou l'arrêt des corticostéroïdes, chez des adultes souffrant de colite ulcéreuse, modérément ou fortement active, lorsque le traitement standard est inefficace, non toléré ou contre-indiqué. De plus, l'INESSS est d'avis que certaines personnes peuvent bénéficier d'une rémission ou d'une bonne réponse après deux années supplémentaires. Enfin, l'infliximab ne diminue pas de façon marquée le nombre de colectomies dans les 52 semaines suivant la première perfusion chez la clientèle visée. Cependant, des patients présentant des facteurs prédictifs de colectomie pourraient en tirer profit davantage.

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

Le coût annuel du traitement de la colite ulcéreuse avec l'infliximab, comprenant une phase d'induction à la dose de 5 mg/kg donnée aux semaines 0, 2 et 6, suivie d'une phase de

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

maintien à la posologie de 5 mg/kg ou 10 mg/kg aux 8 semaines, varie de 33 840 $ à 56 400 $ pour un patient dont le poids oscille entre 70 kg et 80 kg. Ce coût est plus élevé que celui des médicaments faisant partie du traitement standard.

Au point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité non publiée est évaluée. L'infliximab, en ajout au traitement standard, est comparé à ce dernier seul, chez des personnes atteintes de colite ulcéreuse modérément à fortement active. Le traitement standard peut inclure l'acide 5-aminosalicylique, les corticostéroïdes ou les immunomodulateurs (6-mercaptopurine ou azathioprine). Deux scénarios sont présentés. Le premier concerne les patients montrant une réponse clinique à la semaine 8 (stratégie A) alors que le second est réalisé avec les patients présentant une rémission clinique à la semaine 8 (stratégie B). Les caractéristiques de l'analyse sont les suivantes :

- un modèle de Markov simulant l'évolution de la condition médicale et des complications possibles selon 12 états de santé, incluant entre autres des états préchirurgicaux et postchirurgicaux, de rémission, de non-réponse ou de décès;
- un horizon temporel de cinq ans;
- des données d'efficacité tirées des essais ACT pour l'infliximab. L'efficacité est définie par le score de Mayo pour trois niveaux de gravité, soit léger, modérée à grave ou en rémission. Les données de la documentation scientifique sont utilisées pour les conséquences à la suite d'une chirurgie selon ces trois mêmes niveaux de gravité;
- des données d'utilité tirées de différentes publications scientifiques ou d'un sondage réalisé auprès de patients britanniques présentant une colite ulcéreuse qui a utilisé le questionnaire EQ-5D;
- une perspective d'un ministère de la santé, dans laquelle sont retenus les coûts médicaux directs tels ceux de la médication, des hospitalisations, des chirurgies et des soins lors de la survenue des événements cliniques. Selon la perspective sociétale, les coûts indirects liés à la perte de productivité du patient leur sont ajoutés.

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

Ratios coût-utilité différentiels de l'infliximab en association avec le traitement standard comparativement au traitement standard pour le traitement de la colite ulcéreuse modérément à fortement active

Comparativement au traitement standard	Fabricant			INESSS[a]
	Coût total différentiel/patient	QALY différentiel/patient	Ratio coût-utilité ($/QALY gagné)	Ratio coût-utilité ($/QALY gagné)
PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ– HORIZON TEMPOREL DE 5 ANS				
Stratégie A	[redacted] $	[redacted]	[redacted]	131 710
Stratégie B	[redacted] $	[redacted]	[redacted]	127 568
PERSPECTIVE SOCIÉTALE – HORIZON TEMPOREL DE 5 ANS				
Stratégie A	[redacted] $	[redacted]	[redacted]	111 146
Stratégie B	[redacted] $	[redacted]	[redacted]	97 664
ANALYSES DE SENSIBILITÉ				
PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ (DÉTERMINISTE) OU SOCIÉTALE (PROBABILISTE)				**PERSPECTIVE SOCIÉTALE**
Stratégie A				
- Déterministe	De [redacted] $/QALY gagné à [redacted] $/QALY gagné			De 95 634 à 132 622
- Probabiliste	La probabilité que le ratio coût-utilité de l'infliximab comparativement au traitement standard soit inférieur à : - 50 000 $/QALY gagné est de [redacted] % - 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] %			n.d.
Stratégie B				
- Déterministe	De [redacted] $/QALY gagné à [redacted] $/QALY gagné			De 74 989 à 110 727
- Probabiliste	La probabilité que le ratio coût-utilité de l'infliximab comparativement au traitement standard soit inférieur à : - 50 000 $/QALY gagné est de [redacted] % - 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] %			n.d.

a Scénarios regroupant divers changements, notamment l'horizon temporel, les valeurs d'utilité, les coûts de soins de santé ainsi que des proportions plus élevées de la dose de 10 mg/kg
n.d. Non disponible

L'INESSS juge que l'analyse pharmacoéconomique est de bonne qualité méthodologique et que le modèle semble approprié pour représenter l'évolution des complications liées à la colite ulcéreuse, quoique les effets indésirables ne soient pas tous répertoriés. Toutefois, l'analyse présente certaines limites, dont :

- l'hypothèse du maintien de l'efficacité à long terme selon les résultats obtenus aux semaines 30 et 54 des essais ACT alors que l'étude de Reinisch ne permet pas de confirmer cette hypothèse;
- une proportion de patients ayant une dose plus élevée d'infliximab qui ne correspond pas à la pratique courante selon les experts consultés;
- l'absence de considération de l'ensemble des coûts de suivi de plusieurs effets indésirables;
- l'utilisation de valeurs d'utilité, différentes de celles obtenues lors des essais ACT-1 et ACT-2, qui proviennent d'une population pour laquelle la gravité de la maladie est évaluée à partir d'un index différent (*Simple colitis activity index*, SCAI) de celui permettant de classifier les patients des essais ACT (score de Mayo);

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 calcul de la perte de productivité qui est sous-estimé pour certains états de santé et surestimé pour d'autres.

Ainsi, les éléments les plus susceptibles de faire varier les ratios coût-utilité ont été modifiés selon d'autres sources ou hypothèses afin d'en analyser la portée :

- un horizon temporel plus long afin de prendre en compte l'évolution de la maladie ainsi que les complications à long terme;
- des valeurs d'utilité provenant de sources plus représentatives de la population présentant une maladie de modérée à grave;
- des coûts en médicaments et en soins de santé plus représentatifs de la pratique au Québec.

Les résultats des analyses de sensibilité réalisées par l'INESSS correspondent à des coûts par année de vie pondérée par la qualité plus élevés que ceux présentés par le fabricant. Par ailleurs, il est plausible que les résultats soient sous-évalués étant donné l'hypothèse d'une efficacité constante dans le temps qui n'est pas corroborée avec les données cliniques disponibles. En conclusion, chez les personnes atteintes de colite ulcéreuse modérément à fortement active, l'infliximab en comparaison avec un traitement standard présente des ratios coût-utilité qui se situent au-delà des valeurs jugées acceptables. En conséquence, l'INESSS juge que l'infliximab ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

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

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- La proportion d'adultes ayant bénéficié d'une réponse ou d'une rémission cliniques, d'une guérison de leur muqueuse ou encore d'une diminution ou d'un arrêt des corticostéroïdes, est supérieure avec l'infliximab, et ce, aux semaines 8, 30 et 54.
- L'appréciation de l'efficacité à long terme de l'infliximab est incertaine en raison de lacunes méthodologiques. Toutefois, certaines personnes ont bénéficié d'une rémission ou d'une réponse clinique importante pendant trois ans de traitement.
- Il n'y a pas de différence significative du nombre de colectomies, survenues 52 semaines après la première perfusion, entre les groupes prenant le placebo ou l'infliximab à la dose de 5 mg/kg. Certains sous-groupes à risque de colectomies pourraient bénéficier d'un traitement avec l'infliximab.
- Le coût annuel d'un traitement avec l'infliximab est plus élevé que celui des médicaments faisant partie du traitement standard.
- L'infliximab est jugé une thérapie qui n'est pas coût-efficace lorsqu'elle est comparée au traitement standard chez les adultes atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement active.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 conséquence, en tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Remicade[MC] sur les listes de médicaments pour le traitement de la colite ulcéreuse.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ferrante M, Vermeire S, Fidder H, et coll.** Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. J Crohns Colitis. 2008;2(3):219-25.
- **Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et coll.** Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. Inflamm Bowel Dis 2012;18(2):201-11.
- **Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et coll.** Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005;353(23):2462-76.
- **Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, et coll.** Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. Gastroenterology 2009;137(4):1250–60.

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

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

SAPHRIS[MC] – Maladie bipolaire

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Saphris
Dénomination commune : Asénapine
Fabricant : Lundbeck
Forme : Comprimé sublingual
Teneurs : 5 mg et 10 mg

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'asénapine est un antipsychotique atypique de seconde génération. Il s'agit d'un antagoniste des récepteurs centraux sérotoninergiques, noradrénergiques, dopaminergiques et histaminiques. L'asénapine s'administre par voie sublinguale et est indiquée notamment « dans le traitement de courte durée des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I ». D'autres antipsychotiques atypiques tels que l'aripiprazole (Abilify[MC]), l'olanzapine (Zyprexa[MC] et versions génériques), la rispéridone (Risperdal[MC] et versions génériques), la quétiapine (Seroquel[MC] et versions génériques et Seroquel XR[MC]), la ziprasidone (Zeldox[MC]) et la clozapine (Clozaril[MC] et versions génériques) sont inscrits sur les listes de médicaments. La présente évaluation découle de l'opportunité que l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a offerte au fabricant de soumettre une demande de réévaluation pour l'indication dans le traitement de la maladie bipolaire à la suite du refus d'inscrire Saphris[MC] sur les listes de médicaments en raison d'une baisse de prix.

BREF HISTORIQUE

Juin 2012	Avis de refus – Valeur thérapeutique (Schizophrénie et épisode maniaque de la maladie bipolaire)
Octobre 2012	Avis de refus – Valeur thérapeutique (Schizophrénie) Avis de refus – Ensemble des critères d'évaluation (Épisode maniaque de la maladie bipolaire)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation précédente, la valeur thérapeutique de l'asénapine a été reconnue pour le traitement des épisodes maniaques de la maladie bipolaire. L'évaluation a reposé sur quatre études (McIntyre novembre 2009, McIntyre décembre 2009, McIntyre avril 2010, McIntyre novembre 2010) et la méta-analyse de Yildiz (2011).

Toutes les études analysées démontrent que l'asénapine diminue davantage les symptômes de la manie que le traitement placebo. Dans l'étude de McIntyre (décembre 2009), l'asénapine, comme l'olanzapine, entraîne une réduction des symptômes à l'échelle YMRS (*Young Mania Rating Scale)* qui s'avère cliniquement significative par rapport au placebo. Cependant la comparaison directe entre les deux traitements actifs n'a pas été réalisée. Quant à l'innocuité, l'asénapine entraine davantage d'effets indésirables extrapyramidaux que l'olanzapine, mais un gain pondéral moindre que cette dernière. Les résultats de la méta-analyse de Yildiz indiquent

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 le bénéfice du traitement avec l'asénapine est d'ampleur semblable à celui des autres antipsychotiques utilisés dans le contexte de la maladie bipolaire. Ainsi, en considérant l'ensemble des données disponibles, la valeur thérapeutique de l'asénapine a été reconnue puisque son efficacité a été jugée semblable à celle des autres antipsychotiques atypiques, qui constituent l'ensemble des comparateurs.

Aucune nouvelle donnée clinique n'est soumise à l'occasion de cette réévaluation.

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

Le fabricant a soumis une réduction du prix des comprimés de 5 mg et de 10 mg d'asénapine, lequel est maintenant de [redacted] $, pour un coût mensuel de traitement de [redacted] $. Le coût de traitement des autres antipsychotiques atypiques actuellement inscrits aux listes (excluant la clozapine car elle s'adresse à une autre clientèle) varie de 18 $ à 420 $ selon le médicament et la dose utilisée.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée est analysée. Elle compare le nouveau coût de traitement de l'asénapine à un coût moyen pondéré des antipsychotiques atypiques inscrits aux listes de médicaments, excluant la clozapine. Ce dernier est calculé selon les parts de marché des différents antipsychotiques atypiques en date du 1er mars 2011 pour les patients couverts par la RAMQ et qui présentaient un diagnostic de maladie bipolaire ([redacted] $). Le coût de chaque médicament est basé sur les prix en vigueur en juillet 2012.

Comme mentionné lors de l'évaluation précédente, pour le traitement des épisodes maniaques de la maladie bipolaire, l'INESSS juge qu'une analyse de minimisation des coûts est pertinente et que l'ensemble des antipsychotiques atypiques inscrits sur les listes de médicaments, excluant la clozapine, doit être retenu comme comparateur. Le coût moyen pondéré calculé par l'INESSS, basé sur les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1er avril 2011 au 31 mars 2012 chez les patients ayant un diagnostic de maladie bipolaire (psychoses maniaques dépressives et psychoses affectives) demeure de 73,25 $ par mois. Ainsi, le coût mensuel de traitement de l'asénapine de [redacted] $ est toujours plus élevé que le coût moyen pondéré des comparateurs retenus. Par conséquent, l'INESSS juge que Saphris^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)

L'asénapine, comme l'aripiprazole et la ziprasidone, deux agents inscrits aux listes, pourrait être une option de traitement pour les personnes ayant subi un gain pondéral significatif à la suite de l'usage d'un autre antipsychotique atypique ou ayant déjà des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire. Cependant, l'asénapine est associée à d'autres effets indésirables ayant des répercussions cliniques importantes, dont des effets extrapyramidaux.

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- L'asénapine est jugée d'efficacité semblable aux autres antipsychotiques atypiques, excluant la clozapine.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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'asénapine est une autre option possible pour les personnes ayant subi un gain pondéral significatif à la suite de l'usage d'un antipsychotique atypique ou ayant déjà des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire. Cependant, l'asénapine est associée à d'autres effets indésirables significatifs, dont des effets extrapyramidaux.
- Le coût mensuel de traitement de l'asénapine est plus élevé que le coût moyen pondéré des antipsychotiques atypiques inscrits aux listes, à l'exception de la clozapine, tel qu'il a été calculé chez les patients ayant un diagnostic de maladie bipolaire (73,25 $).

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Saphris[MC] sur les listes de médicaments pour le traitement de l'épisode maniaque de la maladie bipolaire.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **McIntyre RS, Cohen M, Zhao J et coll**. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states Bipolar Disorders 2009 Nov; 11:673-86.
- **McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et coll**. Asenapine versus olanzapine in acute mania: a double-blind extension study. Bipolar Disorders 2009 Dec; 11:815-26.
- **McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et coll**. Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Affect Disord 2010 Avr; 122:27-38.
- **McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et coll.** Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: A double-blind 40-week extension study. J Affect Disord 2010 Nov; 126:358-65.
- **Yildiz A, Vieta E, Leucht S, et coll.** Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials. Neuropsychopharmacol 2011; 36 :375-89.

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

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

AFINITOR[MC] – Adénocarcinome rénal métastatique

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Afinitor
Dénomination commune : Évérolimus
Fabricant : Novartis
Forme : Comprimé
Teneur : 10 mg

Modification d'une indication reconnue – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'évérolimus est un inhibiteur de la mTOR (cible mammalienne de la rapamycine) indiqué notamment « dans le traitement du néphrocarcinome métastatique à cellules claires après l'échec du traitement par les inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire), soit le sunitinib ou le sorafenib ». L'évérolimus, à la teneur de 10 mg, est actuellement inscrit à la section des médicaments d'exception pour le traitement de deuxième intention d'un adénocarcinome rénal métastatique, selon certaines conditions. Il s'agit d'une réévaluation amorcée par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Octobre 2010	Avis de refus - Valeur thérapeutique
Février et Juin 2011	Maintien à l'étude
Octobre 2011	Avis de refus - Aspects économique et pharmacoéconomique
Décembre 2011	Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception, conditionnel au développement de la preuve et à une entente de partage de risque financier

L'indication actuellement reconnue est la suivante :

- pour le traitement de deuxième intention d'un adénocarcinome rénal métastatique caractérisé par la présence de cellules claires après échec à un traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase (sunitinib ou pazopanib) à moins d'une contre-indication ou d'une intolérance sérieuses, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

  L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 4 mois.

  Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'une réponse complète, partielle ou d'une stabilisation de la maladie, confirmée par imagerie dans les

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 semaines avant la fin de l'autorisation en cours. De plus, le statut de performance selon l'ECOG devra demeurer de 0 à 2. Les autorisations subséquentes seront également pour des durées maximales de 4 mois.

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

La valeur thérapeutique de l'évérolimus a été reconnue pour le traitement de deuxième intention de l'adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires sur la base de l'étude de Motzer (2008 et 2010). Selon les critères d'inclusion de l'étude, les sujets devaient présenter une progression à la suite d'un traitement par le sunitinib, le sorafenib ou les deux. Or, le sunitinib est inscrit sur les listes de médicaments, mais pas le sorafenib. En conséquence, l'INESSS avait recommandé d'inscrire le sunitinib dans l'indication reconnue pour le paiement. Toutefois, comme le pazopanib est inscrit sur les listes de médicaments avec la même indication reconnue que le sunitinib pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome métastatique et que leur mécanisme d'action est similaire, l'INESSS avait recommandé de permettre l'accès à l'évérolimus aux patients qui présentent un échec au traitement avec le sunitinib ou le pazopanib.

Au cours des présents travaux, l'INESSS s'est interrogé sur la nécessité de spécifier les agents de première intention dans le libellé de l'indication reconnue. Il est d'avis que l'évérolimus devrait être accessible en deuxième intention de traitement pour les personnes qui présentent un échec à un traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase, sans plus de spécification. Par conséquent, il s'avère pertinent de modifier l'indication reconnue pour qu'elle concorde avec cette position.

Du point du vue pharmacoéconomique, le changement proposé à l'indication reconnue de ce produit n'entraîne pas de modification aux conclusions de l'analyse réalisée antérieurement, car les inhibiteurs de la tyrosine kinase actuellement inscrits sur les listes de médicaments sont le sunitinib et le pazopanib.

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

En ce qui concerne l'impact budgétaire, selon l'INESSS, la modification recommandée à l'indication reconnue de l'évérolimus est en concordance avec les prévisions budgétaires réalisées lors de son évaluation.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de modifier l'indication reconnue d'Afinitor[MC], celle-ci deviendrait :

- pour le traitement de deuxième intention d'un adénocarcinome rénal métastatique caractérisé par la présence de cellules claires après échec à un traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase à moins d'une contre-indication ou d'une intolérance sérieuses, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

  L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 4 mois.

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

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'une réponse complète, partielle ou d'une stabilisation de la maladie, confirmée par imagerie dans les 6 semaines avant la fin de l'autorisation en cours. De plus, le statut de performance selon l'ECOG devra demeurer de 0 à 2. Les autorisations subséquentes seront également pour des durées maximales de 4 mois.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Motzer RJ, Esculier B, Oudard S, et coll.** Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet 2008; 372: 449-56.
- **Motzer RJ, Esculier B, Oudard S, et coll.** Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. Cancer 2010; 116(18):4256-65.
- **Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et coll.** Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet 2011: 378(9807):1931-9.

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

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

INLYTA[MC] – Adénocarcinome rénal métastatique

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Inlyta
Dénomination commune : Axitinib
Fabricant : Pfizer
Forme : Comprimé
Teneurs : 1 mg et 5 mg

Avis de refus à défaut d'un développement de la preuve et d'une entente de partage de risque financier

Un processus formel de collaboration a été instauré entre le Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de la Direction québécoise de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux pour l'évaluation des médicaments anticancéreux. Ce processus prévoit d'abord le recours à une approche consensuelle entre les deux comités pour l'appréciation de la valeur thérapeutique du produit. Quant aux autres critères inscrits à la loi, les membres du CEPO sont consultés notamment sur certaines hypothèses cliniques nécessaires à l'analyse pharmacoéconomique en vue d'une recommandation par le CSEMI. En définitive, il revient à l'INESSS de faire la recommandation au ministre relativement à l'inscription des médicaments aux listes de médicaments selon l'ensemble des critères prévus à la loi.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'axitinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase associée aux récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*vascular endothelial growth factor*, VEGF). Il s'agit d'un agent à effets ciblés et à administration orale, sélectif des récepteurs 1, 2 et 3 du VEGF. Il est indiqué « pour le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires après l'échec du traitement à action générale par une cytokine ou par le sunitinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase associée aux récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire ». L'évérolimus (Afinitor[MC]) et le sorafenib (Nexavar[MC]) sont indiqués par Santé Canada pour le traitement de deuxième intention, mais seul l'évérolimus est inscrit sur les listes de médicaments à certaines conditions. Le sorafenib a déjà fait l'objet de refus d'inscription, mais sa valeur thérapeutique a été reconnue après un échec avec un traitement avec une cytokine. Il s'agit de la première évaluation d'Inlyta[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, l'étude de phase III AXIS (Rini 2011), complétée par des données supplémentaires sous la forme d'un abrégé de publication (Motzer 2012), est celle retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Les études de phase II de Tomita (2011), de Rini (2009) et de Rixe (2007) ne sont pas retenues, car elles n'incluent que des patients dont la maladie a progressé à la suite d'un traitement avec une cytokine ou le sorafenib, ce qui ne représente pas la pratique au Québec.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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'étude de Rini (2011) est un essai à répartition aléatoire, multicentrique, réalisé sans insu chez 723 patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique présentant une progression après une thérapie systémique de première intention à base de sunitinib, de bévacizumab associé à l'interféron alfa, de temsirolimus ou d'une cytokine. Le but de l'étude est de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'axitinib à celles du sorafenib. L'axitinib est administré à la dose de 5 mg deux fois par jour, avec augmentation ou réduction de dose selon la tolérance, et le sorafenib, à raison de 400 mg deux fois par jour, avec possibilité de réduction de dose selon la tolérance. Les patients inclus ont un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 1:1 et par stratification selon l'indice fonctionnel et le traitement précédent. L'objectif d'évaluation principal est la survie médiane sans progression. Celle-ci a été évaluée par les investigateurs ainsi que par un comité indépendant. Les analyses d'efficacité ont été réalisées selon le principe de l'intention de traiter et celles de toxicité ont inclus les patients ayant reçu au moins une dose de traitement. Les principaux résultats obtenus, en date du 31 août 2010, sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude de Rini (2011)

	Axitinib (n = 361)	**Sorafenib (n = 362)**	**RRI (IC95 %)[a] ou valeur p**
Paramètre d'évaluation de l'efficacité[b]			
Survie médiane sans progression	6,7 mois	4,7 mois	0,66 (0,54 à 0,81) p < 0,0001
Réponse tumorale objective[c]	19 %	9 %	p = 0,0001
Durée médiane de la réponse	11 mois	10,6 mois	n.d.
Analyses de sous-groupes de l'efficacité[b]			
Survie médiane sans progression – Post-cytokine	12,1 mois (n = 126)	6,5 mois (n = 125)	0,46 (0,32 à 0,68) p < 0,0001
Survie médiane sans progression – Post-sunitinib	4,8 mois (n = 194)	3,4 mois (n = 195)	0,74 (0,57 à 0,96) p = 0,0107
Paramètre d'évaluation de l'innocuité			
Arrêt de traitement lié à des effets indésirables[d]	4 %	8 %	n.d.

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 %
b Résultats d'évaluation par le comité indépendant
c Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)
d Pourcentage de patients
n.d. Non disponible

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. La répartition aléatoire est adéquate. Toutefois, cette étude a été réalisée sans insu et pourtant le double-insu aurait été facilement réalisable. Cependant, les réponses au traitement sont confirmées par un comité indépendant. Les analyses de sous-groupes selon l'indice fonctionnel et le traitement précédent ont été planifiées *a priori*, la stratification a été prévue en conséquence et une correction pour tests multiples a été réalisée. L'étude inclut un nombre suffisant de sujets et peu d'entre eux ont été perdus de vue au suivi. Les sujets sont bien répartis entre les deux groupes selon les caractéristiques de base connues. Cette étude inclut plusieurs patients (35 %) qui ont reçu une cytokine en première intention de traitement, ce qui ne représente pas le contexte québécois,

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

car rares sont les patients qui reçoivent maintenant une cytokine; presque tous reçoivent un inhibiteur de la tyrosine kinase en première intention. Dans l'étude, 54 % des patients ont reçu le sunitinib en première intention de traitement. Selon les caractéristiques de base, 33 % des patients ont un facteur de mauvais pronostic selon le *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) modifié, lequel a été validé chez des patients en première intention de traitement et non chez des patients correspondant à ceux de l'étude. Le sorafenib n'est pas un traitement comparateur adéquat, car son efficacité après un échec à un inhibiteur de la tyrosine kinase n'est pas démontrée. L'évérolimus aurait constitué un choix pertinent.

Les résultats démontrent que l'axitinib procure un gain de survie médiane sans progression de 2 mois chez la population globale, de 5,6 mois chez le sous-groupe de patients qui ont reçu une cytokine en première intention et de 1,4 mois chez ceux qui ont reçu le sunitinib en première intention comparativement au sorafenib. Les experts sont d'avis que ce gain n'est peut-être pas représentatif du bénéfice réel, car aux valeurs médianes, les courbes de Kaplan-Meier se rapprochent pour ensuite se séparer. Dans ce cas, le rapport des risques instantanés (RRI, *hazard ratio*) de 0,74 témoigne davantage du bénéfice clinique. Les rapports de risques instantanés ont aussi été estimés en fonction des caractéristiques de base et des facteurs pronostics des patients. Hormis les patients ayant reçu du bévacizumab associé à l'interféron alfa en première intention, les résultats montrent que le bénéfice tend à être présent quelle que soit la variable. Ces analyses ne permettent pas d'identifier les patients qui bénéficient davantage de l'axitinib. Les résultats sur la réponse tumorale sont également en faveur de l'axitinib. La qualité de vie a été évaluée à l'aide des questionnaires validés *Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index* (FKSI) et FKSI-*Disease-Related Symptoms* (FKSI-DRS). Malgré les limites inhérentes à la collecte de ces données, les résultats semblent légèrement en faveur de l'axitinib.

Innocuité

Au regard de l'innocuité, l'axitinib entraîne de nombreux effets indésirables. Ceux de grade 3 ou 4 les plus fréquents sont l'hypertension (16 %), la diarrhée (11 %) et la fatigue (11 %). L'hypertension peut limiter l'augmentation de la dose, nécessiter des réductions de doses ou des interruptions de traitement. Le pourcentage de sujets ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables est de 4 % avec l'axitinib et de 8 % avec le sorafenib.

Survie globale

Une mise à jour de l'étude principale a été présentée au congrès annuel de l'European Society for Medical Oncology en 2012 (Motzer). L'abrégé présente les résultats sur la survie globale en date du 1er novembre 2011. Il en ressort que :

- Chez la population globale, la survie médiane globale est de 20,1 mois chez les patients recevant l'axitinib et de 19,2 mois chez ceux recevant le sorafenib, pour un RRI de 0,97 (IC95 % : 0,80 à 1,17).
- Chez le sous-groupe de patients ayant reçu le sunitinib en première intention, la survie médiane globale est de 15,2 mois chez les patients recevant l'axitinib et de 16,5 mois chez ceux recevant le sorafenib, pour un RRI de 0,99 (IC95 % : 0,78 à 1,27).
- Au total, 56 % des patients qui ont cessé l'axitinib ou le sorafenib ont reçu des thérapies subséquentes. Cela introduit des éléments confondants significatifs.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 entre l'axitinib et l'évérolimus
Le comparateur actif jugé le plus approprié pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'axitinib pour cette indication est l'évérolimus. Puisqu'aucune donnée comparative entre ces deux médicaments provenant d'une étude à répartition aléatoire et contrôlée n'est disponible, la mise en parallèle des résultats de l'étude AXIS et de l'étude RECORD-1 (Motzer 2008) a été réalisée par l'INESSS. Les résultats concernant la survie sans progression semblent similaires. En effet, chez les patients ayant déjà reçu le sunitinib, l'axitinib entraîne une survie médiane sans progression de 4,8 mois et l'évérolimus, de 4,6 mois. L'évérolimus entraîne un gain de survie médiane sans progression de 1,8 mois par rapport au placebo chez le sous-groupe de patients post-sunitinib. Le gain réel de l'axitinib par rapport à un placebo est inconnu. Les résultats concernant la survie globale ne peuvent être comparés. En effet, l'axitinib entraîne une survie médiane globale de 15,2 mois chez les patients ayant reçu le sunitinib, mais les données pour ce sous-groupe de patients ne sont pas disponibles pour l'évérolimus. La comparaison de ces deux études doit être effectuée avec prudence, compte tenu que les populations incluses sont différentes. L'étude AXIS a été réalisée exclusivement chez des sujets en deuxième intention de traitement, tandis que l'étude RECORD-1 l'a été chez des sujets en deuxième, troisième et quatrième intentions. De plus, l'axitinib a été comparé à un traitement actif, tandis que l'évérolimus l'a été à un placebo. Au regard de l'innocuité, on constate que ces deux médicaments ont un profil de toxicité différent. L'axitinib entraîne notamment de l'hypertension, de la diarrhée et de la fatigue, tandis que l'évérolimus entraîne de l'hyperglycémie, des lymphopénies, de l'anémie et des pneumonites.

En conclusion, en ce qui concerne la comparaison avec le sorafenib, les résultats d'une étude de bonne qualité méthodologique démontrent que l'axitinib entraîne une survie médiane sans progression de 4,8 mois, soit un gain de 1,4 mois chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique, en deuxième intention de traitement, après le sunitinib. Cette population correspond aux patients québécois devant être traités dans ce contexte. Le gain de survie sans progression est plus élevé chez les patients qui ont reçu préalablement une cytokine, mais rares sont les patients qui sont traités de cette façon. Les résultats sur la survie globale ne démontrent pas de différence entre les deux médicaments et ceux concernant la qualité de vie semblent légèrement en faveur de l'axitinib. Les membres du CSEMI-CEPO déplorent le choix de ce comparateur actif. Il aurait été souhaitable d'avoir une étude comparant directement l'axitinib à l'évérolimus.

En ce qui concerne la comparaison indirecte avec l'évérolimus, bien que jugées comparables, les données de survie sans progression observées sont empreintes d'incertitudes. Par ailleurs, les profils d'innocuité sont différents et, en conséquence, cela permet de traiter les patients en fonction de leurs comorbidités et de leur tolérance.

En conséquence, pour l'ensemble de ces considérations, les membres du CSEMI-CEPO sont majoritairement d'avis que l'axitinib satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires après l'échec du traitement à action générale par une cytokine ou un inhibiteur de la tyrosine kinase.

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

La dose initiale d'axitinib est de 10 mg par jour. Elle peut être augmentée jusqu'à 20 mg par jour ou réduite jusqu'à 4 mg par jour, selon la tolérance. Ainsi, le coût d'un traitement de 28 jours

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

avec l'axitinib varie de 2 083 $ à 10 416 $ selon la dose utilisée. À la dose usuelle de 5 mg deux fois par jour, le coût du traitement est de 5 208 $. Ce coût est identique à celui d'un traitement avec l'évérolimus à la dose de 10 mg une fois par jour et supérieur à celui d'un traitement avec le sorafenib à raison de 400 mg deux fois par jour.

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude de minimisation des coûts non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'évaluer la différence de coûts entre l'axitinib et l'évérolimus pour le traitement des patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires après l'échec du traitement systémique par une cytokine ou le sunitinib. Cette analyse :

- se base sur l'hypothèse d'une efficacité égale entre l'axitinib et l'évérolimus;
- est réalisée sur un horizon temporel d'un mois;
- s'appuie sur les résultats de l'étude de Rini (2011) pour les données d'efficacité de l'axitinib et de l'étude de Motzer (2008) pour les données d'efficacité de l'évérolimus;
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés les coûts en médicaments uniquement.

L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés de l'analyse soumise par le fabricant susceptibles d'affecter l'appréciation de l'efficience de l'axitinib, notamment l'hypothèse d'équivalence d'efficacité entre ce dernier et l'évérolimus à la base de l'analyse de minimisation des coûts. En effet, la documentation scientifique disponible ne permet pas d'établir définitivement une équivalence d'efficacité et d'innocuité et les limites de la comparaison indirecte entre ces deux médicaments rendent insatisfaisante toute conclusion à cet effet. Ainsi, l'INESSS ne peut pas retenir le choix du devis de l'analyse de minimisation des coûts.

Dans le contexte actuel, aucune option de traitement n'a été jugée efficiente pour le traitement de deuxième intention de l'adénocarcinome rénal métastatique. Toutefois, l'évérolimus a été ajouté aux listes de médicaments dans le cadre du projet pilote en oncologie à la suite d'une recommandation d'inscription conditionnelle à la mise en place d'un processus de développement de la preuve et à ce qu'une entente de partage de risque financier soit conclue. Ce médicament est d'usage courant en pratique. Par conséquent, l'évérolimus est considéré comme le comparateur le plus pertinent. Cependant, les différences des devis des études principales et dans les populations incluses, notamment concernant le nombre de traitements antérieurs reçus ainsi que la différence de comparateur, rendent hasardeuse l'estimation des ratios coût-efficacité différentiels entre l'axitinib et l'évérolimus. Dans ce cas, il a été jugé pertinent d'effectuer une analyse des coûts et des conséquences permettant de mettre en parallèle les coûts de traitement et les bénéfices cliniques de chacun des deux médicaments.

En ce qui concerne les conséquences sur la santé de la population, une mise en parallèle des effets de l'axitinib avec ceux de l'évérolimus est réalisée, malgré les limites que cela comporte. Les principaux constats sont les suivants :

- une survie médiane sans progression de 4,8 mois est observée avec l'axitinib (Rini 2011) comparativement à 4,6 mois avec l'évérolimus (Motzer 2008) chez les patients ayant reçu le sunitinib;
- des résultats non concluants et une incertitude sur le gain de survie médiane globale qui a pu être influencé dans les essais cliniques avec l'axitinib à cause des traitements subséquents et avec l'évérolimus à cause du *crossover*;

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

- un profil des effets indésirables différent entre l'axitinib et l'évérolimus qui permet l'individualisation du traitement selon les comorbidités et la tolérance au médicament du patient;
- une interprétation des résultats sur la qualité de vie limitée par la faiblesse des données recueillies et par les biais de mesure possibles.

Par ailleurs, la comparaison des coûts de traitement avec ces deux produits est réalisée dans la perspective d'un système de soins de santé. Pour 28 jours de traitement, les constats sont les suivants :

- un coût en médicament équivalent (5 208 $) entre l'axitinib et l'évérolimus lorsqu'ils sont administrés à la posologie usuelle recommandée;
- un coût en médicament, pondéré selon les ajustements de doses, plus élevé avec l'axitinib (6 014 $) comparativement à celui avec l'évérolimus (5 034 $);
- un coût lié à la prise en charge des effets indésirables qui semble favorable à l'axitinib comparativement à l'évérolimus, compte tenu de la nature des principaux effets considérés.

En conclusion, malgré les limites de la comparaison, le bilan des coûts et des conséquences de l'axitinib et de l'évérolimus n'a pas permis de conclure à un meilleur rapport entre le coût et l'efficacité de l'un ou l'autre de ces médicaments. Ainsi, considérant que l'évérolimus n'a pas été jugé une option de traitement efficiente de l'adénocarcinome rénal métastatique en deuxième intention, l'INESSS est d'avis que l'axitinib ne représente pas une option de traitement coût-efficace. En conséquence, 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)

L'axitinib entraîne des effets indésirables différents de ceux de l'évérolimus. Ainsi, il devient une option de traitement qui permet d'individualiser la thérapie de deuxième intention en fonction des comorbidités du patient. Il permet également d'offrir un traitement aux patients qui présentent une intolérance importante à l'évérolimus.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente un impact budgétaire pour le remboursement de l'axitinib pour le traitement des patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires après l'échec du traitement systémique par une cytokine ou le sunitinib. L'analyse est basée sur des données épidémiologiques de la maladie, des hypothèses découlant des données des études cliniques et d'autres sources de données pertinentes. Le fabricant estime que des parts de marché de [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % par année seraient détenues par l'axitinib au cours des trois premières années suivant son inscription. Dans le scénario de référence du fabricant, ces parts proviendraient [redacted]. Il a été supposé que la durée médiane de traitement par patient serait de [redacted].

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

Impact budgétaire net de l'inscription d'Inlyta[MC] à la *Liste de médicaments* pour le traitement des patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires après l'échec du traitement systémique.

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant[a]	RAMQ	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, scénario le plus faible			[redacted] $
		Pour trois ans, scénario le plus élevé			[redacted] $
INESSS[b]	RAMQ	202 419 $	414 149 $	635 512 $	1 252 080 $

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

L'INESSS juge l'impact budgétaire estimé par le fabricant inadéquat. L'hypothèse que le coût de traitement de l'axitinib et de l'évérolimus sont équivalents est jugée invalide puisque les ajustements posologiques n'ont pas été considérés. Par ailleurs, les parts de marché qui seraient détenues par l'axitinib pourraient être inférieures aux estimations faites par le fabricant.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels en médicaments de 1,3 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription de l'axitinib à la *Liste de médicaments.* Ces coûts pourraient toutefois se révéler inférieurs si les parts de marché de l'axitinib venaient à être moins élevées que celles estimées et si on considérait les coûts en médicaments nécessaires à la prise en charge des principaux effets indésirables.

MÉDICAMENT ANTICANCÉREUX À CARACTÈRE JUGÉ PROMETTEUR

En septembre 2012, l'INESSS a publié un rapport intitulé *Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur – État des lieux et bilan du projet pilote* (INESSS 2012). De ce rapport émanent des pistes de solutions visant à améliorer l'accès aux médicaments anticancéreux pour les personnes atteintes de cancer en fin de vie, tout en garantissant que cet accès demeure équitable et raisonnable pour tous les patients et l'ensemble de la population. À l'occasion de ces travaux, l'INESSS a formulé plusieurs recommandations, dont l'une est la mise en place de mécanismes permettant d'assurer une introduction cohérente de l'innovation. Parmi ces mécanismes figurent les ententes de partage de risque, qui peuvent être de nature économique (entente de partage de risque financier) ou de nature clinique (développement de la preuve). Dans ce contexte, et aux fins de l'applicabilité du processus, l'INESSS a introduit la notion de médicament à caractère jugé prometteur. Celle-ci permet de déterminer les médicaments admissibles à une entente de partage de risque. Les caractéristiques permettant de reconnaître un médicament à caractère jugé prometteur sont les suivantes :

- peut apporter un bénéfice clinique significatif pour le patient par rapport aux options thérapeutiques existantes, soit un gain de santé important et un profil d'effets indésirables favorable;
- est indiqué pour une maladie pour laquelle il n'existe actuellement pas de traitement ou représente une amélioration cliniquement importante comparativement au traitement actuel;
- a un potentiel élevé d'améliorer le traitement d'une maladie pour laquelle le traitement actuel n'est pas satisfaisant;
- a un potentiel d'améliorer l'organisation ou l'efficience du système des soins de santé.

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

En conformité avec ces nouvelles orientations, les membres ont délibéré afin de déterminer si le médicament est à caractère jugé prometteur dans le but de se prononcer sur l'opportunité de recommander une inscription conditionnelle à une entente de partage de risque. Ils sont d'avis que l'axitinib peut apporter un bénéfice clinique significatif par rapport au traitement actuel, soit l'évérolimus, en raison de son profil d'effets indésirables différent. Ainsi, l'axitinib a le potentiel d'améliorer le traitement de deuxième intention de l'adénocarcinome rénal métastatique. En conséquence, au regard des caractéristiques retenues pour reconnaître le caractère prometteur, les membres sont d'avis que l'axitinib est un médicament à caractère jugé prometteur. Ainsi, il peut être admissible à une entente de partage de risque.

RECOMMANDATION EN LIEN AVEC LES ORIENTATIONS SUR LES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- En ce qui concerne la comparaison avec le sorafenib, l'axitinib procure un gain de survie médiane sans progression de 1,4 mois chez les personnes atteintes d'un adénocarcinome rénal métastatique, après le sunitinib en première intention. Le sorafenib n'est cependant pas un comparateur adéquat.
- En ce qui concerne la comparaison indirecte entre l'axitinib et l'évérolimus, les données de survie sans progression sont jugées comparables malgré les incertitudes.
- L'axitinib est généralement bien toléré. Les profils d'innocuité de l'axitinib et de l'évérolimus diffèrent. L'axitinib offre une option de traitement aux patients qui ne peuvent recevoir l'évérolimus en raison de leurs comorbidités ou qui y sont intolérants.
- À la dose usuelle, le coût d'un traitement avec l'axitinib est identique à celui de l'évérolimus. Toutefois, lorsque le coût en médicament est pondéré selon les ajustements de doses, il devient plus élevé avec l'axitinib comparativement à l'évérolimus.
- Le bilan des coûts et des conséquences de l'axitinib et de l'évérolimus n'a pas permis de conclure à un meilleur rapport entre le coût et l'efficacité de l'un ou l'autre de ces médicaments. Ainsi, considérant que l'évérolimus n'a pas été jugé une option de traitement efficiente de l'adénocarcinome rénal métastatique en deuxième intention, le rapport entre le coût et l'efficacité de l'axitinib n'est pas jugé acceptable. Seule une réduction du coût de traitement permettrait de ramener le rapport entre le coût et l'efficacité à un niveau jugé acceptable. Cet élément est nécessaire pour permettre de formuler une recommandation favorable à l'inscription de l'axitinib.
- À défaut d'une réduction conséquente du prix du produit, l'ajout d'une indication reconnue à l'axitinib entraînerait des dépenses supplémentaires de 1,3 M$ pour la RAMQ.
- L'axitinib satisfait aux caractéristiques d'un médicament à caractère jugé prometteur, telles que déterminées par l'INESSS, ce qui permet de le qualifier pour une entente de partage de risque.

Inlyta[MC] ne satisfait pas à l'ensemble des critères prévus à la loi pour l'inscription sur les listes de médicaments pour le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique. Cependant, en tenant compte des orientations émergeant des travaux sur les médicaments anticancéreux, l'INESSS considère qu'il s'agit d'un médicament à caractère jugé prometteur.

L'INESSS recommande de ne pas inscrire Inlyta[MC] sur les listes de médicaments pour le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique à moins qu'un processus de développement de la preuve soit mis en place et qu'une entente de partage de risque financier visant à réduire le coût de traitement afin d'atteindre un rapport entre le coût et l'efficacité acceptable à la

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

lumière des éléments délibératifs mentionnés soit conclue. Cette mesure permettrait un accès qui est conforme aux valeurs d'équité (prise en charge des patients vulnérables), de justice (utilisation efficiente des ressources), ainsi que de transparence, de rigueur et d'excellence. Dans cette éventualité, l'indication reconnue serait la suivante :

- pour le traitement de deuxième intention d'un adénocarcinome rénal métastatique caractérisé par la présence de cellules claires après échec à un traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase à moins d'une contre-indication ou d'une intolérance sérieuses, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

  L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 4 mois.

  Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'une réponse complète, partielle ou d'une stabilisation de la maladie, confirmée par imagerie dans les 6 semaines avant la fin de l'autorisation en cours. De plus, le statut de performance selon l'ECOG devra demeurer de 0 ou 1. Les autorisations subséquentes seront également pour des durées maximales de 4 mois.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Motzer RJ, Esculier B, Oudard S, et coll.** Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet 2008; 372: 449-56.
- **Motzer RJ, Esculier B, Tomczak P, et coll.** Axitinib vs sorafenib for advanced renal cell carcinoma: Phase III overall survival results and analysis of prognostic factors. 2012 ESMO Annual meeting. Abstract 1390.
- **Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et coll.** Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet 2011: 378(9807):1931-9.
- **Rini BI, Wilding G, Hudes G, et coll.** Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009; 27(27):4462-8.
- **Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD, et coll.** Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. Lancet Oncol 2007; 8:975-84.
- **Tomita Y, Uemura H, Fujimoto H, et coll.** Key predictive factors of axitinib (AG-013736)-induced proteinuria and efficacy: A phase II study in Japanese patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. Eur J Cancer 2011;47(17):2592-602.

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

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

JAKAVI[MC] – Splénomégalie associée à la myélofibrose

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Jakavi
Dénomination commune : Ruxolitinib (phosphate de)
Fabricant : Novartis
Forme : Comprimé
Teneurs : 5 mg, 15 mg et 20 mg

Avis de refus à défaut d'une entente de partage de risque financier

Un processus formel de collaboration a été instauré entre le Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de la Direction québécoise de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux pour l'évaluation des médicaments anticancéreux. Ce processus prévoit d'abord le recours à une approche consensuelle entre les deux comités pour l'appréciation de la valeur thérapeutique du produit. Quant aux autres critères inscrits à la loi, les membres du CEPO sont consultés notamment sur certaines hypothèses cliniques nécessaires à l'analyse pharmacoéconomique en vue d'une recommandation par le CSEMI. En définitive, il revient à l'INESSS de faire la recommandation au ministre relativement à l'inscription des médicaments aux listes de médicaments selon l'ensemble des critères prévus à la loi.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

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

La myélofibrose est un syndrome myéloprolifératif caractérisé pas le remplacement progressif de la moelle osseuse par du tissu cicatriciel, ce qui cause une hématopoïèse extramédullaire dans plusieurs organes, dont principalement la rate. Les principales manifestations cliniques de cette maladie incluent l'anémie grave, la splénomégalie marquée, la cachexie, les douleurs osseuses et divers signes généraux (fatigue, fièvre, sueurs nocturnes).

Il n'y a pas de thérapie standard reconnue pour le traitement de la myélofibrose. Actuellement, des traitements à visée palliative sont utilisés afin de soulager les symptômes de cette maladie, tels l'hydroxyurée (Hydréa[MC] et versions génériques), le danazol (Cyclomen[MC]), les glucocorticoïdes, l'interféron alfa-2b (Intron A[MC]) et l'anagrélide (Agrylin[MC] et versions génériques).

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 études de phase III COMFORT-I (Verstovsek mars 2012) et COMFORT-II (Harrison 2012) ainsi que l'analyse de Verstovsek (juin 2012) sont celles retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Verstovsek (mars 2012) est un essai à répartition aléatoire, multicentrique et réalisé à double insu qui compare l'efficacité et l'innocuité du ruxolitinib à celles d'un placebo. Elle a été réalisée chez 309 adultes atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose consécutive à une polycythémie vraie ou à une thrombocythémie essentielle. Les patients inclus présentent une maladie de risque intermédiaire-2 ou de haut risque selon l'*International Prognostic Scoring System* (IPSS) et sont réfractaires, intolérants ou non éligibles aux diverses options de traitement disponibles. Ils présentent une splénomégalie palpable, un indice fonctionnel selon l'ECOG inférieur ou égal à 3 et un décompte plaquettaire supérieur ou égal à 100 x 10^9/l. Les patients sont recrutés peu importe leur statut mutationnel JAK2 V617F. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 1:1. Le ruxolitinib était administré à raison d'une dose initiale de 15 mg ou de 20 mg deux fois par jour. Le choix de la dose était déterminé par le décompte plaquettaire. Après quatre semaines de traitement, la dose pouvait être ajustée selon l'efficacité ou l'innocuité, conformément à un algorithme prédéterminé. En présence d'une augmentation d'au moins 25 % du volume de la rate par rapport au volume initial, les patients du groupe placebo avaient la possibilité de recevoir le ruxolitinib (*crossover*), sans insu. L'objectif principal était d'évaluer la proportion de patients présentant une réduction d'au moins 35 % du volume de la rate à la semaine 24 par rapport à son volume initial. Les analyses d'efficacité ont été réalisées selon le principe de l'intention de traiter et les analyses de toxicité ont inclus les patients ayant reçu au moins une dose de traitement. Après un suivi médian de 32 semaines, les principaux résultats sont présentés au tableau suivant.

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

Principaux résultats de l'étude de Verstovsek (mars 2012)

	Ruxolitinib (n = 155)	Placebo (n = 154)	RC (IC95 %)[a] ou RRI (IC95 %)[b] ou valeur p
Paramètre d'évaluation de l'efficacité			
Réduction d'au moins 35 % du volume de la rate à la semaine 24 par rapport au volume initial[c]	42 % (n = 155)	0,7 % (n = 153)	134,4 (18 à 1 004,9)[a] p < 0,001
Réduction d'au moins 50 % du score total de symptomatologie à la semaine 24 par rapport au score initial[c, d]	46 % (n = 149)	5 % (n = 152)	15,3 (6,9 à 33,7)[a] p < 0,001
Proportion de décès	7 %	9 %	0,67 (0,3 à 1,5)[b] p = 0,33
Proportion de décès après un suivi médian de 51 semaines	8 %	16 %	0,50 (0,25 à 0,98)[b] p = 0,04
Paramètre d'évaluation de l'innocuité[c]			
Arrêt de traitement lié à des effets indésirables	11 % (n = 155)	11 % (n = 151)	n.d.
Anémie (grades 3 et 4)	45 %	19 %	n.d.
Thrombocytopénie (grade 3 et 4)	13 %	1 %	n.d.

a Rapport de cotes (*odds ratio*) et intervalle de confiance à 95 %
b Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 %
c Pourcentage de patients
d Analyse effectuée à partir du questionnaire modifié *Myelofibrosis Symptom Assessment Form* (MFSAF) à 7 questions (échelle de 0 à 10)
n.d. Non disponible

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Elle inclut un nombre satisfaisant de sujets, la répartition aléatoire est adéquate, le double insu est respecté et peu de sujets sont perdus de vue durant le suivi. Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et ceux-ci sont généralement bien répartis entre les groupes. Une différence est observée au regard de l'âge des sujets dans chacun des groupes, mais il est peu probable que celle-ci influence les résultats. Les sujets correspondent aux patients québécois devant être traités. L'objectif principal est jugé pertinent compte tenu que la splénomégalie est la manifestation la plus importante de cette maladie. Le traitement comparateur choisi, le placebo, est adéquat dans un contexte de deuxième intention de traitement (environ 62 % des patients avaient reçu un traitement antérieur avec l'hydroxyurée) et en raison de l'absence de traitement standard reconnu à cette intention. Toutefois, aucune information n'est disponible concernant la proportion de sujets ayant eu des échecs antérieurs, notamment quant aux traitements reçus (autres que l'hydroxyurée) et les raisons d'arrêt, ni concernant la population non éligible aux divers traitements.

Les résultats de l'étude démontrent que le ruxolitinib entraîne une réduction rapide, importante et maintenue de la splénomégalie comparativement au placebo. En effet, parmi les sujets ayant eu une réduction d'au moins 35 % du volume de la rate avec le ruxolitinib par rapport au volume initial, cette réponse s'est maintenue pendant plus de 48 semaines chez 67 %. Il s'agit d'un bénéfice clinique significatif. Par ailleurs, l'usage du ruxolitinib permet de réduire d'au moins

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

50 % le score total de symptomatologie à la semaine 24 par rapport au score initial, chez 41 % plus de sujets que chez ceux recevant le placebo. Ces résultats sont jugés d'ampleur importante. Concernant le gain en survie globale, un bénéfice statistiquement significatif est observé après un suivi médian de 51 semaines. Cependant, l'ampleur du gain demeure incertaine compte tenu que la survie médiane n'a pas été atteinte et que 23 % des patients recevant le placebo ont reçu le ruxolitinib lors de la progression de la splénomégalie (*crossover*).

Des analyses de sous-groupes menées *a posteriori* montrent que le ruxolitinib réduit de façon semblable la splénomégalie et les symptômes associés à la myélofibrose, qu'elle soit primitive ou consécutive à une polycythémie vraie ou à une thrombocythémie essentielle, ainsi que chez les sujets qui présentent ou non une mutation JAK2 V617F.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents sont l'anémie et la trombocytopénie. Ils sont survenus majoritairement au cours des 8 à 12 premières semaines de traitement. La prise en charge de ces effets indésirables, notamment par une interruption temporaire du traitement, une réduction de dose ou des transfusions sanguines, permet d'en réduire la gravité. En ce qui a trait au pourcentage de sujets ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables, il est semblable entre les groupes.

Par ailleurs, les résultats obtenus aux questionnaires *Patient Global Impression of Change* (PGIC) et *Quality-of-life questionnaire* (QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC) montrent que le ruxolitinib a un effet bénéfique sur la capacité fonctionnelle des patients, sur leur perception de cette amélioration ainsi que sur la qualité de vie comparativement au placebo (Verstovsek mars 2012, appendice).

L'étude sans insu, multicentrique et à répartition aléatoire de Harrison vise à comparer l'efficacité et l'innocuité du ruxolitinib à celles des meilleurs traitements disponibles, choisis par les investigateurs, chez 219 adultes atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose consécutive à une polycythémie vraie ou à une thrombocythémie essentielle. Les patients inclus présentent une maladie de risque intermédiaire-2 ou de haut risque selon l'IPSS et ne sont pas éligibles à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Ils présentent une splénomégalie palpable, un indice fonctionnel selon l'ECOG inférieur ou égal à 3 et un décompte plaquettaire supérieur ou égal à 100×10^9/l. Les patients ont été stratifiés selon le score pronostic de l'IPSS lors du recrutement puis ont été assignés à recevoir le ruxolitinib ou la meilleure thérapie disponible selon un ratio 2:1. Le ruxolitinib était administré à raison d'une dose initiale de 15 mg ou de 20 mg deux fois par jour, selon le décompte plaquettaire. Par la suite, la dose pouvait être ajustée selon l'efficacité ou l'innocuité, conformément à un algorithme prédéterminé. À la progression de la maladie, les patients du groupe des meilleurs traitements disponibles avaient la possibilité de recevoir le ruxolitinib (*crossover*) dans une phase de prolongation. L'objectif principal était d'évaluer la proportion de patients présentant une réduction d'au moins 35 % du volume de la rate à la semaine 48 par rapport à son volume initial. Les analyses d'efficacité ont été réalisées selon le principe de l'intention de traiter et les analyses de toxicité ont inclus tous les patients ayant reçu au moins une dose de ruxolitinib ainsi que tous les patients du groupe des meilleurs traitements disponibles. Les principaux résultats sont présentés au tableau suivant.

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

Principaux résultats de l'étude de Harrison (2012)

	Ruxolitinib (n = 146)	Meilleurs traitements disponibles (n = 73)	RRI (IC95 %)[a] ou valeur p
Paramètre d'évaluation de l'efficacité			
Réduction d'au moins 35 % du volume de la rate à la semaine 24 par rapport au volume initial[b]	32 %	0 %	p < 0,001
Réduction d'au moins 35 % du volume de la rate à la semaine 48 par rapport au volume initial[b]	28 % (n = 144)	0 % (n = 72)	p < 0,001
Progression de la maladie à la semaine 48[b,c]	30 %	26 %	0,81 (0,47 à 1,39)
Survie sans leucémie[b]	n.d.	n.d.	0,65 (0,18 à 2,31)
Proportion de décès	4 %	5 %	0,7 (0,2 à 2,49)
Proportion de décès après un suivi médian de 61,1 semaines	8 %	5 %	1,01 (0,32 à 3,24)
Variation du score EORTC QLQ-C30[d]	+9	+3	n.d.
Variation du score total FACT-Lym[e]	+11	-0,9	n.d.
Paramètre d'évaluation de l'innocuité[b]			
Arrêt de traitement lié à des effets indésirables	8 %	5 %	n.d.
Interruption temporaire du traitement ou réduction de la dose de ruxolitinib	63 %	15 %	n.d.
Transfusion d'au moins un culot de globules rouges	51 %	38 %	n.d.

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 %
b Pourcentage de patients
c Définie par l'un des éléments suivants : une augmentation de plus de 25 % du volume de la rate par rapport au nadir, une splénectomie ou une irradiation splénique, une transformation en leucémie myéloïde aigüe et le décès
d Questionnaire de qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer exprimé sur une échelle à 100 points
e *Functional Assessment of Cancer Therapy Lymphoma Questionnaires* exprimé sur une échelle de 168 points
n.d. Non disponible

Cette étude est également de bonne qualité méthodologique, malgré un devis sans insu. Le double insu aurait été difficilement réalisable considérant la diversité des traitements et des voies d'administration utilisés dans le groupe des meilleurs traitements disponibles. La population étudiée représente bien celle qui serait traitée pour cette maladie au Québec. Le choix d'un ensemble de traitements comparateurs est jugé acceptable, car il existe plusieurs options de traitement utilisées en première intention et aucun traitement standard n'est actuellement reconnu. Dans ce groupe comparateur, la majorité des patients ont reçu un traitement (67 %), incluant principalement l'hydroxyurée (47 %) et les glucocorticoïdes (16 %). Ces traitements correspondent à ceux qui sont utilisés au Québec. L'absence de traitement chez 33 % des patients du groupe comparateur est jugée élevée et pourrait avoir influencé les

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

résultats en faveur du ruxolitinib. En pratique, de l'avis d'experts, une thérapie aurait été amorcée chez ces patients compte tenu de leur condition médicale. Quant à l'objectif principal, les membres du CSEMI-CEPO sont d'avis que le délai de 48 semaines est trop long pour évaluer la réponse au ruxolitinib; l'absence de réponse à 24 semaines devrait entraîner l'arrêt du traitement.

Les résultats démontrent que le ruxolitinib entraîne une réduction importante de la splénomégalie à 24 semaines et à 48 semaines comparativement à l'ensemble des divers traitements choisis par les investigateurs. Cette réponse est durable; 80 % des sujets présentent une réduction d'au moins 35 % du volume de la rate par rapport au volume initial après un suivi médian de 12 mois. Ce bénéfice est jugé cliniquement significatif. En ce qui concerne la survie sans progression et la survie globale, aucune différence entre les groupes n'est observée. Notons qu'aucune conclusion ferme ne peut être tirée sur la survie globale, puisque cette étude n'avait pas une puissance statistique suffisante pour détecter une différence sur ce paramètre et que 43 % des patients recevant les meilleurs traitements disponibles ont reçu le ruxolitinib lors de la progression de la maladie (*crossover*). Par ailleurs, les résultats d'analyses planifiées *a priori* montrent que le ruxolitinib a un effet sur la capacité fonctionnelle et la qualité de vie des patients, mais l'absence d'insu pourrait avoir affecté l'objectivité de ces données.

Au regard du profil d'effets indésirables, la diarrhée est fréquemment rapportée lors du traitement avec le ruxolitinib. Les risques d'œdème périphérique chez les sujets recevant ce produit sont moindres que chez ceux recevant les autres traitements disponibles. De plus, l'usage du ruxolitinib favorise la prise de poids comparativement aux autres options (moyenne de 4,43 kg contre 0,03 kg à la semaine 48), ce qui est bénéfique chez ces patients souvent atteints de cachexie. L'anémie et la thrombocytopénie sont les principaux effets indésirables sérieux rapportés. Leur prise en charge, notamment par une interruption temporaire du traitement, une réduction de dose ou des transfusions sanguines, permet d'en réduire la gravité. Ceux-ci ont rarement mené à l'arrêt du traitement.

Efficacité et innocuité du ruxolitinib à long terme

L'analyse de Verstovsek (juin 2012) a pour but, entres autres, d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du ruxolitinib à plus long terme (suivi médian de 32 mois) chez 107 adultes recrutés dans le cadre de l'étude de phase I/II (Verstovsek 2010). Les patients sont atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose consécutive à une polycythémie vraie ou à une thrombocythémie essentielle, présentent une maladie de risque intermédiaire ou de haut risque selon le système Lille, un indice fonctionnel selon l'ECOG inférieur ou égal à 2 et sont réfractaires ou intolérants aux diverses options de traitements disponibles. La validité des résultats présentés dans cette analyse est incertaine compte tenu du devis ouvert, de l'absence de répartition aléatoire et de groupe comparateur. Ainsi, aucune conclusion ne peut être tirée sur l'efficacité et l'innocuité du ruxolitinib à plus long terme.

En conclusion, les résultats des études COMFORT-I et COMFORT-II permettent de reconnaître les bénéfices du ruxolitinib. En effet, les résultats démontrent que le ruxolitinib entraîne une réduction importante, cliniquement significative et maintenue de la splénomégalie associée à la maladie comparativement au placebo et aux meilleurs traitements disponibles et ce, pour au moins 48 semaines chez la majorité des patients. L'ampleur du gain de survie globale associé au ruxolitinib demeure toutefois incertaine compte tenu de l'absence de données sur ce paramètre et de la proportion élevée de patients des groupes comparateurs qui

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

ont reçu le ruxolitinib lors de la progression de la splénomégalie. Le ruxolitinib entraîne des effets indésirables principalement d'ordre hématologique, mais ceux-ci sont facilement pris en charge pour en réduire la gravité. L'usage de ce produit permet d'améliorer la symptomatologie des patients, ce qui entraîne des bénéfices sur leur capacité fonctionnelle et leur qualité de vie.

En conséquence, les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le ruxolitinib satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la splénomégalie associée à la myélofibrose primitive, à la myélofibrose consécutive à une polycythémie vraie ou à une thrombocythémie essentielle chez les personnes qui ont une symptomalogie importante.

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

Le prix d'un comprimé de ruxolitinib, quelle que soit la teneur (5 mg, 15 mg ou 20 mg), est de 82,19 $. Le traitement est amorcé avec une dose d'attaque, soit 15 mg ou 20 mg, administrée deux fois par jour pendant quatre semaines, pour un coût de 4 603 $. Lorsque la posologie doit être réduite à 10 mg deux fois par jour ou augmentée à 25 mg deux fois par jour, le coût du traitement mensuel double (9 863$) par rapport à celui de la posologie initiale recommandée (4 931 $). Ces coûts sont supérieurs à ceux de l'hydroxyurée (92 $ à 122 $), du danazol (56 $ à 168 $) et de l'interféron alfa-2b (1 850 $).

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 ruxolitinib comparativement aux meilleurs traitements disponibles pour le traitement de la splénomégalie et des symptômes associés à la myélofibrose. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie selon cinq états de santé, soit : la réponse au traitement, l'absence de réponse au traitement, la transformation en leucémie, les complications de la splénomégalie et le décès;
- porte sur un horizon temporel représentant un horizon à vie pour la majorité des patients;
- s'appuie sur les résultats des études COMFORT-I et COMFORT-II et d'autres sources de données issues de la documentation scientifique, notamment de l'étude de Verstovsek (juin 2012);
- inclut les valeurs d'utilité obtenues de façon indirecte à partir des données de qualité de vie recueillies dans les études COMFORT-I et COMFORT-II après ajustement par les algorithmes de Rowen (2011) ou de McKenzie (2009);
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés les coûts en médicaments, ceux des procédures diagnostiques, les coûts de la prise en charge des effets indésirables et d'autres coûts pertinents. À ceux-ci s'ajoutent les coûts en perte de productivité lorsque la perspective sociétale est considérée.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 ruxolitinib comparativement aux meilleurs traitements disponibles pour le traitement de la splénomégalie et des symptômes associés à la myélofibrose

Fabricant			
	Année de vie différentielle moyenne par patient	**QALY différentiel moyen par patient**	**Coût différentiel total moyen par patient[a]**
Ruxolitinib	[redacted]	[redacted]	[redacted] $
Ratio coût-efficacité différentiel	[redacted] $/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	[redacted] $/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	Entre [redacted] $/QALY gagné et [redacted] $/QALY gagné (en faisant varier le coût des ressources par cycle pour les non-répondants)		
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			
Ruxolitinib	< 0,85	< 0,8	> 77 081 $
Ratio coût-efficacité différentiel	> 90 633 $/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	> 95 842 $/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	> 86 119 $/QALY gagné (en diminuant le coût des ressources par cycle pour les non-répondants) > 104 915 $/QALY gagné (en augmentant le coût des ressources par cycle pour les non-répondants)		
Probabilistes	La probabilité est de 0 % que le ratio soit inférieur à 50 000 $/QALY gagné et < 68 % qu'il soit inférieur à 100 000 $/QALY gagné.		
Autres ratios coût-efficacité différentiels	> 81 555 $ par réponse additionnelle définie par une réduction de la splénomégalie ≥ 35 % mesurée à 24 semaines > 189 294 $ par réponse additionnelle définie par une réduction de la splénomégalie ≥ 35 % mesurée à 48 semaines > 111 854 $ par réponse additionnelle définie par une réduction de la splénomégalie ≥ 35 % mesurée à 48 semaines chez les patients ayant présenté une réponse à 24 semaines[b]		

a Coûts additionnels moyens par patient engendrés par le ruxolitinib sur un horizon temporel à vie selon les coûts considérés dans la perspective sociétale

b Représente la somme du coût par réponse additionnelle à 24 semaines et de celui à 48 semaines chez les patients ayant présenté une réponse à 24 semaines.

L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés du modèle pharmacoéconomique susceptibles d'affecter à la hausse l'estimation des ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels, et sur la validité ou l'interprétation des résultats, notamment :

- la corrélation entre le pourcentage de réduction de la splénomégalie et le gain en survie globale;
- l'impact des coûts de traitement à la hausse en fonction des ajustements de doses;
- le risque de transformation en leucémie;
- le pourcentage de patients susceptibles de subir des pertes de productivité;
- l'horizon temporel retenu.

Premièrement, l'INESSS s'est interrogé sur la méthodologie utilisée pour l'estimation de la survie globale ainsi que sur le résultat généré par le modèle. Dans l'étude de Harrison (2012), la

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

médiane de survie globale n'est pas atteinte et un biais lié au *crossover* vient influencer négativement les résultats sur ce paramètre important. Aux fins de la modélisation, l'étude de Verstovsek (juin 2012) est utilisée pour établir la corrélation entre la réduction de la splénomégalie et l'effet sur la survie globale. Cette étude présente plusieurs limites et les résultats utilisés comme hypothèse dans le modèle ne sont pas jugés conservateurs. Ainsi, l'estimation d'un gain de survie de [redacted] mois sur la base des résultats de cette étude et de la modélisation est entachée d'une part d'incertitude. En prenant en compte l'incertitude liée à la corrélation entre la réduction de la splénomégalie et l'effet sur la survie, le ratio calculé par le fabricant pourrait être surestimé puisque les bénéfices réels sur la survie globale avec le ruxolitinib pourraient se révéler inférieurs.

Deuxièmement, le coût de traitement mensuel double lorsqu'il est nécessaire d'associer deux comprimés lors des augmentations de doses (25 mg deux fois par jour) ou des réductions de doses (10 mg deux fois par jour). Ainsi, si on considérait les proportions de patients qui ont bénéficié d'ajustements de doses dans les études, le coût moyen mensuel de traitement serait plus élevé.

Troisièmement, dans le modèle, le risque de transformation en leucémie chez les patients recevant les meilleurs traitements disponibles est considéré comme supérieur à celui des patients traités par le ruxolitinib. Les données disponibles ne permettent cependant pas de donner un avantage au ruxolitinib sur cet aspect.

Quatrièmement, quant à la perspective sociétale, les coûts en perte de productivité modélisés par le fabricant sont jugés surestimés. Une hypothèse plus conservatrice est retenue.

Cinquièmement, les résultats sont sensibles au choix de l'horizon temporel. Celui retenu par le fabricant dans le scénario de base est celui portant sur la vie entière pour la majorité des patients atteints par cette condition. Compte tenu de l'état physique des patients à ce stade de la maladie et de la sensibilité des résultats associés au choix de la durée de l'horizon temporel, des analyses de sensibilité sont appropriées. Un horizon temporel plus court, inférieur à 10 ans, mène à des ratios plus élevés.

En conséquence, le coût par année de vie gagnée ajustée pour la qualité du ruxolitinib en comparaison avec les meilleurs traitements disponibles est jugé trop élevé. Toutefois, lorsque seuls les répondants à la semaine 24 sont autorisés à poursuivre le traitement, il est plausible que le ratio soit plus favorable. Cet aspect n'a pas pu être modélisé pour l'estimation du ratio coût-utilité différentiel et demeure une source d'incertitude.

Par ailleurs, l'INESSS est d'avis que, dans le contexte d'une grande incertitude sur l'estimation de la survie globale en faveur du ruxolitinib, il est approprié de prendre en considération les ratios en coûts par réponse additionnelle définie par une réduction d'au moins 35 % de la splénomégalie. Ainsi, selon les estimations, il faudrait traiter quatre personnes (NNT = 3,57) en moyenne pendant 48 semaines avec le ruxolitinib, par rapport aux meilleurs traitements disponibles, pour obtenir une réponse supplémentaire. Par conséquent, le ratio coût-efficacité différentiel estimé est de 189 294 $ par réponse additionnelle. Quoique les bénéfices cliniques importants associés à la réduction de la splénomégalie soient reconnus, ce ratio est jugé élevé et le serait davantage en considérant les coûts supplémentaires associés aux ajustements de doses. Toutefois, dans la recherche d'une situation où le médicament présenterait un meilleur

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

rapport entre le coût et l'efficacité, il est pertinent d'objectiver la réponse à six mois. Ainsi, lorsque seuls les répondants sont autorisés à poursuivre le traitement, le nouveau ratio représentant la somme du coût par réponse additionnelle à 24 semaines et de celui à 48 semaines chez ceux ayant présenté une réponse à 24 semaines, est de 111 854 $ pour obtenir une réponse supplémentaire. Ce résultat est plus favorable que celui estimé initialement.

En conclusion, l'INESSS est d'avis que le ratio coût-utilité différentiel d'un traitement par le ruxolitinib est trop élevé. En effet, il est estimé à plus de 95 842 $/QALY gagné. Il pourrait être significativement plus élevé lorsqu'on considère l'incertitude sur les données de survie globale puisque le modèle repose sur l'estimation d'un gain de plus de [redacted] mois. D'ailleurs, l'estimation ne tient pas compte des ajustements de doses, qui peuvent doubler les coûts de traitement. Le choix de l'horizon temporel considéré exige de la prudence dans l'interprétation des résultats en lien avec la possibilité que le ratio soit plus élevé. Par ailleurs, le ratio coût-efficacité différentiel en coûts par réponse additionnelle définie par une réduction d'au moins 35 % de la splénomégalie à 48 semaines est aussi jugé élevé. Toutefois, lorsque seuls les répondants à 24 semaines sont autorisés à poursuivre le traitement, les ratios coût-efficacité deviennent plus favorables. Néanmoins, pour l'ensemble des raisons évoquées précédemment, le ruxolitinib ne représente pas une option de traitement efficiente et 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)

Les conséquences de l'inscription du ruxolitinib sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé sont partiellement prises en considération dans l'analyse des aspects économique et pharmacoéconomique. Le traitement de la splénomégalie associée à la myélofibrose par le ruxolitinib entraîne des conséquences qui ne peuvent être entièrement traduites par ces critères.

Actuellement, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est la seule thérapie, potentiellement curative, pour traiter la myélofibrose. Toutefois, elle est associée à une morbidité et à une mortalité importantes et plusieurs patients sont trop âgés pour y être éligibles. La présence du ruxolitinib dans l'arsenal thérapeutique permettrait à ces patients d'avoir une option de traitement additionnelle, bien qu'elle soit à visée palliative. Le ruxolitinib permet de modifier le cours naturel de cette maladie rare, à évolution lente. En effet, en plus de favoriser la réduction du volume de la rate des sujets, le ruxolitinib entraîne des bénéfices au regard des symptômes associés à la myélofibrose. Quant aux options thérapeutiques offertes actuellement, elles agissent principalement sur l'une ou l'autre de ces manifestations. Le traitement a également un effet significatif sur la qualité de vie des patients.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente un impact budgétaire pour le remboursement du ruxolitinib pour le traitement des patients atteints de myélofibrose avec une splénomégalie. L'analyse est basée sur des données épidémiologiques de la maladie ainsi que sur des hypothèses découlant des données des études cliniques, de l'opinion d'experts ainsi que d'autres sources de données pertinentes. Le fabricant estime différentes parts de marché selon le score IPSS des patients

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

recevant le ruxolitinib au cours des trois premières années suivant son inscription. Il a été supposé que la durée de traitement moyenne par patient serait de [redacted] jours pour le traitement par le ruxolitinib.

Impact budgétaire net de l'inscription de Jakavi[MC] à la *Liste de médicaments* pour le traitement des patients atteints d'une myélofibrose avec splénomégalie.

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant[a]	RAMQ	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, scénario le plus faible			[redacted] $
		Pour trois ans, scénario le plus élevé			[redacted] $
INESSS[b]	RAMQ	1 244 714 $	1 543 446 $	1 891 966 $	4 680 126 $

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

La majorité des hypothèses émises par le fabricant sont jugées réalistes. Toutefois, quelques hypothèses ont été modifiées par l'INESSS, notamment :

- aucune part de marché détenue par le ruxolitinib chez les patients présentant une maladie de bas risque ou de risque intermédiaire-1 selon l'IPSS;
- des parts de marché détenues par le ruxolitinib supérieures pour les patients présentant une maladie de risque intermédiaire-2 ou de haut risque selon l'IPSS.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 4,7 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription du ruxolitinib à la *Liste de médicaments*. L'impact budgétaire serait encore plus élevé si on considérait le coût lié aux ajustements de doses.

MÉDICAMENT ANTICANCÉREUX À CARACTÈRE JUGÉ PROMETTEUR

En septembre 2012, l'INESSS a publié un rapport intitulé *Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur – État des lieux et bilan du projet pilote* (INESSS 2012). De ce rapport émanent des pistes de solutions visant à améliorer l'accès aux médicaments anticancéreux pour les personnes atteintes de cancer en fin de vie, tout en garantissant que cet accès demeure équitable et raisonnable pour tous les patients et l'ensemble de la population. À l'occasion de ces travaux, l'INESSS a formulé plusieurs recommandations, dont l'une est la mise en place de mécanismes permettant d'assurer une introduction cohérente de l'innovation. Parmi ces mécanismes figurent les ententes de partage de risque, qui peuvent être de nature économique (entente de partage de risque financier) ou de nature clinique (développement de la preuve). Dans ce contexte, et aux fins de l'applicabilité du processus, l'INESSS a introduit la notion de médicament à caractère jugé prometteur. Celle-ci permet de déterminer les médicaments admissibles à une entente de partage de risque. Les caractéristiques permettant de reconnaître un médicament à caractère jugé prometteur sont les suivantes :

- peut apporter un bénéfice clinique significatif pour le patient par rapport aux options thérapeutiques existantes, soit un gain de santé important et un profil d'effets indésirables favorable;
- est indiqué pour une maladie pour laquelle il n'existe actuellement pas de traitement ou représente une amélioration cliniquement importante comparativement au traitement actuel;

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

- a un potentiel élevé d'améliorer le traitement d'une maladie pour laquelle le traitement actuel n'est pas satisfaisant;
- a un potentiel d'améliorer l'organisation ou l'efficience du système des soins de santé.

En conformité avec ces nouvelles orientations, les membres ont délibéré afin de déterminer si le médicament est à caractère jugé prometteur dans le but de se prononcer sur l'opportunité de recommander une inscription conditionnelle à une entente de partage de risque. Ils sont d'avis que le ruxolitinib peut apporter un bénéfice clinique significatif pour le patient par rapport aux options thérapeutiques existantes. En effet, il permet de réduire de façon rapide et significative la splénomégalie associée à la myélofibrose. Ainsi, le ruxolitinib a le potentiel d'améliorer le traitement de cette maladie. En conséquence, au regard des caractéristiques retenues pour reconnaître le caractère prometteur, les membres sont d'avis que le ruxolitinib est un médicament à caractère jugé prometteur. Ainsi, il peut être admissible à une entente de partage de risque.

RECOMMANDATION EN LIEN AVEC LES ORIENTATIONS SUR LES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- Le ruxolitinib entraîne une réduction importante et cliniquement significative de la splénomégalie associée à la myélofibrose primitive, à la myélofibrose consécutive à une polycythémie vraie ou à une thrombocythémie essentielle comparativement au placebo et aux meilleurs traitements disponibles, et ce, jusqu'à 48 semaines.
- L'effet sur la survie globale associé au ruxolitinib demeure incertain compte tenu de l'absence de données sur la survie médiane et de la proportion élevée de patients des groupes comparateurs qui ont reçu le ruxolitinib lors de la progression de la splénomégalie.
- Le ruxolitinib entraîne des effets indésirables principalement d'ordre hématologique, mais ceux-ci sont facilement pris en charge pour en réduire la gravité.
- L'usage du ruxolitinib permet d'améliorer la symptomatologie des patients, ce qui entraîne des bénéfices significatifs sur leur capacité fonctionnelle et leur qualité de vie.
- Le coût de traitement mensuel avec le ruxolitinib varie de 4 931 $ à 9 863 $, selon la posologie utilisée.
- Le rapport entre le coût et l'efficacité du ruxolitinib comparativement aux meilleurs traitements disponibles se situe au-dessus des valeurs jugées normalement acceptables, d'autant plus si on considère l'incertitude sur la survie globale, les variations de coûts liées aux ajustements de doses et l'horizon temporel. Toutefois, lorsque seuls les répondants à 24 semaines sont autorisés à poursuivre le traitement, les ratios coût-efficacité deviennent plus favorables. Néanmoins, seule une réduction du coût de traitement global permettrait de ramener le ratio coût-utilité à une valeur acceptable. Cet élément est nécessaire pour permettre de formuler une recommandation favorable à l'inscription du ruxolitinib.
- À défaut d'une réduction conséquente du prix du produit, l'ajout du ruxolitinib aux listes de médicaments entraînerait des dépenses supplémentaires de 4,7 M$ pour le budget de la RAMQ.
- Le ruxolitinib satisfait aux caractéristiques d'un médicament à caractère jugé prometteur telles que déterminées par l'INESSS, ce qui permet de le qualifier pour une entente de partage de risque.

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

Jakavi[MC] ne satisfait pas à l'ensemble des critères prévus à la loi pour l'inscription sur les listes de médicaments pour le traitement de la splénomégalie associée à la myélofibrose. Cependant, en tenant compte des orientations émergeant des travaux sur les médicaments anticancéreux, l'INESSS considère qu'il s'agit d'un médicament à caractère jugé prometteur.

L'INESSS recommande de ne pas inscrire Jakavi[MC] sur les listes de médicaments pour cette indication, à moins qu'une entente de partage de risque financier visant à réduire le coût de traitement afin d'atteindre un rapport entre le coût et l'efficacité acceptable à la lumière des éléments délibératifs mentionnés soit conclue. Cette mesure permettrait un accès qui est conforme aux valeurs d'équité (prise en charge des patients vulnérables), de justice (utilisation efficiente des ressources), ainsi que de transparence, de rigueur et d'excellence. Dans cette éventualité, l'indication reconnue serait la suivante :

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

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

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

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et coll.** JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med 2012;366(9):787-98.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux**. Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur : État des lieux et bilan du projet pilote. Septembre 2012. http://www.inesss.qc.ca/
- **McKenzie L, van der Pol M**. Mapping the EORTC QLQ C-30 onto the EQ 5D instrument: the potential to estimate QALYs without generic preference data. Value Health. 2009 Jan-Feb;12(1):167-71.
- **Rowen D, Brazier J, Young T, Gaugris S, et coll.** Deriving a preference-based measure for cancer using the EORTC QLQ-C30. Value Health. 2011 Jul-Aug;14(5):721-31.
- **Verstovsek S, Kantarjian H, Estrov Z, et coll**. Long term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib : survival advantage in comparison to matched historical controls. Blood June 2012; 9;120(6):1202-9.

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

- **Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, et coll.** Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. N Engl J Med. 2010;363(12):1117-27.
- **Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et coll.** A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med March 2012;366(9):799-807.

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

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

JEVTANA[MC] – Cancer de la prostate

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Jevtana
Dénomination commune : Cabazitaxel
Fabricant : SanofiAven
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 60 mg/1,5 ml

Avis de refus

Un processus formel de collaboration a été instauré entre le Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de la Direction québécoise de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux pour l'évaluation des médicaments anticancéreux. Ce processus prévoit d'abord le recours à une approche consensuelle entre les deux comités pour l'appréciation de la valeur thérapeutique du produit. Quant aux autres critères inscrits à la loi, les membres du CEPO ont été consultés notamment sur certaines hypothèses cliniques nécessaires à l'analyse pharmacoéconomique en vue d'une recommandation par le CSEMI. En définitive, il revient à l'INESSS de faire la recommandation au ministre relativement à l'inscription des médicaments aux listes de médicaments selon l'ensemble des critères prévus à la loi.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le cabazitaxel est une taxane semi-synthétique. Cet agent antinéoplasique agit en désorganisant le réseau des microtubules dans les cellules, entraînant l'inhibition de la mitose et de l'interphase des fonctions cellulaires. Il est indiqué « en association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (réfractaire à l'hormonothérapie) et déjà traité par un schéma à base de docetaxel ». Actuellement, l'abiratérone (Zytiga[MC]) est inscrit en médicament d'exception pour cette condition. De plus, des chimiothérapies à visée palliative sont offertes à ce stade de la maladie, notamment la mitoxantrone (versions génériques) ou le retraitement avec le docetaxel (Taxotere[MC]). Il s'agit de la deuxième évaluation du cabazitaxel par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Celle-ci est motivée par une baisse de prix.

BREF HISTORIQUE

Février 2012 Avis de refus

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation précédente, la valeur thérapeutique du cabazitaxel a été reconnue. L'évaluation a reposé principalement sur les résultats d'une étude ouverte de phase III de bonne qualité méthodologique (étude TROPIC, De Bono 2010) dont les résultats démontrent que le cabazitaxel prolonge la survie médiane globale de 2,4 mois comparativement à la mitoxantrone. Ce gain a été jugé d'une ampleur importante considérant que le régime de chimiothérapie à base de docetaxel administré en première intention procure un gain de survie

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 2 mois. Les résultats concernant les objectifs d'évaluation secondaires, tels la survie médiane sans progression et les pourcentages de réponse tumorale objective sont également en faveur du cabazitaxel. Le cabazitaxel possède un profil d'innocuité semblable à celui des taxanes; il entraîne d'importants effets indésirables de type hématologique chez un pourcentage élevé de patients. De plus, l'absence de données sur la qualité de vie est déplorée. Cependant, à la lumière de l'ensemble des éléments, les membres du CSEMI-CEPO ont été unanimement d'avis que le cabazitaxel satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration.

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

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

Le cabazitaxel s'administre par perfusion intraveineuse à la dose de 25 mg/m^2 de surface corporelle le premier jour de chaque cycle de 21 jours. À la suite d'une baisse de prix marginale, le coût de traitement par cycle est maintenant de [redacted] $ chez un patient avec une surface corporelle de 1,73 m^2. Ce coût est supérieur à celui de l'abiratérone (2 380 $) et à celui des chimiothérapies à visée palliative administrées à la suite d'un échec au docetaxel (70 $ à 728 $).

Du point de vue pharmacoéconomique, l'analyse non publiée qui avait été soumise par le fabricant lors de la précédente évaluation a été revue. Le seul changement apporté concerne la baisse de prix. L'analyse a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du cabazitaxel comparativement à la mitoxantrone. Les deux médicaments sont administrés, chacun en association avec la prednisone, en deuxième intention de traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et dont la maladie est en progression à la suite d'une première intention de traitement incluant le docetaxel.

Lors de l'évaluation précédente, l'INESSS s'était interrogé sur certains éléments clés de l'analyse susceptibles d'affecter l'estimation des ratios, soit :

- les données de survie globale générées par le modèle (le gain moyen de survie globale modélisé de 4,6 mois en faveur du cabazitaxel comparativement à la mitoxantrone contre un gain de 2,4 mois en médiane dans l'étude clinique est une source d'incertitude);
- les données d'utilité pour les états de survie sans ou avec progression de la maladie;
- les proportions et la prise en charge des effets indésirables de grade 3 ou 4;
- les pertes en médicament liées à l'usage du cabazitaxel.

Aucune nouvelle donnée ne porte sur les éléments clés identifiés précédemment. La baisse de prix soumise ne modifie pas les principaux résultats de l'évaluation pharmacoéconomique. Ainsi, comme lors de la précédente évaluation, lorsqu'on considère l'ensemble des autres éléments présentés et selon le scénario retenu par l'INESSS, le ratio coût-utilité est toujours estimé à plus de 180 000 $/QALY gagné. Il pourrait être encore plus élevé si on y intégrait l'hypothèse d'un gain de survie globale plus conservateur. Ainsi, le cabazitaxel ne représente pas une option de traitement efficiente et l'INESSS est toujours d'avis que, pour cette indication, il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Un autre médicament, l'abiratérone, est inscrit sur les listes de médicaments pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration ayant progressé à la suite d'un traitement avec le docetaxel. Il s'agit d'un inhibiteur oral de la biosynthèse androgénique qui prolonge la survie globale de 4,6 mois selon les résultats de l'étude pivot (De Bono 2011) et qui est bien toléré. Les membres sont d'avis que le cabazitaxel pourrait apporter un bénéfice clinique chez le patient qui ne peut recevoir un traitement avec l'abiratérone, soit en présence d'une hypersensibilité ou d'une intolérance importante à ce dernier, mais cette situation est rare.

Le cabazitaxel s'administre par voie intraveineuse contrairement à l'abiratérone. Par conséquent, son usage augmenterait le temps consacré aux déplacements et passé dans une clinique d'hémato-oncologie, deux éléments qui ont des répercussions pour les patients et leurs aidants. En outre, l'administration intraveineuse entraîne des désavantages pour le système de santé car elle augmente l'utilisation des ressources humaines et hospitalières. Cependant, il n'y a pas de différence lorsque comparé aux chimiothérapies qui s'administrent aussi par voie intraveineuse.

En conclusion, l'INESSS est d'avis que le cabazitaxel ne présente pas un bilan favorable en ce qui a trait à la santé de la population et aux autres composantes du système de santé comparativement à l'abiratérone. De plus, comme ce dernier, il n'est pas reconnu comme une option de traitement coût-efficace. Cependant, les délibérations concernant l'opportunité d'inscrire le médicament ont mené l'INESSS à se questionner sur le caractère prometteur du cabazitaxel.

MÉDICAMENT ANTICANCÉREUX À CARACTÈRE JUGÉ PROMETTEUR

En septembre 2012, l'INESSS a publié un rapport intitulé *Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur – État des lieux et bilan du projet pilote* (INESSS 2012). De ce rapport émanent des pistes de solutions visant à améliorer l'accès aux médicaments anticancéreux pour les personnes atteintes de cancer en fin de vie, tout en garantissant que cet accès demeure équitable et raisonnable pour tous les patients et l'ensemble de la population. À l'occasion de ces travaux, l'INESSS a formulé plusieurs recommandations, dont l'une est la mise en place de mécanismes permettant d'assurer une introduction cohérente de l'innovation. Parmi ces mécanismes figurent les ententes de partage de risque, qui peuvent être de nature économique (entente de partage de risque financier) ou de nature clinique (développement de la preuve). Dans ce contexte, et aux fins de l'applicabilité du processus, l'INESSS a introduit la notion de médicament à caractère jugé prometteur. Celle-ci permet de déterminer les médicaments admissibles à une entente de partage de risque. Les caractéristiques permettant de reconnaître un médicament à caractère jugé prometteur sont les suivantes :

- peut apporter un bénéfice clinique significatif pour le patient par rapport aux options thérapeutiques existantes, soit un gain de santé important et un profil d'effets indésirables favorable;

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

- est indiqué pour une maladie pour laquelle il n'existe actuellement pas de traitement ou représente une amélioration cliniquement importante comparativement au traitement actuel;
- a un potentiel élevé d'améliorer le traitement d'une maladie pour laquelle le traitement actuel n'est pas satisfaisant;
- a un potentiel d'améliorer l'organisation ou l'efficience du système des soins de santé.

En conformité avec ces nouvelles orientations, les membres ont délibéré afin de déterminer si le médicament est à caractère jugé prometteur dans le but de se prononcer sur l'opportunité de recommander une inscription conditionnelle à une entente de partage de risque. Ils sont d'avis que le cabazitaxel n'apporte pas un bénéfice clinique significatif pour le patient par rapport à l'abiratérone, une des options thérapeutiques existantes. De surcroît, son profil d'innocuité n'est pas jugé favorable, car il entraîne des effets indésirables de type hématologique chez un pourcentage élevé de patients. Le cabazitaxel n'a pas le potentiel d'améliorer l'organisation ou l'efficience du système des soins de santé. Au contraire, il s'administre par voie intraveineuse et nécessite l'utilisation des cliniques d'hémato-oncologie. Même s'il pouvait apporter un bénéfice clinique chez le patient qui ne peut recevoir un traitement avec l'abiratérone, soit en présence d'une hypersensibilité ou d'une intolérance importante au médicament, cette situation est rare. En conséquence, au regard des caractéristiques retenues pour reconnaître le caractère prometteur, l'INESSS est d'avis que le cabazitaxel n'est pas un médicament à caractère jugé prometteur. Ainsi, il ne peut être admissible à une entente de partage de risque.

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- Le cabazitaxel procure un gain de survie médiane globale de 2,4 mois par rapport à la mitoxantrone.
- Le cabazitaxel entraîne d'importants effets indésirables de type hématologique chez un pourcentage élevé de patients.
- Au moment de l'évaluation, il n'y a pas de données de qualité de vie publiées.
- À la dose de 25 mg/m^2 de surface corporelle le premier jour de chaque cycle de 21 jours, chez un patient avec une surface corporelle de 1,73 m^2, le coût de traitement par cycle demeure supérieur à celui de l'abiratérone et à celui des chimiothérapies à visée palliative administrées à la suite d'un échec au docetaxel.
- Le rapport entre le coût et l'efficacité du cabazitaxel comparativement à la mitoxantrone se situe au-dessus des valeurs jugées normalement acceptables, d'autant plus si on considère l'incertitude sur la survie globale modélisée.
- Comme le cabazitaxel s'administre par voie intraveineuse et donc, dans une clinique d'hémato-oncologie, son usage entraînerait des répercussions négatives pour les patients et pour le système de santé comparativement à l'administration de l'abiratérone, qui s'administre par voie orale.
- Le cabazitaxel ne satisfait pas aux caractéristiques d'un médicament à caractère jugé prometteur telles que déterminées par l'INESSS, ce qui ne permet pas de le qualifier pour une entente de partage de risque.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Jevtana[MC] sur la *Liste de médicaments - Établissements* pour le traitement du cancer de la prostate métastatique.

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

- **De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et coll.** Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011; 364(21):1995-2005.
- **De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et coll**. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010;376(9747):1147-54.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux**. Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur : État des lieux et bilan du projet pilote. Septembre 2012. http://www.inesss.qc.ca/

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

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

VECTIBIX[MC] – Cancer colorectal métastatique

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Vectibix
Dénomination commune : Panitumumab
Fabricant : Amgen
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 20 mg/ml (5 ml)

Avis de refus à défaut d'une entente de partage de risque financier

Un processus formel de collaboration a été instauré entre le Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de la Direction québécoise de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux pour l'évaluation des médicaments anticancéreux. Ce processus prévoit d'abord le recours à une approche consensuelle entre les deux comités pour l'appréciation de la valeur thérapeutique du produit. Quant aux autres critères inscrits à la loi, les membres du CEPO ont été consultés notamment sur certaines hypothèses cliniques nécessaires à l'analyse pharmacoéconomique en vue d'une recommandation par le CSEMI. En définitive, il revient à l'INESSS de faire la recommandation au ministre relativement à l'inscription des médicaments aux listes de médicaments selon l'ensemble des critères prévus à la loi.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le panitumumab est un anticorps monoclonal entièrement humanisé qui inhibe le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) exprimé par les cellules normales et cancéreuses. Santé Canada a émis un avis de conformité conditionnel pour Vectibix[MC]. Il est indiqué « en monothérapie chez les patients atteints d'un carcinome colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et comportant le gène *KRAS* (*Kirsten Rat Sarcoma*) non muté (type sauvage) après échec de chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan ». Actuellement, le cétuximab (Erbitux[MC]) est inscrit à la *Liste de médicaments – Établissements*, pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR, selon certaines conditions. Il s'agit d'une réévaluation de Vectibix[MC], utilisé en monothérapie, pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique en raison d'une baisse de prix soumise par le fabricant.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2008, décembre 2009 et septembre 2010	Avis de refus – Valeur thérapeutique
Février 2012	Avis de refus

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation précédente, la valeur thérapeutique du panitumumab, en monothérapie, pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique réfractaire à la

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

chimiothérapie à base d'oxaliplatine et d'irinotécan chez les personnes porteuses d'un gène *KRAS* non muté a été reconnue. L'évaluation a reposé principalement sur les données de l'étude de Van Cutsem (2007) et de l'analyse d'Amado (2008) dont les résultats démontrent que le panitumumab procure un gain statistiquement et cliniquement significatif de survie médiane sans progression de cinq semaines, comparativement aux meilleurs soins de soutien, chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique et porteurs d'un gène *KRAS* non muté. Concernant le gain en survie globale, aucune conclusion ferme n'a pu être tirée, puisque 76 % des patients recevant les meilleurs soins de soutien ont reçu le panitumumab lors de la progression de la maladie (*crossover*). Cependant, la corrélation établie entre la survie sans progression et la survie globale dans le contexte du cancer colorectal métastatique est reconnue. Ainsi, il est approprié de considérer qu'un gain de cinq semaines de survie médiane sans progression pourrait être associé à un gain de dix semaines de survie médiane globale. De plus, la mise en parallèle des résultats observés avec le panitumumab et le cétuximab (Jonker 2007, Karapetis 2008) laisse croire à une efficacité semblable des deux produits. En ce qui concerne l'innocuité, le panitumumab est généralement bien toléré. En effet, la prise en charge des effets indésirables, principalement d'ordre dermatologique, permet d'en réduire la gravité. De plus, l'usage du panitumumab est associé à une moins grande détérioration de la qualité de vie des sujets comparativement aux meilleurs soins de soutien.

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

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

Le prix d'une fiole de 5 ml de panitumumab, dosée à 20 mg/ml, est maintenant de [redacted] $, soit une diminution de [redacted] %. Le coût mensuel du traitement avec ce médicament, chez une personne présentant une surface corporelle de 1,73 mètre carré, est de [redacted] $. Ce coût est inférieur à celui du cétuximab ([redacted]).

Du point de vue pharmacoéconomique, lors de l'évaluation précédente, le panitumumab en comparaison avec les meilleurs soins de soutien n'a pas été reconnu comme une option de traitement efficiente pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique. L'analyse coût-utilité non publiée analysée était basée sur un modèle de décision analytique avec 4 niveaux de réponse différents et réalisé sur un horizon temporel de 12 mois. L'efficacité en temps de survie sans progression et de survie globale était estimée par différentes méthodes statistiques des résultats d'une analyse *a posteriori*.

Dans les travaux actuels, cette analyse est mise à jour afin de refléter la diminution du prix du médicament et d'incorporer quelques modifications comparativement à la version initiale. Parmi ces modifications, notons l'estimation d'un gain de survie médiane globale à [redacted] semaines selon l'hypothèse d'une corrélation établie entre la survie sans progression et la survie globale dans le contexte du cancer colorectal métastatique.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 panitumumab associé aux meilleurs soins de soutien comparativement à ces derniers pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique dans une perspective d'un ministère de la santé

Panitumumab contre les meilleurs soins de soutien	Fabricant				
	Différence des années de vie gagnées	**Différence des QALY gagnés**	**Différence des coûts totaux**	**Ratio coût-efficacité ($/année de vie gagnée)**	**Ratio coût-utilité ($/QALY gagné)**
SELON LES RÉSULTATS DE L'ANALYSE *A POSTERIORI* DES ESSAIS DE VAN CUTSEM ET D'AMADO					
	[redacted] ([redacted] semaines)	[redacted]	[redacted] $	[redacted]	[redacted]
SELON UNE MODÉLISATION					
Scénario de base	[redacted] ([redacted] semaines)	[redacted]	[redacted] $	[redacted]	[redacted]
Analyse de sensibilité déterministe	[redacted] ([redacted] semaines)	[redacted]	[redacted] $	[redacted]	[redacted]
Analyse de sensibilité probabiliste	La probabilité que le ratio du panitumumab comparativement aux meilleurs soins de soutien soit inférieur à : - 50 000 $/ année de vie gagnée est de [redacted] %; - 100 000 $/année de vie gagnée est de [redacted] %; - 50 000 $/QALY gagné est de [redacted] %; - 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] %.				

Panitumumab contre les meilleurs soins de soutien	INESSS	
	Ratio coût-efficacité ($/année de vie gagnée)	**Ratio coût-utilité ($/QALY gagné)**
Scénario de base	142 896	181 154
Analyse de sensibilité[a]	115 458 à 142 896	147 969 à 183 133

a Scénarios regroupant divers changements : coût d'administration et de suivi des effets indésirables, valeurs d'utilité

L'analyse pharmacoéconomique est jugée de bonne qualité méthodologique. La comparaison est en lien avec les études cliniques disponibles. La modélisation de la maladie, qui tient compte du temps avant et après la progression, semble bien refléter le contexte de ce type de cancer. Toutefois, certaines limites demeurent, telles que :

- Les valeurs d'utilité qui proviennent du questionnaire EQ-5D administré lors de l'essai de Van Cutsem (Siena 2007) pourraient ne pas représenter adéquatement les différents états de santé considérés.
- Les coûts correspondant au suivi des patients sont jugés sous-évalués.

Selon les hypothèses retenues et considérées comme réalistes, les ratios coût-utilité sont jugés élevés et traduisent une situation où le produit n'est pas efficient. De plus, l'INESSS est d'avis qu'une analyse réalisée dans une perspective sociétale qui tiendrait compte des coûts indirects pour les patients et leurs aidants naturels (déplacement, absentéisme, etc.) pourrait conduire à des coûts plus élevés, pour une même valeur d'efficacité. Ainsi, il est jugé que dans une perspective sociétale, les ratios pourraient être plus élevés que ceux obtenus dans la

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

perspective d'un ministère de la santé. En somme, l'INESSS juge que le panitumumab ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique lorsqu'il est comparé aux meilleurs soins de soutien.

Par ailleurs, cette comparaison est limitée par le fait que les meilleurs soins de soutien ne sont plus la seule option thérapeutique disponible pour cette indication. En effet, le cétuximab a été inscrit à la *Liste de médicaments – Établissements*, dans le cadre du projet pilote en oncologie, à la suite d'une recommandation d'inscription conditionnelle à ce qu'une entente de partage de risque financier soit conclue. Il devient le comparateur pharmacoéconomique le plus pertinent, car il reflète la pratique clinique actuelle au Québec. Toutefois, ce comparateur a été jugé non efficient par rapport aux meilleurs soins de soutien. Par ailleurs, l'absence de données sur l'ampleur de l'efficacité comparative de ces deux produits ainsi que l'estimation de la survie globale obtenue avec le panitumumab rendent impossible la réalisation d'une analyse coût-efficacité. Dans cette situation, il a été jugé pertinent d'effectuer une analyse coût-conséquences permettant de mettre en parallèle les bénéfices sur la santé de chacun des deux médicaments et les coûts de traitement qui découlent de leur usage.

Au regard des conséquences sur la santé de la population, une mise en parallèle des effets du panitumumab avec ceux du cétuximab est réalisée, malgré les limites que cela comporte. Ainsi, pour un traitement de troisième intention chez les personnes atteintes d'un cancer colorectal métastatique et porteuses d'un gène *KRAS* non muté, comparativement aux meilleurs soins de soutien, les principaux constats sont les suivants :

- un gain de survie médiane sans progression de 5 semaines est obtenu avec le panitumumab (Amado) comparativement à 7,8 semaines avec le cétuximab (Karapetis);
- une réduction du risque de progression de la maladie de 55 % (RRI de 0,45; IC95 % : 0,34 à 0,59) est obtenue avec le panitumumab comparativement à 60 % (RRI de 0,40; IC95 % : 0,30 à 0,54) avec le cétuximab;
- une incertitude sur le gain de survie médiane globale qui n'a pas pu être mesuré dans les essais cliniques avec le panitumumab comparativement à 4,7 mois avec le cétuximab;
- une réduction du risque de mortalité de 33 % (RRI de 0,67; IC95 % : 0,55 à 0,82) est obtenu avec le panitumumab comparativement à 45 % (RRI de 0,55; IC95 % : 0,41 à 0,74) avec le cétuximab;
- un faible pourcentage de réaction allergique lors des perfusions avec le panitumumab, un anticorps monoclonal entièrement humanisé, contrairement au cétuximab.

Par ailleurs, les répercussions monétaires du panitumumab sur les soins de santé peuvent être quantifiées par rapport à celles du cétuximab. La comparaison des coûts de traitement avec ces produits est réalisée en tenant compte de différents soins de santé, tels que les coûts en services professionnels, en fournitures médicales et en ressources hospitalières associées à la clinique d'hémato-oncologie. Pour un mois de thérapie, les constats sont les suivants :

- un coût en médicament moins élevé avec le panitumumab administré toutes les deux semaines ([redacted] $) comparativement à celui du cétuximab administré chaque semaine ([redacted]);
- un coût de préparation et d'administration moins élevé avec le panitumumab (251 $) comparativement à celui avec le cétuximab (910 $);
- un coût lié au suivi des effets indésirables et au monitorage nécessaire lors de l'administration qui est moins élevé d'environ 206 $ avec le panitumumab comparativement au cétuximab. Cette différence est expliquée en partie par le faible

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

pourcentage de réaction allergique observé lors des perfusions avec le panitumumab. Ainsi, un suivi post-perfusion n'est pas nécessairement requis avec ce médicament comparativement au cétuximab qui en exige un.

Ainsi, l'INESSS évalue que le coût d'un traitement mensuel avec le panitumumab est inférieur d'environ 2 000 $ à celui avec le cétuximab. Cette conclusion est semblable à celle du fabricant quoique de moindre ampleur.

Finalement, le panitumumab présente des bénéfices qui s'apparentent à ceux obtenus avec le cétuximab, à l'exception du gain de survie médiane globale qui demeure incertain, pour un coût du traitement plus faible par rapport au cétuximab. Ainsi, la revue des coûts et des conséquences pour la comparaison du panitumumab avec le cétuximab conduit à un constat que le bilan des conséquences est jugé neutre alors que le différentiel des coûts liés à l'usage du panitumumab est en sa faveur.

En somme, l'analyse coût-utilité permet de conclure que le panitumumab n'est pas jugé une option de traitement efficiente comparativement aux meilleurs soins de soutien. Dans le contexte où le cétuximab est une option de traitement utilisée, une revue des coûts du traitement et des conséquences de l'usage de ces deux produits est réalisée. Ainsi, considérant que le cétuximab n'a pas été jugé une option de traitement efficiente en troisième intention du cancer colorectal métastatique, le rapport entre le coût et l'efficacité du panitumumab n'est pas jugé acceptable. Seule une réduction du coût de traitement permettrait de ramener ce rapport à un niveau jugé acceptable. Cet élément est nécessaire pour permettre de formuler une recommandation favorable à son inscription. En conséquence, à la lumière de l'ensemble des éléments analysés, l'INESSS est d'avis que le panitumumab, comme le cétuximab, ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique chez les personnes porteuses d'un gène *KRAS* non muté.

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

Les conséquences de l'inscription du panitumumab sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé sont partiellement prises en considération dans l'analyse des aspects économique et pharmacoéconomique. Le traitement du cancer colorectal par le panitumumab entraîne des conséquences qui ne peuvent être entièrement traduites par ces critères.

Autres composantes du système de santé

L'usage du panitumumab en perfusion intraveineuse nécessite le recours à un plateau technique comparativement aux meilleurs soins de soutien qui ne le nécessitent pas.

Le panitumumab permet d'améliorer l'efficience du système des soins de santé puisqu'il s'administre toutes les deux semaines, contrairement au cétuximab qui s'administre chaque semaine. Ainsi, l'usage du panitumumab permet un gain substantiel du temps du personnel professionnel (pharmaciens, infirmières) et du personnel technique qui pourrait être redirigé vers d'autres services de santé. D'un point de vue sociétal, les pertes en temps pour le patient

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

afin de recevoir la médication pourraient être réduites de 50 % à 75 % de ce qui pourrait être observé avec l'usage du cétuximab.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire qui tient compte des prévisions réalisées lors de l'évaluation du cétuximab pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique chez les personnes porteuses du gène *KRAS* non muté. Il est prévu que les utilisateurs de panitumumab recevraient [redacted] perfusions alors que [redacted] perfusions seraient administrées pour le cétuximab. Les parts de marché du panitumumab sont estimées à [redacted] % la première année, [redacted] % la deuxième et [redacted] % la troisième après l'inscription. L'estimation de l'impact tient compte des pertes en médicaments.

Impact budgétaire net de l'inscription de Vectibix[MC] en médicament d'exception à la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique chez les patients présentant un gène *KRAS* non muté

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant[a]	Établissements	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans le plus faible			[redacted] $
		Pour trois ans le plus élevé			[redacted] $
INESSS[a]	Établissements	-1 516 920 $	-2 104 327 $	-2 398 921 $	-6 020 168 $
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans de -3 832 942 $ à -4 646 013 $			

a Selon un scénario tenant compte de l'inscription du cétuximab à la *Liste de médicaments – Établissements*

L'INESSS juge les hypothèses des prévisions présentées réalistes. Toutefois, des modifications ont été apportées à certaines hypothèses, soit :

- un nombre de personnes aptes à recevoir un inhibiteur de l'EGFR identique à celui qui avait été estimé lors de l'évaluation du cétuximab;
- une modification de la durée de traitement avec chaque produit;
- des parts de marché pour le panitumumab plus élevées que celles estimées par le fabricant.

Ainsi, l'INESSS estime qu'en présence des deux produits dans les établissements de santé, le recours au panitumumab pourrait entraîner des économies en médicaments d'environ 6 M$ pour les trois années suivant le début de son usage pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR selon des conditions reconnues.

En conclusion, l'INESSS est d'avis que le panitumumab présente un bilan avantageux en ce qui a trait à la santé de la population et aux autres composantes du système de santé comparativement au cétuximab. Toutefois, comme ce dernier, il n'est pas reconnu comme une option de traitement coût-efficace.

MÉDICAMENT ANTICANCÉREUX À CARACTÈRE JUGÉ PROMETTEUR

En septembre 2012, l'INESSS a publié un rapport intitulé *Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur – État des lieux et bilan du projet pilote* (INESSS 2012). De ce rapport émanent des pistes de solutions visant à améliorer l'accès aux médicaments anticancéreux pour les personnes atteintes de cancer en fin de vie, tout en garantissant que cet accès demeure équitable et raisonnable pour tous les patients et

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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'ensemble de la population. À l'occasion de ces travaux, l'INESSS a formulé plusieurs recommandations, dont l'une est la mise en place de mécanismes permettant d'assurer une introduction cohérente de l'innovation. Parmi ces mécanismes figurent les ententes de partage de risque, qui peuvent être de nature économique (entente de partage de risque financier) ou de nature clinique (développement de la preuve). Dans ce contexte, et aux fins de l'applicabilité du processus, l'INESSS a introduit la notion de médicament à caractère jugé prometteur. Celle-ci permet de déterminer les médicaments admissibles à une entente de partage de risque. Les caractéristiques permettant de reconnaître un médicament à caractère jugé prometteur sont les suivantes :

- peut apporter un bénéfice clinique significatif pour le patient par rapport aux options thérapeutiques existantes, soit un gain de santé important et un profil d'effets indésirables favorable;
- est indiqué pour une maladie pour laquelle il n'existe actuellement pas de traitement ou représente une amélioration cliniquement importante comparativement au traitement actuel;
- a un potentiel élevé d'améliorer le traitement d'une maladie pour laquelle le traitement actuel n'est pas satisfaisant;
- a un potentiel d'améliorer l'organisation ou l'efficience du système des soins de santé.

En conformité avec ces nouvelles orientations, les membres ont délibéré afin de déterminer si le médicament est à caractère jugé prometteur dans le but de se prononcer sur l'opportunité de recommander une inscription conditionnelle à une entente de partage de risque. Ils sont d'avis que le panitumumab a le potentiel d'améliorer l'organisation ou l'efficience du système des soins de santé, entres autres puisqu'il s'administre toutes les deux semaines plutôt qu'à chaque semaine comme le cétuximab. En conséquence, au regard de cette caractéristique déterminante, les membres sont d'avis que le panitumumab est un médicament à caractère jugé prometteur. Ainsi, il peut être admissible à une entente de partage de risque.

RECOMMANDATION EN LIEN AVEC LES ORIENTATIONS SUR LES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- Le panitumumab procure un gain statistiquement et cliniquement significatif de survie médiane sans progression de cinq semaines chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique et porteurs d'un gène *KRAS* non muté.
- Une corrélation est établie entre la survie sans progression et la survie globale dans le contexte du cancer colorectal métastatique.
- La mise en parallèle des résultats observés avec le panitumumab et le cétuximab laisse croire à une efficacité semblable des deux produits.
- Le panitumumab est généralement bien toléré et il est associé à une moins grande détérioration de la qualité de vie des sujets comparativement aux meilleurs soins de soutien.
- Le coût mensuel du traitement avec le panitumumab est inférieur à celui avec le cétuximab.
- Les meilleures données pharmacoéconomiques du panitumumab sont celles en comparaison avec les meilleurs soins de soutien, pour laquelle son efficience n'a pas pu être reconnue.
- Par ailleurs, considérant que le cétuximab n'a pas été jugé une option de traitement efficiente en troisième intention du cancer colorectal métastatique, le rapport entre le coût

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

et l'efficacité du panitumumab n'est pas jugé acceptable malgré que le différentiel des coûts liés à l'usage du panitumumab soit en sa faveur comparativement au cétuximab.

- Le panitumumab satisfait aux caractéristiques d'un médicament à caractère jugé prometteur telles que déterminées par l'INESSS, ce qui permet de le qualifier pour une entente de partage de risque.

Vectibix[MC] ne satisfait pas à l'ensemble des critères prévus à la loi pour l'inscription sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique. Cependant, en tenant compte des orientations émergeant des travaux sur les médicaments anticancéreux, l'INESSS considère qu'il s'agit d'un médicament à caractère jugé prometteur.

L'INESSS recommande de ne pas inscrire Vectibix[MC] sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour cette indication à moins qu'une entente de partage de risque financier visant à réduire le coût de traitement afin d'atteindre un rapport entre le coût et l'efficacité acceptable à la lumière des éléments délibératifs mentionnés soit conclue. Cette mesure permettrait un accès qui est conforme aux valeurs d'équité (prise en charge des patients vulnérables), de justice (utilisation efficiente des ressources), ainsi que de transparence, de rigueur et d'excellence. Dans cette éventualité, l'indication reconnue serait la suivante :

- en monothérapie, pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR chez les personnes :
  - présentant un gène *KRAS* non muté;
  - présentant un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2;
  - réfractaires aux chimiothérapies à base d'irinotécan et d'oxaliplatine et qui ont reçu un traitement par fluoropyrimidine;

  L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 3 mois.

  Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2. Les autorisations subséquentes sont pour des durées de 4 mois.

  La dose maximale pour le panitumumab est de 6 mg/kg aux 2 semaines.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Amado RG, Wolf M, Peeters M, et coll.** Wild-type *KRAS* is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26(10):1626-34.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux**. Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur : État des lieux et bilan du projet pilote. Septembre 2012. http://www.inesss.qc.ca/
- **Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis C, et coll.** Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med 2007;357(20):2040-8.
- **Karapetis C, Khambata-Ford S, Jonker D, et coll.** K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 2008;359(17):1757-65.

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

- **Siena S, Peeters M, Van Cutsem E et coll.** Association of progression free survival with patient reported outcomes and survival: results from a randomised phase 3 trial of panitumumab. Br J Cancer 2007;97:1469-74.
- **Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et coll.** Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2007;25(130:1658-64.

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

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

VOTRIENT[MC] – Sarcome des tissus mous métastatique

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Votrient
Dénomination commune : Pazopanib (chlorhydrate de)
Fabricant : GSK
Forme : Comprimé
Teneur : 200 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

Un processus formel de collaboration a été instauré entre le Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de la Direction québécoise de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux pour l'évaluation des médicaments anticancéreux. Ce processus prévoit d'abord le recours à une approche consensuelle entre les deux comités pour l'appréciation de la valeur thérapeutique du produit. Quant aux autres critères inscrits à la loi, les membres du CEPO sont consultés notamment sur certaines hypothèses cliniques nécessaires à l'analyse pharmacoéconomique en vue d'une recommandation par le CSEMI. En définitive, il revient à l'INESSS de faire la recommandation au ministre relativement à l'inscription des médicaments aux listes de médicaments selon l'ensemble des critères prévus à la loi.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le pazopanib est un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*vascular endothelial growth factor*; VEGF), du facteur de croissance dérivé des plaquettes (*platelet-derived growth factor*; PDGF) et de la protéine c-KIT, agissant ainsi sur l'angiogénèse et la prolifération des cellules tumorales. Le pazopanib, qui s'administre par voie orale, est actuellement inscrit en médicament d'exception pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal métastatique, selon certaines conditions. Il a reçu récemment l'indication « pour le traitement des adultes atteints de sous-types particuliers du sarcome des tissus mous (STM) de stade avancé qui ont déjà reçu une chimiothérapie pour une atteinte métastatique ou dont le cancer a progressé dans les 12 mois suivant le traitement adjuvant ou néoadjuvant. Dans le cadre de l'étude déterminante de phase III portant sur le sarcome des tissus mous, la maladie devait avoir progressé durant ou après un traitement à base d'anthracycline, ou le patient devait y être intolérant ». Il s'agit de la première évaluation de Votrient[MC] par l'INESSS pour cette indication.

La doxorubicine (Adriamycine PFS[MC] et version générique) administrée en monothérapie ou en association avec l'ifosfamide (Ifex[MC] et version générique) est le traitement standard de première intention. Actuellement, selon le sous-type histologique de sarcomes des tissus mous, diverses chimiothérapies à visée palliative peuvent être utilisées lors de la progression de la maladie dont la dacarbazine (version générique), l'épirubicine (Pharmorubicin PFS[MC] et versions génériques) ainsi que la gemcitabine (Gemzar[MC] et versions génériques) administrée en association avec le docetaxel (Taxotere[MC]). La trabectédine (Yondelis[MC]) est également utilisée, mais elle n'est pas inscrite à la *Liste de médicaments – Établissements*.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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, une étude de phase III (van der Graaf 2012) et une étude de phase II (Sleijfer 2009) sont celles retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de van der Graaf (PALETTE) est un essai à répartition aléatoire, multicentrique et réalisé à double insu qui compare l'efficacité et l'innocuité du pazopanib à celles d'un placebo. Elle a été réalisée chez 369 adultes atteints d'un sarcome des tissus mous métastatique, dont la maladie a progressé, selon les critères RECIST *(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)*, 6 mois avant le début de l'étude ou 12 mois après un traitement adjuvant. Les patients devaient avoir reçu au moins une chimiothérapie incluant une anthracycline et un maximum de quatre intentions de traitement systémique pour la maladie métastatique (incluant au maximum deux intentions de traitement d'association). Les patients présentent un indice fonctionnel selon l'échelle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) de 0 ou 1. Les patients atteints de certains sarcomes, notamment d'une tumeur stromale gastro-intestinale ou d'un liposarcome, ont été exclus. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 2:1 et par stratification selon l'état fonctionnel et le nombre d'intentions de traitement systémique reçues antérieurement. Le pazopanib est administré à raison de 800 mg une fois par jour. À la progression de la maladie, les patients du groupe placebo n'avaient pas la possibilité de recevoir le pazopanib. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, l'administration du pazopanib pouvait être interrompue temporairement ou la dose pouvait être ajustée selon un algorithme prédéterminé. À la fin du protocole, des traitements subséquents étaient administrés à la discrétion des patients et des investigateurs. L'objectif principal était d'évaluer la survie médiane sans progression. Celle-ci a été évaluée par les investigateurs et par un comité indépendant. Les analyses d'efficacité ont été réalisées selon le principe de l'intention de traiter et les analyses de toxicité ont inclus les patients ayant reçu au moins une dose de traitement. Les principaux résultats sont présentés au tableau suivant.

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

Principaux résultats de l'étude de van der Graaf (2012)

	Pazopanib (n = 246)	Placebo (n = 123)	RRI (IC95 %)[a] ou valeur p
Paramètre d'évaluation de l'efficacité			
Survie médiane sans progression[b]	4,6 mois	1,6 mois	0,31 (0,24 à 0,40) p < 0,0001
Survie médiane globale[c]	12,5 mois	10,7 mois	0,86 (0,67 à 1,11) p = 0,2514
Réponse tumorale objective[b,d]	6 %	0 %	n.d.
Maladie stable[b,e]	67 %	38 %	n.d.
Paramètre d'évaluation de l'innocuité			
Arrêt de traitement lié à des effets indésirables[e]	14 % (n = 239)	1 % (n = 123)	n.d.
Interruption du traitement lié à des effets indésirables[e]	49 %	9 %	n.d.
Réduction de dose liée à des effets indésirables[e]	39 %	4 %	n.d.

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 %
b Résultat d'évaluation par le comité indépendant
c Analyse finale (inclut un total de 280 décès)
d Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)
e Pourcentage de patients
n.d. Non disponible

Cette étude est de bonne qualité méthodologique :

- Elle inclut un nombre suffisant de sujets considérant qu'il s'agit d'un cancer rare.
- La répartition aléatoire est adéquate, le double-insu est respecté et peu de sujets sont perdus de vue durant le suivi.
- Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et ces derniers sont bien répartis entre les groupes, sauf en ce qui concerne le grade histologique. En effet, plus de patients de faible grade se retrouvent dans le groupe pazopanib (10 % contre 2 %) tandis que plus de patients de haut grade se retrouvent dans le groupe placebo (73% contre 65 %). Ce déséquilibre pourrait favoriser les résultats du pazopanib.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion à l'étude sont jugés nombreux et restrictifs, notamment en ce qui concerne l'état fonctionnel. Au Québec, les patients qui seraient éligibles à recevoir un traitement de deuxième intention seront habituellement en moins bon état général que les patients à l'étude. Il s'agit d'une limite à la validité externe des résultats de cette étude.
- Le traitement comparateur choisi, le placebo, est adéquat, car il n'existe pas de traitement standard reconnu pour le traitement des personnes dont la maladie a progressé malgré l'administration d'une anthracycline, seule ou en association avec l'ifosfamide, dans un contexte adjuvant ou métastatique.
- Par ailleurs, aucune information ne permet d'apprécier les bénéfices du pazopanib en fonction du nombre d'intentions de traitement systémique reçues antérieurement ni en fonction du grade histologique des tumeurs.

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

Les résultats de l'étude démontrent que le pazopanib augmente la survie médiane sans progression de 3 mois comparativement au placebo. Ce gain, quoique statistiquement significatif, est jugé cliniquement modeste. Cette réponse au traitement déterminée par les évaluateurs indépendants est semblable à celle observée par les investigateurs. Notons que les bénéfices observés sur la réponse objective et la stabilisation de la maladie sont en faveur du pazopanib.

En ce qui concerne la survie globale, bien qu'il n'y ait pas eu de *crossover*, aucune différence statistiquement significative n'est démontrée entre les groupes. Toutefois, ces résultats sont difficiles à interpréter, car ils sont influencés par les traitements reçus à la progression de la maladie (62 % des patients assignés au placebo ont reçu une chimiothérapie comparativement à 45 % de ceux recevant le pazopanib) et possiblement, par un manque de puissance statistique qui pourrait s'expliquer par une survie plus longue dans le groupe placebo que celle qui était attendue. Par ailleurs, aucune donnée ne permet d'établir une corrélation entre la survie sans progression et la survie globale dans le contexte des sarcomes des tissus mous métastatiques.

De plus, les résultats d'analyses en fonction des différents sous-types histologiques n'ont pas permis de cibler des patients qui bénéficieraient davantage du pazopanib. Notons que 43 % d'entre eux sont atteints de léiomyosarcomes, que 10 % ont des sarcomes synoviaux et que d'autres sous-types de sarcomes des tissus mous sont présents chez 47 % des sujets.

Au regard de l'innocuité, les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents sont la fatigue (13 %), l'hypertension (7 %), l'anorexie (6 %) et la diarrhée (5 %). Ceux-ci sont facilement pris en charge, notamment par des interruptions temporaires du traitement ou des réductions de doses, ce qui permet d'en réduire la gravité et la fréquence. De plus, la qualité de vie des sujets recevant le pazopanib n'est pas différente de celle des sujets recevant le placebo. Ce résultat demeure toutefois incertain puisque les données sont disponibles exclusivement pour une courte période de 12 semaines de traitement.

L'étude de Sleijfer est un essai ouvert de phase II, sans traitement comparateur, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du pazopanib chez 142 adultes atteints de différents sous-types histologiques de sarcomes des tissus mous, de grade intermédiaire ou avancé, incurables par chirurgie ou par radiothérapie. Les patients ne devaient pas être éligibles à une chimiothérapie et ne devaient pas avoir reçu plus de deux agents cytotoxiques pour traiter la maladie avancée. L'indice fonctionnel de ceux-ci, selon l'échelle de l'OMS, devait être de 0 ou 1. L'objectif principal était d'évaluer le pourcentage de sujets n'ayant pas de progression de la maladie à 12 semaines. L'essai a été arrêté prématurément chez les patients atteints de liposarcomes en raison d'un manque d'efficacité du pazopanib. Les principaux résultats sont les suivants :

- Une survie sans progression à 12 semaines a été observée chez 44 % des patients atteints de léiomyosarcomes, chez 49 % de ceux atteints de sarcomes synoviaux et chez 39 % de ceux atteints d'autres sous-types de sarcomes des tissus mous.
- Aucune réponse complète n'a été observée chez les patients et seulement neuf sujets ont obtenu une réponse partielle (7 %).
- Une interruption du traitement et une réduction de dose ont été requises chez 60 % et 23 % des patients respectivement, à cause des effets indésirables du pazopanib.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 provenant de cette étude, d'un niveau de preuve jugé inférieur à celui de l'étude PALETTE, ne permettent pas d'évaluer adéquatement l'efficacité du traitement. Les pourcentages de réponses obtenus avec le pazopanib sont faibles et les effets indésirables sont importants.

En conclusion, les résultats d'une étude de phase III de bonne qualité méthodologique, mais comportant certaines limites, démontrent que le pazopanib prolonge la survie médiane sans progression de 3 mois, comparativement au placebo, chez les personnes atteintes de sarcomes des tissus mous métastatiques ayant eu un échec avec un traitement standard de chimiothérapie à base d'anthracycline ou ayant progressé à la suite d'un traitement adjuvant ou néoadjuvant. L'ampleur de ce gain est jugée cliniquement modeste. Par ailleurs, les données ne permettent pas de conclure sur l'efficacité du pazopanib quant à la survie globale. De plus, il n'existe pas de corrélation établie entre la survie sans progression et la survie globale dans le contexte des sarcomes des tissus mous métastatiques. En ce qui concerne les effets indésirables, ils sont facilement pris en charge, ce qui permet d'en réduire la fréquence et la gravité. Toutefois, aucune amélioration de la qualité de vie n'est rapportée. Donc, pour l'ensemble de ces considérations, la majorité des membres du CSEMI-CEPO ne reconnaissent pas la valeur thérapeutique du pazopanib pour le traitement d'un sarcome des tissus mous métastatique.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Votrient[MC] sur les listes de médicaments pour le traitement d'un sarcome des tissus mous métastatique, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, et coll.** Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma : a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). J Clin Oncol. 2009;27(19):3126-32.
- **van der Graaf WT, Baly JY, Chawla SP, et coll.** Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE) : a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2012;379(9829):1879-86.

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

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

ZELBORAF[MC] – Mélanome avancé ou métastatique

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Zelboraf
Dénomination commune : Vémurafénib
Fabricant : Roche
Forme : Comprimé
Teneur : 240 mg

Modification d'une indication reconnue – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le vémurafénib, un inhibiteur sélectif de la kinase *Rapidly Accelerated Fibrosarcoma B* (BRAF) possédant une mutation V600, empêche l'activation de la voie MEK-ERK ayant comme conséquence l'inhibition de la prolifération cellulaire des cellules cancéreuses et stimulant l'apoptose. Il est indiqué « en monothérapie dans le traitement du mélanome non résécable ou métastatique à mutation BRAF V600 ». Il s'agit d'une réévaluation de Zelboraf[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) dans le but de procéder à la modification de l'indication reconnue pour le paiement.

BREF HISTORIQUE

Novembre 2012	Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception, conditionnel à une entente de partage de risque financier

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

La valeur thérapeutique du vémurafénib a été reconnue pour le traitement des patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique et présentant une mutation BRAF V600. Ce médicament est inscrit à la section des médicaments d'exception. Les conditions de paiement qui s'y rattachent stipulent, entre autres, que les autorisations sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 960 mg. Or, la reconnaissance de la valeur thérapeutique est basée sur les résultats de l'étude de Chapman (2011), étude dans laquelle le vémurafénib est administré à la dose de 960 mg deux fois par jour. L'indication reconnue devrait donc être modifiée afin que les autorisations soient données à raison d'une dose maximale journalière de 1 920 mg.

Du point du vue pharmacoéconomique, le changement proposé à l'indication reconnue de ce produit n'entraîne pas de modification aux conclusions de l'analyse réalisée antérieurement, car la dose de 960 mg deux fois par jour avait été prise en compte.

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

En ce qui concerne l'impact budgétaire, selon l'INESSS, la modification recommandée à l'indication reconnue du vémurafénib est en concordance avec les prévisions budgétaires réalisées lors de son évaluation.

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

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de modifier l'indication reconnue de Zelboraf[MC]. L'indication reconnue devient la suivante :

- en monothérapie pour le traitement de première intention d'un mélanome non résécable ou métastatique présentant une mutation BRAF V600, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

  L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 4 mois.

  Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie ou basée sur l'examen physique. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1. Les autorisations subséquentes sont pour des durées de 4 mois.

  Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de **1 920 mg**.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et coll.** Improved survival with vémurafénib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 2011; 364(26):2507-16.

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

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

6 ÉVALUATION DE CERTAINS PANSEMENTS

ADVAZORB[MC], ADVAZORB[MC] LITE, ADVAZORB[MC] SILFIX, ADVAZORB[MC] SILFIX LITE, ADVAZORB[MC] SILFLO ET ADVAZORB[MC] SILFLO LITE – Traitement des plaies

FÉVRIER 2013

Marques de commerce : Advazorb, Advazorb Lite, Advazorb Silfix, Advazorb Silfix Lite, Advazorb Silflo et Advazorb Silflo Lite
Dénomination commune : Pansement absorbant – mousse hydrophile seule ou en association et pansement absorbant bordé – mousse hydrophile seule ou en association
Fabricant : Lorenz
Formes : Pansement et pansement mince
Teneurs : Surface active de moins de 100 cm^2, de 100 cm^2 à 200 cm^2 ou de 201 cm^2 à 500 cm^2

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La gamme Advazorb[MC] se présente sous la forme de pansements absorbants en mousse hydrophile, minces ou réguliers, avec ou sans bordure adhésive et avec ou sans surface active adhésive en silicone. Leur usage serait recommandé pour le traitement des plaies graves, faiblement à modérément exsudatives. Il s'agit de la première évaluation des pansements de la gamme Advazorb[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

De l'avis d'experts, la gamme Advazorb[MC] s'apparente aux pansements absorbants composés de mousse hydrophile actuellement inscrits aux listes de médicaments. Cependant, parmi les publications soumises, aucune ne permet de comparer adéquatement l'efficacité de ces pansements à celle de comparateurs jugés pertinents, en ce qui a trait à la capacité d'absorption. L'INESSS juge essentiel d'avoir des données cliniques comparatives, d'un niveau de preuve adéquat, contre un pansement absorbant composé de mousse hydrophile inscrit aux listes de médicaments, et ce, pour les indications qui sont reconnues à cette dénomination commune.

Ainsi, l'INESSS est d'avis que les pansements de la gamme Advazorb[MC] ne satisfont pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des plaies faiblement à modérément exsudatives.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire les pansements de la gamme Advazorb[MC] sur les listes de médicaments, car ils ne satisfont pas au critère de la valeur thérapeutique.

Non bordés :

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

- Advazorb^{MC} (7,5 cm x 7,5 cm - 56 cm^2)
- Advazorb^{MC} (10 cm x 10 cm - 100 cm^2)
- Advazorb^{MC} (12,5 cm x 12 5 cm - 156 cm^2)
- Advazorb^{MC} (10 cm x 20 cm - 200 cm^2)
- Advazorb^{MC} (15 cm x 15 cm - 225 cm^2)
- Advazorb^{MC} (20 cm x 20 cm - 400 cm^2)

Non bordés, minces :

- Advazorb^{MC} Lite (7,5 cm x 7,5 cm - 56 cm^2)
- Advazorb^{MC} Lite (10 cm x 10 cm - 100 cm^2)
- Advazorb^{MC} Lite (12,5 cm x 12 5 cm - 156 cm^2)
- Advazorb^{MC} Lite (10 cm x 20 cm - 200 cm^2)
- Advazorb^{MC} Lite (15 cm x 15 cm - 225 cm^2)
- Advazorb^{MC} Lite (20 cm x 20 cm - 400 cm^2)

Non bordés, surface active adhésive en silicone :

- Advazorb^{MC} Silfix (7,5 cm x 7,5 cm - 56 cm^2)
- Advazorb^{MC} Silfix (10 cm x 10 cm - 100 cm^2)
- Advazorb^{MC} Silfix (12,5 cm x 12 5 cm - 156 cm^2)
- Advazorb^{MC} Silfix (10 cm x 20 cm - 200 cm^2)
- Advazorb^{MC} Silfix (15 cm x 15 cm - 225 cm^2)
- Advazorb^{MC} Silfix (20 cm x 20 cm - 400 cm^2)

Non bordés, minces, surface active adhésive en silicone :

- Advazorb^{MC} Silfix Lite (7,5 cm x 7,5 cm - 56 cm^2)
- Advazorb^{MC} Silfix Lite (10 cm x 10 cm - 100 cm^2)
- Advazorb^{MC} Silfix Lite (12,5 cm x 12 5 cm - 156 cm^2)
- Advazorb^{MC} Silfix Lite (10 cm x 20 cm - 200 cm^2)
- Advazorb^{MC} Silfix Lite (15 cm x 15 cm - 225 cm^2)
- Advazorb^{MC} Silfix Lite (20 cm x 20 cm - 400 cm^2)

Bordés, surface active adhésive en silicone :

- Advazorb^{MC} Silflo (7,5 cm x 7,5 cm - 20 cm^2)
- Advazorb^{MC} Silflo (10 cm x 10 cm - 49 cm^2)
- Advazorb^{MC} Silflo (12,5 cm x 12,5 cm - 90 cm^2)
- Advazorb^{MC} Silflo (10 cm x 20 cm – 119 cm^2)
- Advazorb^{MC} Silflo (15 cm x 15 cm - 144 cm^2)
- Advazorb^{MC} Silflo (10 cm x 30 cm – 189 cm^2)
- Advazorb^{MC} Silflo (20 cm x 20 cm – 256 cm^2)

Bordés, minces, surface active adhésive en silicone :

- Advazorb^{MC} Silflo Lite (7,5 cm x 7,5 cm - 20 cm^2)
- Advazorb^{MC} Silflo Lite (10 cm x 10 cm - 49 cm^2)
- Advazorb^{MC} Silflo Lite (12,5 cm x 12,5 cm - 90 cm^2)
- Advazorb^{MC} Silflo Lite (10 cm x 20 cm – 119 cm^2)
- Advazorb^{MC} Silflo Lite (15 cm x 15 cm - 144 cm^2)
- Advazorb^{MC} Silflo Lite (10 cm x 30 cm – 189 cm^2)
- Advazorb^{MC} Silflo Lite (20 cm x 20 cm – 256 cm^2)

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

- **Cook L.** Advazorb foam range : providing clinical performance and cost-effectiveness. Wounds UK 2011;7(3):68-72. [En ligne. Page consultée le 20 novembre 2012]: http://www.wounds-uk.com/pdf/content_10081.pdf
- **Edwards J.** Managing wound pain in patients with burns using soft silicone dressings. Wounds UK 2011;7(4):122-6. [En ligne. Page consultée le 20 novembre 2012]: http://www.wounds-uk.com/pdf/content_10195.pdf

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

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

AQUACEL[MC] FOAM – Traitement des plaies

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Aquacel foam
Dénominations communes : Pansement absorbant - fibres gélifiantes et pansement absorbant bordé - fibres gélifiantes
Fabricant : Convatec
Forme : Pansement
Teneurs : Surface active de moins de 100 cm^2, de 100 cm^2 à 200 cm^2, de 201 cm^2 à 500 cm^2 ou sacrum

Ajout à la liste du RGAM – Médicament d'exception et à la Liste – Établissements (Non adhésif, formats de 5 cm x 5 cm – 25cm^2, de 15 cm x 15 cm – 225 cm^2, de 15 cm x 20 cm – 300 cm^2 et de 20 cm x 20 cm – 400 cm^2 et adhésif, formats de 16,9 cm x 20 cm – 115 cm^2 (sacrum), de 17,5 cm x 17,5 cm – 182 cm^2, de 21 cm x 21 cm – 289 cm^2 et de 25 cm x 30 cm – 456 cm^2)

Avis de refus (Non adhésif, format de 10 cm x 10 cm – 100 cm^2 et adhésif, formats de 10 cm x 10 cm – 49 cm^2 et de 12,5 cm x 12,5 cm – 72 cm^2)

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Aquacel[MC] foam adhésif ou non adhésif sont des pansements, avec ou sans bordure, constitués principalement d'une interface de fibres gélifiantes en contact avec le lit de la plaie et d'une mousse absorbante hydrophile, au-dessus, qui absorbe le surplus d'exsudat. Leur usage serait recommandé pour le traitement des plaies modérément à largement exsudatives. Il s'agit de la première évaluation des pansements de la gamme Aquacel[MC] foam par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

De l'avis d'experts, il est fréquent d'utiliser un pansement absorbant à base de fibres gélifiantes combiné à un pansement absorbant en mousse pour le traitement des plaies modérément à largement exsudatives en clinique. Ainsi, l'association de ces deux matières absorbantes dans un seul pansement est jugée pertinente d'un point de vue clinique. Par ailleurs, puisque leur propriété principale réside dans la couche en contact avec le lit de la plaie, soit l'interface de fibres gélifiantes, leur classification sous les dénominations communes Pansement absorbant - fibres gélifiantes ou Pansement absorbant bordé - fibres gélifiantes est recommandée. Les pansements Versiva XC[MC] Non Adhésif et Versiva XC[MC] Adhésif, associant deux produits absorbants dont une interface de fibres gélifiantes en contact avec le lit de la plaie, sont actuellement inscrits sous ces dénominations communes aux listes de médicaments.

Aucune donnée clinique comparant les pansements de la gamme Aquacel[MC] foam à un pansement absorbant composé de fibres gélifiantes n'a été soumise. Cependant, puisque la valeur thérapeutique des pansements de la gamme Aquacel[MC] hydrofiber a déjà été reconnue et que l'efficacité des pansements de la gamme Aquacel[MC] foam est jugée semblable à celle de ces derniers, l'INESSS est d'avis que les pansements Aquacel[MC] foam adhésifs ou non adhésifs

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

satisfont également au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des plaies modérément à largement exsudatives, mais aucun bénéfice clinique additionnel ne leur est reconnu.

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

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée est évaluée. Elle compare le coût du traitement avec les pansements Aquacel[MC] foam non adhésifs ou adhésifs à celui de pansements mousses. Le choix de ces comparateurs n'est toutefois pas adéquat. De l'avis d'experts, il est recommandé que les pansements de la gamme Aquacel[MC] foam soient identifiés comme des pansements absorbants de fibres gélifiantes. Ainsi, des pansements de cette classe auraient dû être retenus comme comparateurs. Par conséquent, l'INESSS ne retient pas cette analyse.

L'évaluation économique d'un pansement d'une dénomination commune inscrite à la *Liste de médicaments,* pour lequel aucun bénéfice supplémentaire n'est considéré, est réalisée par comparaison de son coût par cm^2 de surface active avec la moyenne ou la médiane des coûts du groupe ayant la même teneur.

Pour les pansements Aquacel[MC] foam non adhésifs, les formats de 5 cm x 5 cm – 25 cm^2, de 15 cm x 15 cm - 225 cm^2, de 15 cm x 20 cm - 300 cm^2 et de 20 cm x 20 cm – 400 cm^2 ont été soumis à des prix par cm^2 de surface active inférieurs à la moyenne ou à la médiane des prix du groupe des pansements absorbants - fibres gélifiantes inscrits à la *Liste de médicaments* d'octobre 2012, et ce, en fonction de leurs teneurs respectives. Quant au format de 10 cm x 10 cm – 100 cm^2, le prix par cm^2 de surface active soumis est supérieur à la moyenne et à la médiane des prix de ce groupe.

Pour les pansements Aquacel[MC] foam adhésifs, les formats de 17,5 cm x 17,5 cm - 182 cm^2, 21 cm x 21 cm - 289 cm^2, de 25 cm x 30 cm - 456 cm^2 et de 16,9 cm x 20 cm - 115 cm^2 (sacrum) ont été soumis à des prix par cm^2 de surface active inférieurs à la moyenne et à la médiane des prix du groupe des pansements absorbants bordés - fibres gélifiantes inscrits à la *Liste de médicaments* d'octobre 2012, et ce, en fonction de leurs teneurs respectives. Quant aux formats de 10 cm x 10 cm - 49 cm^2 et de 12,5 cm x 12,5 cm - 72 cm^2, les prix par cm^2 de surface active soumis sont supérieurs à la moyenne et à la médiane des prix de ce groupe.

Par conséquent, l'INESSS est d'avis que tous les formats de pansements Aquacel[MC] foam non adhésifs et adhésifs satisfont au critère économique et pharmacoéconomique, à l'exception du pansement Aquacel[MC] foam non adhésif de format de 10 cm x 10 cm – 100 cm^2 et des pansements Aquacel[MC] foam adhésifs de formats de 10 cm x 10 cm – 49 cm^2 et de 12,5 cm x 12,5 cm – 72 cm^2.

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

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

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

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire le format de 10 cm x 10 cm - 100 cm^2 d'Aquacel^{MC} foam non adhésif et les formats de 10 cm x 10 cm - 49 cm^2 et de 12,5 cm x 12,5 cm - 72 cm^2 d'Aquacel^{MC} foam adhésifs sur les listes de médicaments.

Cependant, il recommande au ministre d'inscrire les quatre formats d'Aquacel^{MC} foam non adhésifs suivants à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* du régime général et à la *Liste de médicaments – Établissements*. Les indications reconnues seraient les mêmes que celles des pansements inscrits sous la dénomination commune suivante : Pansement absorbant – fibres gélifiantes.

- Aquacel^{MC} foam (5 cm x 5 cm - 25 cm^2)
- Aquacel^{MC} foam (15 cm x 15 cm - 225 cm^2)
- Aquacel^{MC} foam (15 cm x 20 cm - 300 cm^2)
- Aquacel^{MC} foam (20 cm x 20 cm - 400 cm^2)

De plus, il recommande au ministre d'inscrire les quatre formats d'Aquacel^{MC} foam adhésifs suivants à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* du régime général et sur la *Liste de médicaments – Établissements*. Les indications reconnues seraient les mêmes que celles des pansements inscrits sous la dénomination commune suivante : Pansement absorbant bordé – fibres gélifiantes.

- Aquacel^{MC} foam (16,9 cm x 20 cm - 115 cm^2), sacrum
- Aquacel^{MC} foam (17,5 cm x 17,5 cm - 182 cm^2)
- Aquacel^{MC} foam (21 cm x 21 cm - 289 cm^2)
- Aquacel^{MC} foam (25 cm x 30 cm - 456 cm^2)

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

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

BIATAIN SILICONE AG – Traitement des plaies

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Biatain Silicone Ag
Dénomination commune : Pansement antimicrobien bordé - argent
Fabricant : Coloplast
Forme : Pansement
Teneurs : Surface active de moins de 100 cm^2

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Biatain[MC] Silicone Ag est une gamme de pansements absorbants bordés, en mousse hydrophile imprégné d'argent avec un adhésif en silicone. Leur usage serait recommandé pour le traitement des plaies modérément exsudatives présentant une colonisation critique. Il s'agit de la première évaluation des pansements Biatain[MC] Silicone Ag par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Juin 2010 Inscription des pansements de la gamme Biatain[MC] Ag Adhesive

Octobre 2010 Inscription des pansements de la gamme Biatain[MC] Silicone

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Aucune étude publiée comparant l'efficacité des pansements Biatain[MC] Silicone Ag à celle des pansements Biatain[MC] Ag Adhesive ou d'autres pansements n'est disponible.

De l'avis d'experts, ce pansement antimicrobien en silicone est indiqué pour les plaies macérées et douloureuses. De plus, grâce à la composition de son adhésif, il permet de diminuer le risque d'allergie de contact.

Par ailleurs, les deux formats de pansements sont jugés pertinents, car ils sont semblables à ceux de pansements actuellement inscrits aux listes de médicaments sous cette dénomination commune.

En conséquence, puisque la valeur thérapeutique des pansements de la gamme Biatain[MC] Ag Adhesive a déjà été reconnue et que l'efficacité de Biatain[MC] Silicone Ag est jugée semblable à celle de ces derniers en ce qui a trait à l'activité antimicrobienne, à la capacité d'absorption et à l'adhésion, l'INESSS est d'avis que les pansements de la gamme Biatain[MC] Silicone Ag satisfont au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des personnes souffrant de brûlures graves ou de plaies chroniques graves avec colonisation critique, mais aucun bénéfice clinique additionnel n'est reconnu.

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

L'évaluation économique d'un pansement d'une dénomination commune inscrite à la *Liste de médicaments* est réalisée par comparaison de son coût par cm^2 de surface active avec la moyenne ou la médiane des coûts du groupe ayant la même teneur. Les prix par cm^2 de surface active soumis pour les pansements Biatain^MC Silicone Ag sont inférieurs à la moyenne et à la médiane des prix du groupe des pansements antimicrobiens à l'argent bordés en mousse hydrophile ayant une surface active inférieure à 100 cm^2, inscrits à la *Liste de médicaments* d'octobre 2012. Ainsi, l'INESSS reconnaît que les pansements Biatain^MC Silicone Ag 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)

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

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire les formats de 10 cm x 10 cm - 30 cm^2 et de 12,5 cm x 12,5 cm - 64 cm^2 de Biatain^MC Silicone Ag à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. Les indications reconnues seraient les mêmes que celles des pansements inscrits sous la dénomination commune suivante : Pansement antimicrobien bordé - argent.

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

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

ECLYPSE[MC], ECLYPSE ADHERENT[MC], ECLYPSE ADHERENT SACRAL[MC] ET ECLYPSE BOOT[MC] – Traitement des plaies

FÉVRIER 2013

Marques de commerce : Eclypse, Eclypse Adherent, Eclypse Adherent Sacral et Eclypse Boot
Dénomination commune : Pansement absorbant bordé – fibres gélifiantes
Fabricant : Lorenz
Forme : Pansement
Teneurs : Surface active de moins de 100 cm^2, de 100 cm^2 à 200 cm^2, de 201 cm^2 à 500 cm^2, de plus de 500 cm^2 ou sacrum

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La gamme de pansements Eclypse[MC] se présente sous la forme de pansements bordés, avec ou sans surface active adhésive en silicone. Ils renferment, intégrés dans un coussin de cellulose, des cristaux absorbants qui se gélifient au contact de l'exsudat. Leur usage serait recommandé pour le traitement des plaies modérément à largement exsudatives. Il s'agit de la première évaluation des pansements de la gamme Eclypse[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

De l'avis d'experts, la gamme de pansements Eclypse[MC] s'apparente aux pansements absorbants composés de fibres gélifiantes actuellement inscrits aux listes de médicaments. La présence d'une surface active adhésive en silicone, sur certains d'entre eux, permet de réduire les risques de traumatismes occasionnés au lit de la plaie ainsi qu'à la peau environnante. Cependant, parmi les publications soumises, aucune ne permet de comparer adéquatement l'efficacité de ces pansements à celle de comparateurs jugés pertinents, en ce qui a trait à la capacité d'absorption. L'INESSS juge essentiel d'avoir des données cliniques comparatives, d'un niveau de preuve adéquat, contre un pansement absorbant composé de fibres gélifiantes inscrit aux listes de médicaments, et ce, pour les indications qui sont reconnues à cette dénomination commune.

Ainsi, l'INESSS est d'avis que les pansements de la gamme Eclypse[MC] ne satisfont pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des plaies modérément à largement exsudatives.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire les pansements de la gamme Eclypse[MC] sur les listes de médicaments, car ils ne satisfont pas au critère de la valeur thérapeutique.

- Eclypse[MC] (10 cm x 10 cm - 49 cm^2)
- Eclypse[MC] (15 cm x 15 cm - 169 cm^2)
- Eclypse[MC] (20 cm x 30 cm - 451 cm^2)

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

- Eclypse[MC] (40 cm x 60 cm- 1 809 cm^2)
- Eclypse Boot[MC] (60 cm x 70 cm - 2 000 cm^2)
- Eclypse Adherent[MC] (10 cm x 10 cm - 48 cm^2)
- Eclypse Adherent[MC] (10 cm x 20 cm - 152 cm^2)
- Eclypse Adherent[MC] (15 cm x 15 cm - 166 cm^2)
- Eclypse Adherent[MC] (20 cm x 30 cm - 486 cm^2)
- Eclypse Adherent Sacral[MC] (17 cm x 19 cm - 110 cm^2)
- Eclypse Adherent Sacral[MC] (22 cm x 23 cm - 180 cm^2)

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Cook L.** Effect of super-absorbant dressings on compression sub-bandage pressure. British J Comm Nursing 2011;16(3):S38-43.

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

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

HYDROFERA BLUE[MC] – Traitement des plaies

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Hydrofera Blue
Dénomination commune : Non déterminée
Fabricant : Hollister
Forme : Pansement
Teneurs : Surface active de 100 cm^2 à 200 cm^2 ou de 201 cm^2 à 500 cm^2

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Hydrofera Blue[MC] est une gamme de pansements absorbants non bordés, composés d'une mousse de polyvinyl alcoolisé imprégnée de bleu de méthylène et de violet de gentiane, qui présentent des propriétés bactériostatiques. Ceux-ci présenteraient l'avantage d'être compatibles avec l'usage d'agents de débridement enzymatique, tels la collagénase ou la papaïne. Leur usage serait recommandé pour le traitement des plaies exsudatives avec ou sans colonisation critique. Il s'agit de la première évaluation des pansements Hydrofera Blue[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

De l'avis d'experts, le bleu de méthylène et le violet de gentiane sont des agents à faible activité bactériostatique. Parmi les publications soumises, aucune ne permet de comparer adéquatement l'efficacité de ces pansements à celle de comparateurs jugés pertinents, en ce qui a trait à l'activité antimicrobienne ou à la capacité d'absorption. L'INESSS juge essentiel d'avoir des données cliniques comparatives, d'un niveau de preuve adéquat, contre un pansement antimicrobien à l'iode ou à l'argent inscrit aux listes de médicaments, et ce, pour l'indication qui est reconnue à cette dénomination commune.

Ainsi, l'INESSS est d'avis que les pansements Hydrofera Blue[MC] ne satisfont pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des personnes souffrant de brûlures graves ou de plaies chroniques graves avec colonisation critique.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire les pansements de la gamme Hydrofera Blue[MC] sur les listes de médicaments, car ils ne satisfont pas au critère de la valeur thérapeutique.

- Hydrofera Blue[MC] (10 cm x 10 cm - 100 cm^2)
- Hydrofera Blue[MC] (15 cm x 15 cm - 225 cm^2)

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

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Shi L, Ermis R, Kiedaisch B, et coll.** The effect of various wound dressings on the activity of debriding enzymes. Adv Skin Wound Care 2010;23(10):456-62.

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

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

SILFLEX^{MC} – Traitement des plaies

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Silflex
Dénomination commune : Pansement interface – polyamide ou silicone
Fabricant : Lorenz
Formes : Pansement
Teneurs : Surface active de moins de 100 cm^2, de 100 cm^2 à 200 cm^2 ou de plus de 500 cm^2

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Silflex^{MC} est une gamme de pansements interfaces non adhésifs, constitués d'une mèche de polyester recouverte de silicone. Le silicone présente l'avantage de réduire la douleur et les traumatismes lors des changements de pansements sur une peau macérée ou fragilisée. L'usage des pansements interface est reconnu pour faciliter le traitement des personnes souffrant de brûlures graves très douloureuses. Il s'agit de la première évaluation des pansements Silflex^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

De l'avis d'experts, les pansements interfaces permettent de réduire les risques de saignement et la douleur lors des changements de pansements. Cependant, parmi les publications soumises, aucune ne permet de comparer adéquatement l'efficacité des pansements Silflex^{MC} à celle de comparateurs jugés pertinents, en ce qui a trait à la réduction de la douleur lors des changements de pansements. L'INESSS juge essentiel d'avoir des données cliniques comparatives, d'un niveau de preuve adéquat, contre un pansement interface inscrit aux listes de médicaments, et ce, pour l'indication qui est reconnue à cette dénomination commune.

Ainsi, l'INESSS est d'avis que les pansements Silflex^{MC} ne satisfont pas au critère de la valeur thérapeutique pour faciliter le traitement des personnes souffrant de brûlures graves très douloureuses.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire les pansements de la gamme Silflex^{MC} sur les listes de médicaments, car ils ne satisfont pas au critère de la valeur thérapeutique.

- Silflex^{MC} (5 cm x 7 cm - 35 cm^2)
- Silflex^{MC} (8 cm x 10 cm - 80 cm^2)
- Silflex^{MC} (12 cm x 15 cm - 180 cm^2)
- Silflex^{MC} (20 cm x 30 cm - 600 cm^2)
- Silflex^{MC} (35 cm x 60 cm - 2 100 cm^2)

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

- **Edwards J.** The use of Silflex in burn wound management. Br J Community Nurs. 2009:14(9):S32-6.
- **Timmons J, Gray D, Russell F.** Silflex soft silicone wound contact dressing. Wounds UK 2009:5(2):56-61. [En ligne. Page consultée le 20 novembre 2012]: http://www.woundsinternational.com/pdf/content_8834.pdf

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

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

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

BIAXIN[MC] – Traitement des infections légères ou modérées

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Biaxin
Dénomination commune : Clarithromycine
Fabricant : Abbott
Forme : Suspension orale
Teneurs : 125 mg/5 ml et 250 mg/5 ml

Application de la méthode du prix le plus bas

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La clarithromycine est un antibiotique macrolide indiqué pour le traitement des infections des voies respiratoires supérieures et inférieures, des infections sans complication de la peau et des annexes cutanées et des infections mycobactériennes causées par des souches sensibles. Elle est actuellement inscrite à la section régulière des listes sous forme de comprimé et de suspension orale à diverses teneurs. Il s'agit d'une évaluation de l'application de la méthode du prix le plus bas (PPB) à la dénomination commune clarithromycine en suspension orale par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), à la suite d'une contestation de la part du fabricant.

BREF HISTORIQUE

Janvier 1996	Ajout aux listes : Biaxin[MC], Co., 250 mg et 500 mg et Susp. Orale, 125 mg/5 ml
Octobre 2002	Ajout aux listes : Biaxin[MC], Susp. Orale, 250 mg/5 ml et Biaxin XL[MC], Co. L.A., 500 mg
Février 2008	Ajout aux listes : versions génériques de clarithromycine, Co. 250 mg et 500 mg
Février 2009	Application de la méthode du prix le plus bas (PPB) clarithromycine, Co. et Co. L.A.

VOLET ADMINISTRATIF

La méthode du PPB s'applique actuellement aux comprimés et aux comprimés à longue action. Comme la dénomination commune clarithromycine est inscrite à la *Liste de médicaments* du régime général depuis plus de 15 ans et que l'inscription d'une version générique est anticipée lors de la mise à jour des listes de février 2013, la méthode du PPB est susceptible d'être appliquée à la dénomination commune clarithromycine sous forme de suspension orale. L'INESSS a donc procédé à l'évaluation des données soumises par le fabricant pour déterminer s'il est justifié d'ajouter la clarithromycine en suspension orale à l'annexe VII de la *Liste de médicaments*. Cette annexe regroupe les médicaments pour lesquels la méthode du PPB ne s'applique pas pour des raisons thérapeutiques ou autres.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 clarithromycine en suspension orale à des teneurs de 125 mg/5 ml et de 250 mg/5 ml a déjà été reconnue par l'INESSS. Dans sa demande de contestation, le fabricant fait valoir que l'efficacité de son produit provient en partie de son goût amélioré qui favorise l'adhésion au traitement. Il souligne qu'une mauvaise adhésion à un traitement antibiotique entraine un risque d'échec thérapeutique, de prescription d'un second antibiotique et d'émergence de résistance.

Par ailleurs, le fabricant a soumis une étude non publiée détaillant l'utilisation des formulations pédiatriques d'antibiotiques chez des patients âgés de moins de 20 ans à partir des statistiques de facturation de la RAMQ. L'INESSS ne retient pas cette étude puisqu'elle ne permet pas de comparer le niveau d'adhésion au traitement ni le goût de Biaxin^MC^ comparativement à ceux d'une version générique de clarithromycine.

L'INESSS est d'avis qu'aucune donnée ne démontre que l'adhésion au traitement est moindre avec une version générique en raison d'une variation de goût. Par ailleurs, l'INESSS juge qu'il n'y a actuellement aucune autre donnée justifiant, pour des motifs thérapeutiques ou autres, l'ajout de la clarithromycine en suspension orale à l'annexe VII de la *Liste de médicaments*. En cas de situation exceptionnelle justifiant l'usage exclusif de Biaxin^MC^, le prescripteur peut indiquer qu'il ne faut pas substituer le médicament afin que celui-ci soit entièrement remboursé.

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

Le coût de traitement avec Biaxin^MC^ en suspension orale chez un enfant de 25 kg, pour une période de 7 à 14 jours, est de 30,09 $ à 57,89 $. Pour la même période, le coût de traitement avec la version générique est de 18,05 $ à 34,73 $. Toutefois, advenant l'application de la méthode du PPB à la clarithromycine en suspension orale, le coût de traitement avec Biaxin^MC^ serait également de 18,05 $ à 34,73 $.

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

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant estime que l'impact budgétaire associé à l'application de la méthode du PPB aux suspensions orales de clarithromycine serait minime. Pour sa part, l'INESSS estime que l'inscription d'une version générique de clarithromycine en suspension orale à la *Liste de médicaments* du régime général et l'application de la méthode du PPB permettraient d'engendrer des économies pour la première année de plus de 600 000 $ au budget de la RAMQ.

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur l'élément suivant :

- Il n'y a pas de motif thérapeutique justifiant l'ajout de la clarithromycine en suspension orale à l'annexe VII de la *Liste de médicaments* du régime général afin de l'exclure de l'application de la méthode du PPB.

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

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'appliquer la méthode du PPB aux suspensions orales (125 mg/5 ml et 250 mg/5 ml) de Biaxin[MC] inscrites à la *Liste de médicaments* du régime général.

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

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

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation
ABBOTT	Biaxin	clarithromycine	Susp. Orale	125 mg/5mL	Refus de l'exemption de l'application de la méthode du prix le plus bas
ABBOTT	Biaxin	clarithromycine	Susp. Orale	250 mg/5mL	Refus de l'exemption de l'application de la méthode du prix le plus bas
ABBOTT	FreeStyle Precision	réactif quantitatif du glucose dans le sang	Bandelette		Ajout à la Liste du RGAM
ABBOTT	FreeStyle Precision (Cétone)	réactif quantitatif des cétones dans le sang	Bandelette		Ajout à la Liste du RGAM
ALLERGAN	Botox	toxine botulinique de type A	Pd. Inj. I.M.	100 UI	Sous étude
ALLERGAN	Botox	toxine botulinique de type A	Pd. Inj. I.M.	200 UI	Sous étude
ALLERGAN	Botox	toxine botulinique de type A	Pd. Inj. I.M.	50 UI	Sous étude
AMGEN	Vectibix	panitumumab	Sol. Perf. I.V.	20 mg/mL (5 mL)	Avis de refus à défaut d'une entente de partage de risque financier
B.M.S.	Eliquis	apixaban	Co.	2.5 mg	Avis de refus
BIOGEN	Fampyra	fampridine	Co. L.A.	10 mg	Avis de refus - Valeur thérapeutique
BIOMARIN	Kuvan	saproptérine	Co.	100 mg	Sous étude
COLOPLAST	Biatain Silicone Ag (10 cm x 10 cm - 30 cm²)	pansement antimicrobien bordé - argent	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
COLOPLAST	Biatain Silicone Ag (12,5 cm x 12,5 cm - 64 cm²)	pansement antimicrobien bordé - argent	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
CONVATEC	Aquacel foam (16,9 cm x 20 cm-115 cm²)	pansement absorbant bordé - fibres gélifiantes	Pans.	Sacrum	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste Établissements
CONVATEC	Aquacel foam (10 cm x 10 cm - 49 cm²)	pansement absorbant bordé - fibres gélifiantes	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis de refus
CONVATEC	Aquacel foam (21 cm x 21cm - 289 cm²)	pansement absorbant bordé - fibres gélifiantes	Pans.	201cm² à 500 cm² (surface active)	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste Établissements
CONVATEC	Aquacel foam (25 cm x 30 cm - 450 cm²)	pansement absorbant bordé - fibres gélifiantes	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste Établissements
CONVATEC	Aquacel foam (12.5 cm x 12.5 cm -78 cm²)	pansement absorbant bordé - fibres gélifiantes	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis de refus
CONVATEC	Aquacel foam (17.5 cm x 17.5 cm-182 cm²)	pansement absorbant bordé - fibres gélifiantes	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste Établissements
CONVATEC	Aquacel foam (10 cm x 10 cm-100cm²)	pansement absorbant - fibres gélifiantes	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis de refus
CONVATEC	Aquacel foam (20 cm x 20 cm-400cm²)	pansement absorbant - fibres gélifiantes	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste Établissements
CONVATEC	Aquacel foam (5 cm x 5 cm-25 cm²)	pansement absorbant - fibres gélifiantes	Pans.	Moins de 100 cm² (suface active)	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste Établissements
CONVATEC	Aquacel foam (15 cm x 20 cm-300 cm²)	pansement absorbant - fibres gélifiantes	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste Établissements
CONVATEC	Aquacel foam (15 cm x 15 cm-225cm²)	pansement absorbant - fibres gélifiantes	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste Établissements
EISAI	Aloxi	palonosétron (chlorhydrate de)	Sol. Inj. I.V.	0.05 mg/mL	Avis de refus
FERRING	Decapeptyl	triptoréline (acétate de)	Sol. Inj. S.C. (ser.)	0.1 mg/mL (1mL)	Avis de refus
GSK	Votrient	pazopanib (chlorhydrate de)	Co.	200 mg	Avis de refus - Valeur thérapeutique
HOLLISTER	Hydrofera Blue (10 cm x 10 cm - 100 cm²)	pansement antimicrobien - polyvinyl alcoolisé	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
HOLLISTER	Hydrofera Blue (15 cm x 15 cm - 225 cm²)	pansement antimicrobien - polyvinyl alcoolisé	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
HOSPIRA	Precedex	dexmédétomidine (chlorhydrate de)	Sol. Inj. I.V.	100 mcg/mL (2mL)	Avis de refus
JANSSEN	Remicade	infliximab (colite ulcéreuse)	Pd. Perf. I.V.	100 mg	Avis de refus
LILLY	Cymbalta	duloxétine (chlorhydrate de)	Caps. L.A.	30 mg	Ajout d'une indication reconnue par l'INESSS - Médicament d'exception
LILLY	Cymbalta	duloxétine (chlorhydrate de)	Caps. L.A.	60 mg	Ajout d'une indication reconnue par l'INESSS - Médicament d'exception
LORENZ	Advazorb (10 cm x 20 cm - 200 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb (10 cm x 10 cm - 100 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb (12.5 cm x 12.5 cm - 156 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb (15 cm x 15 cm - 225 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb (20 cm x 20 cm - 400 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb (7.5 cm x 7.5 cm - 56 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb Lite (10 cm x 10 cm - 100 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb Lite (10 cm x 20 cm - 200 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb Lite (12.5 cm x 12.5 cm - 156 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation
LORENZ	Advazorb Lite (15 cm x 15 cm - 225 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb Lite (20 cm x 20 cm - 400 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb Lite (7.5 cm x 7.5 cm - 56 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb Silfix (10 cm x 10 cm - 100 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	100 cm² a 200 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb Silfix (10 cm x 20 cm - 200 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb Silfix (12.5 cm x 12.5 cm - 156 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb Silfix (15 cm x 15 cm - 225 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb Silfix (7.5 cm x 7.5 cm - 56 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb Silfix Lite (10 cm x 10 cm - 100 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans. mince	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb Silfix Lite (10 cm x 20 cm - 200 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans. mince	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb Silfix Lite (12.5 cm x 12.5 cm - 156 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans. mince	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb Silfix Lite (15 cm x 15 cm - 225 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans. mince	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb Silfix Lite (20 cm x 20 cm - 400 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans. mince	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb Silfix Lite (7,5 cm x 7.5 cm - 56 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans. mince	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb Silflo (10 cm x 10 cm - 49 cm²)	pansement absorbant bordé - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb Silflo (10 cm x 20 cm - 119 cm²)	pansement absorbant bordé - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface acitve)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb Silflo (10 cm x 30 cm - 189 cm²)	pansement absorbant bordé - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface acitve)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb Silflo (12.5 cm x 12.5 cm - 90 cm²)	pansement absorbant bordé - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb Silflo (15 cm x 15 cm - 144 cm²)	pansement absorbant bordé - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb Silflo (20 cm x 20 cm - 256 cm²)	pansement absorbant bordé - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb Silflo (7.5 cm x 7.5 cm - 20 cm²)	pansement absorbant bordé - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb Silflo Lite (10 cm x 10 cm - 49 cm²)	pansement absorbant bordé - mousse hydrophile seule ou en association	Pans. mince	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb Silflo Lite (10 cm x 20 cm - 119 cm²)	pansement absorbant bordé - mousse hydrophile seule ou en association	Pans. mince	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb Silflo Lite (10 cm x 30 cm - 189 cm²)	pansement absorbant bordé - mousse hydrophile seule ou en association	Pans. mince	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb Silflo Lite (12.5 cm x 12.5 cm - 90 cm²)	pansement absorbant bordé - mousse hydrophile seule ou en association	Pans. mince	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb Silflo Lite (15 cm x 15 cm - 144 cm²)	pansement absorbant bordé - mousse hydrophile seule ou en association	Pans. mince	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb Silflo Lite (20 cm x 20 cm - 256 cm²)	pansement absorbant bordé - mousse hydrophile seule ou en association	Pans. mince	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Advazorb Silflo Lite (7.5 cm x 7.5 cm - 20 cm²)	pansement absorbant bordé - mousse hydrophile seule ou en association	Pans. mince	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Eclypse (10 cm x 10 cm - 49 cm²)	pansement absorbant bordé - fibres gélifiantes	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Eclypse (15 cm x 15 cm - 169 cm²)	pansement absorbant bordé - fibres gélifiantes	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Eclypse (20 cm x 30 cm - 451 cm²)	pansement absorbant bordé - fibres gélifiantes	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Eclypse (40 cm x 60 cm - 1809 cm²)	pansement absorbant bordé - fibres gélifiantes	Pans.	Plus de 500 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Eclypse Adherent (10 cm x 10 cm - 48 cm²)	pansement absorbant bordé - fibres gélifiantes	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Eclypse Adherent (10 cm x 20 cm - 152 cm²)	pansement absorbant bordé - fibres gélifiantes	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Eclypse Adherent (15 cm x 15 cm - 166 cm²)	pansement absorbant bordé - fibres gélifiantes	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Eclypse Adherent (20 cm x 30 cm - 486 cm²)	pansement absorbant bordé - fibres gélifiantes	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Eclypse Adherent Sacral (17 cm x 19 cm - 110 cm²)	pansement absorbant bordé - fibres gélifiantes	Pans.	Sacrum	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Eclypse Adherent Sacral (22 cm x 23 cm - 180 cm²)	pansement absorbant bordé - fibres gélifiantes	Pans.	Sacrum	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Eclypse Boot (60 cm x 70 cm - 2000 cm²)	pansement absorbant bordé - fibres gélifiantes	Pans.	Plus de 500 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Silflex (12 cm x 15 cm - 180 cm²)	pansement interface - silicone ou polyamide	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Silflex (20 cm x 30 cm - 600 cm²)	pansement interface - silicone ou polyamide	Pans.	Plus de 500 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Silflex (35 cm x 60 cm - 2100 cm²)	pansement interface - silicone ou polyamide	Pans.	Plus de 500 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Silflex (5 cm x 7 cm - 35 cm²)	pansement interface - silicone ou polyamide	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LORENZ	Silflex (8 cm x 10 cm - 80 cm²)	pansement interface - silicone ou polyamide	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LUNDBECK	Saphris	asénapine	Co. S-Ling.	10 mg	Avis de refus
LUNDBECK	Saphris	asénapine	Co. S-Ling.	5 mg	Avis de refus
MEDISURE	Medi+Sure	réactif quantitatif du glucose dans le sang	Bandelette		Ajout à la Liste du RGAM
NOVARTIS	Afinitor	évérolimus	Co.	10 mg	Modification d'une indication reconnue – Médicament d'exception
NOVARTIS	Jakavi	ruxolitinib (phosphate de)	Co.	15 mg	Avis de refus à défaut d'une entente de partage de risque financier
NOVARTIS	Jakavi	ruxolitinib (phosphate de)	Co.	20 mg	Avis de refus à défaut d'une entente de partage de risque financier
NOVARTIS	Jakavi	ruxolitinib (phosphate de)	Co.	5 mg	Avis de refus à défaut d'une entente de partage de risque financier
NOVARTIS	Lucentis	ranibizumab - OBVR	Sol. Inj.	10 mg/mL (0.23 ml)	Maintien d'une décision antérieure - Ajout d'une indication - Avis de refus
NOVARTIS	Lucentis	ranibizumab - OVCR	Sol. Inj.	10 mg/mL (0.23 ml)	Modification d'une indication reconnue par l'INESSS - Médicament d'exception
NOVARTIS	Onbrez Breezhaler	indacatérol (maléate d')	Pd. pour Inh. (App.)	75 mcg/caps.	Ajout aux listes de médicaments

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation
OPTIMER	Dificid	fidaxomicine	Co.	200 mg	Avis de refus
PALADIN	Oralair	extrait allergénique de pollen de graminées	Co. S-Ling.	100 IR	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
PALADIN	Oralair	extrait allergénique de pollen de graminées	Co. S-Ling.	300 IR	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
PFIZER	Fragmin	daltéparine sodique	Sol. Inj.	2500 UI/mL (4 mL)	Ajout aux listes de médicaments
PFIZER	Inlyta	axitinib	Co.	1 mg	Avis de refus à défaut d'un dévelop. preuve et d'une entente de partage de risque financier
PFIZER	Inlyta	axitinib	Co.	5 mg	Avis de refus à défaut d'un dévelop. preuve et d'une entente de partage de risque financier
PFIZER	Toviaz	fésotérodine (fumarate de)	Co. L.A.	4 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
PFIZER	Toviaz	fésotérodine (fumarate de)	Co. L.A.	8 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
PFIZER	Zyvoxam	linézolide	Co.	600 mg	Ajout d'une indication reconnue par l'INESSS à la Liste du RGAM - Médicament d'exception
ROCHE	Nutropin AQ NuSpin	somatotrophine	Stylo	5 mg/mL (2mL)	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
ROCHE	Zelboraf	vémurafénib	Co.	240 mg	Modification d'une indication reconnue – Médicament d'exception
SANOFIAVEN	Jevtana	cabazitaxel	Sol. Perf. I.V.	60 mg/1.5 mL	Avis de refus
SERONO	Rebif	interféron bêta-1A	Sol. Inj.	Toutes les teneurs	Sous-étude
SUNOVION	Latuda	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	120 mg	Avis de refus - Valeur thérapeutique
SUNOVION	Latuda	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	40 mg	Avis de refus - Valeur thérapeutique
SUNOVION	Latuda	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	80 mg	Avis de refus - Valeur thérapeutique
SUPERNA	Quadramet	samarium Sm-153 lexidronam	Sol. Inj. I.V.	50 +/- 5mCi/mL (3 mL)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
WARNER	Actonel DR	risédronate sodique	Co. Ent.	35 mg	Avis de refus