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

de juin 2011

Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
2 mai 2011

Juin 2011

TABLE DES MATIÈRES

1 STATISTIQUES SUR LES TRAVAUX EFFECTUÉS 3

2 SECTION RÉGULIÈRE DE LA LISTE 6

2.1 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS 6

- *D-CAL^mc – Supplément de calcium et de vitamine D 6*
- *Dexilant^mc – Œsophagite érosive – Reflux gastro-œsophagien 8*
- *Firmagon^mc – Cancer de la prostate 12*
- *Silkis^mc – Psoriasis en plaques 16*
- *Vagifem 10^mc – Atrophie vaginale 18*

3 MÉDICAMENTS D'EXCEPTION 21

3.1 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS D'EXCEPTION 21

- *Botox^mc – Spasticité 21*
- *Diamicron MR^mc – Diabète de type 2 ..... 23*
- *Invega^mc Sustenna^mc – Schizophrénie 26*
- *Kuvan^mc – Phénylcétonurie 33*
- *Pregnyl^mc – Procréation assistée 40*
- *Pregnyl^mc – Infertilité masculine 42*
- *Renvela^mc – Hyperphosphorémie lors d'insuffisance rénale chronique 47*
- *Saizen^mc – Hormone de croissance 51*
- *Thalomid^mc – Myélome multiple 53*
- *Uloric^mc – Hyperuricémie en présence de goutte 62*
- *Vimpat – Épilepsie 67*

3.2 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVELLES INDICATIONS RECONNUES POUR DES MÉDICAMENTS D'EXCEPTION DÉJÀ INSCRITS 74

- *Rituxan^mc – Leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) 74*

4 AVIS DE REFUS 80

4.1 RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS – VALEUR THÉRAPEUTIQUE 80

- *Calcium et Magnésium Citrate avec Vitamine D^mc – Supplément de calcium, de magnésium et de vitamine D 80*
- *Celsentri^mc – Infection par le VIH – Traitement de première intention 82*
- *Daxas^mc – Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) 86*
- *Pregnyl^mc – Cryptorchidie 90*
- *Restasis^mc – Sécheresse oculaire 92*
- *Senna S^mc – Constipation 96*
- *VPRIV^mc – Maladie de Gaucher de type 1 ..... 98*

4.2 RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS – ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE 101

- *Accu-Chek Mobile^mc – Mesure de la glycémie 101*
- *Jurnista^mc – Douleur 103*
- *Osmolite 1.5 cal^mc – Formule nutritive 108*
- *Valcyte^mc – Infection à cytomégalovirus (CMV) 110*

5 RÉÉVALUATION DE CERTAINS MÉDICAMENTS 115

5.1 DÉCISIONS ANTÉRIEURES MAINTENUES 115

- *Avastin^mc – Glioblastome multiforme 115*
- *BuTrans – Douleur 118*
- *Lantus^mc et Levemir^mc – Diabète de type 1 et de type 2 ..... 121*
- *Multaq^mc – Fibrillation auriculaire (FA) 127*
- *Soliris^mc – Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) 131*

6 RÉÉVALUATION DE CERTAINS PANSEMENTS 138

- *Pansements bactério-adsorbants – Traitement des plaies 138*
- *Décisions relatives aux demandes d'ajout de formats pour des pansements déjà inscrits et aux demandes pour des pansements appartenant à une classe déjà inscrite 142*

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 transitoire de l'inscription. La valeur thérapeutique doit d'abord être reconnue. Par la suite, sont appréciés et évalués les aspects suivants :

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

Conseil d'administration de l'INESSS

Président :	Monsieur Maurice Charlebois Administrateur de sociétés
Membres :	Madame Gertrude Bourdon, Directrice générale, Centre hospitalier universitaire de Québec
	Docteur James Brophy, M.D., M. Eng., FRCPC, F.A.C.C., Ph. D., Cardiologue, Centre universitaire de santé McGill, et professeur d'épidémiologie, Université McGill
	Madame Sylvie Dupras, 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., C.S.P.Q., FRCP, médecin gériatre et spécialiste en santé communautaire, Université Laval et professeur titulaire au département de médecine sociale et préventive
	Docteur Juan Roberto Iglesias, M.D., M. Sc., président-directeur général, INESSS
	Monsieur Carl Lacharité, Ph. D., professeur – Département de psychologie, Université du Québec à Trois-Rivières
	Madame Patricia Lefebvre, B. Pharm., M. Sc., FCSHP, Pharmacienne, Directrice, Centre université de santé McGill, sécurité des patients et performance
	Madame Louise Nadeau, Ph. D., professeure titulaire – Département de psychologie, Université de Montréal
	Madame Angèle St-Jacques, M. Sc. Inc., infirmière, Directrice des regroupements clientèles, Centre hospitalier universitaire de Montréal
	Docteur Maryse Turcotte, M.D., Directrice des services professionnels, CSSS Alphonse-Desjardins (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 transitoire de l'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, codirecteur, Secteur Évaluation et Éthique, Centre de pédagogie appliquée aux sciences de la santé, Université de Montréal
Membres :	Docteur Mathieu Bernier, M.D., B. Pharm., FRCPC, C.S.P.Q., cardiologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec
	Docteur Michel Cauchon, M.D., F.C.M.F., omnipraticien, Unité de médecine familiale Maizarets, CSSS de Québec-Nord
	Monsieur Martin Darveau, B. Pharm., M. Sc. (pratique pharm.), M. Sc. (sciences pharm.), pharmacien, Hôtel-Dieu de Lévis
	Monsieur Marc Desmarais, B. Sc. Pharm., D.P.H., M. Sc., pharmacien, ex-président du Conseil du médicament
	Monsieur Jean Lachaîne, B. Pharm., Ph. D., pharmacien, pharmacoéconomiste, Université de Montréal
	Docteur Richard G. Lalonde, M.D., FRCPC, C.S.P.Q., interniste-infectiologue, Institut thoracique de Montréal
	Madame Carole Marcotte, B. Pharm., pharmacienne, directrice de la Direction scientifique de l'inscription, INESSS
	Docteur Jacques Morin, M.D., M. Sc., FRCPC, gériatre, Hôpital de l'Enfant-Jésus
	Monsieur Marc Parent, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., BCPS, pharmacien d'établissement, Hôpital Saint-François d'Assise (CHUQ)
	Docteure Danielle Pilon, M.D., FRCPC, M. Sc., interniste, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, professeure agrégée, Faculté de médecine, Université de Sherbrooke
	Monsieur Stéphane Roux, B. Pharm., M. Sc., pharmacien, Hôpital Saint-Luc (CHUM)
Invités	Monsieur Bernard Keating, B. Th., M.A., Ph. D., Université Laval
	Madame Jeannine Tellier-Cormier, professeure en soins infirmiers à la retraite

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).

Spécialités des autres experts consultés dans le cadre des travaux de la mise à jour des listes dont l'entrée en vigueur est prévue le 1er juin 2011 :

Anesthésiologie, biostatistique, cardiologie, dermatologie, génétique, gynécologie, hématologie, hémato-oncologie, infectiologie, médecine familiale, néphrologie, neurologie, nutrition, pharmacie, pneumologie, psychiatrie, oncologie médicale, ophtalmologie, rhumatologie, soins infirmiers, stomothérapie, 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 1er juin 2011, 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

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	Juin 2011			
	RÉGIME GÉNÉRAL		ÉTABLISSEMENTS	
Recommandations quant à l'inscription				
Nouveaux produits / nouvelles indications	Nombre	Répartition	Nombre	Répartition
Recommandation d'inscription	131	67,5%	130	66,0 %
Section régulière	93	47,9%	104	52,8 %
Médicament d'exception	38	19,6%	25	12,7 %
Ajout indication (RGAM) / critère reconnu (Établ)	0	0,0%	1	0,5 %
Recommandation de refus	34	17,5%	33	16,8 %
Valeur thérapeutique	25	12,9%	26	13,2 %
Aspects économique et pharmacoéconomique	9	4,6%	7	3,6 %
Autre*	0	0,0%	0	0,0 %
Demande retirée par le fabricant	4	2,1%	4	2,0 %
Dossiers dont l'étude demeurait en cours **	20	10,3%	25	12,7 %
Sous-total	189	97,4 %	192	97,5 %
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)				
Acceptées	0	0,0%	0	0,0%
Refusées	2	1,0%	2	1,0%
Recommandation de retrait	0	0,0%	0	0,0%
Maintien du statut	3	1,5%	3	1,5%
Sous-total	5	2,6 %	5	2,5 %
TOTAL	194	100,0 %	197	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 :

- En vue de poursuivre leur évaluation avec le Comité d'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) et ses cliniciens :
  - Alimta[MC] pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde au stade local avancé ou métastatique (2 teneurs)
  - Herceptin[MC] : pour le traitement de l'adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction oeso-gastrique métastatique hautement HER2-positif
  - Iressa[MC] pour le traitement de 1re intention du cancer du poumon non à petites cellules
  - Revlimid[MC] pour le traitement de 2e intention du myélome multiple
  - Rituxan[MC] pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique à cellules B de stade B ou C de Binet ayant été traités auparavant

- En vue de prendre connaissance des développements relatifs au processus de retrait, par la Food and Drug Administration (FDA) de l'indication d'Avastin[MC] pour le traitement du cancer du sein métastatique HER-2 négatif.

- En vue de poursuivre leur évaluation :
  - Afinitor[MC] pour le traitement du néphrocarcinome métastatique à cellules claires
  - Precedex[MC]
  - Targin[MC] pour le soulagement des douleurs modérées à intenses chez les adultes qui nécessitent une analgésie opioïde continue pendant plusieurs jours et pour le soulagement de la constipation causée par les opioïdes (3 teneurs)
  - Vyvanse[MC] pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité chez les adolescents et les adultes (5 teneurs) : l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux maintient ce dossier à l'étude afin de poursuivre son évaluation.

- En attendant la consultation d'un groupe de travail d'experts en soins de plaies, 11 pansements demeurent à l'étude.

- En attendant les résultats de la consultation d'un groupe de travail d'experts en soins de plaies, Santyl[MC] demeure sous étude.

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).

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	Juin 2011
Expertise externe*	48
Expertise interne**	17
Génériques	44
Incomplets	4
Total	113

* Expertise par les membres du CSI et/ou experts externes

** 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

D-CAL[MC] – Supplément de calcium et de vitamine D

JUIN 2011

Marque de commerce : D-CAL
Dénomination commune : Calcium (carbonate de)/vitamine D
Fabricant : Jamp
Forme : Comprimé
Teneur : 500 mg – 715 UI

Ajout aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

D-CAL[MC] combine 500 mg de calcium et 715 UI de vitamine D. L'usage de calcium combiné avec une quantité suffisante de vitamine D, de même qu'une alimentation saine et de l'exercice effectué régulièrement peuvent réduire les risques de développement de l'ostéoporose. Plusieurs combinaisons de calcium et de vitamine D sont inscrites sur les listes de médicaments, notamment des produits associant 400 UI ou 800 UI de vitamine D à 500 mg de calcium. Il s'agit de la première évaluation pour D-CAL[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'apprécier la valeur thérapeutique, diverses publications ont été considérées (Papaioannou 2010, Reid 2009, Institute of Medicine 2010). Selon la dernière mise à jour des lignes directrices pour le diagnostic et la prise en charge de l'ostéoporose publiées par Ostéoporose Canada (Papaioannou), un apport quotidien par la diète et par des suppléments de 1 200 mg de calcium et de 800 UI à 2 000 UI en vitamine D serait essentiel afin de maintenir une bonne santé osseuse.

Selon les recommandations de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (Reid) dans sa plus récente mise à jour sur la ménopause et l'ostéoporose : « […] la supplémentation systématique en calcium (1 000 mg par jour) et en vitamine D (800 UI par jour) est toujours recommandée en tant qu'appoint thérapeutique obligatoire aux principaux agents pharmacologiques ».

Suivant les recommandations de l'Office of Dietary Supplements (Institute of Medicine), l'apport quotidien optimal en vitamine D varie de 400 UI à 800 UI. Chez les enfants de moins d'un an, l'apport quotidien recommandé serait de 400 UI alors qu'il serait de 600 UI chez les individus âgés d'un an à 70 ans et de 800 UI chez les plus de 70 ans.

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 conséquent, l'apport quotidien recommandé en calcium est de 1 000 mg à 1 200 mg. Pour l'apport quotidien en vitamine D, les recommandations sont plus variables : de 800 UI à 2 000 UI. Néanmoins, la combinaison de carbonate de calcium et de vitamine D à une teneur de 500 mg – 715 UI est en conformité avec les plus récentes lignes directrices canadiennes. En conséquence, l'INESSS juge que D-CAL[MC] satisfait au critère de la valeur thérapeutique. Par ailleurs, on note que l'apport en vitamine D de D-CAL[MC] apparaît semblable à celui fourni par les produits contenant 800 UI.

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

Le coût mensuel du traitement avec D-CAL[MC], à raison d'un comprimé deux fois par jour, est de 15,40 $ lorsqu'on considère un regroupement de teneurs avec l'association de calcium et de vitamine D 500 mg – 800 UI. Ce coût de traitement est le même que celui obtenu avec les produits à teneur de 500 mg – 800 UI pour une dose quotidienne de 1 000 mg – 1 600 UI.

Compte tenu du fait que l'apport quotidien en vitamine D de 715 UI est jugé semblable à celui de 800 UI et que le coût du traitement de ces produits est identique, D-CAL[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'inscription de D-CAL[MC] entraînerait des économies au budget de la RAMQ évaluées à environ 211 000 $ pour trois ans. Outre les considérations et éléments d'information présentés précédemment, aucun autre point particulier ne caractérise ce dossier.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande l'inscription de D-CAL[MC] sur les listes de médicaments et propose un regroupement de la teneur de 500 mg – 800 UI avec celle de 500 mg – 715 UI à la *Liste de médicaments* du régime général.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institute of Medicine,** Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. [site web] Washington, DC: National Academy Press, 2010. Disponible à: http://ods.od.nih.gov/factsheets/vitamind/ (consulté le 8 février 2011).
- **Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et coll.** 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada : summary, Can Med Assoc J. Novembre 2010, 182(17): 1864-1873.
- **Reid RL, Blake J, Abramson B, et coll**. Mise à jour sur la ménopause et l'ostéoporose 2009, J Obstet Gynaecol Can. Janvier 2009, 31(1): S1-S56.

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).

DEXILANT[MC] – Œsophagite érosive – Reflux gastro-œsophagien

JUIN 2011

Marque de commerce : Dexilant
Dénomination commune : Dexlansoprazole
Fabricant : Takeda
Forme : Capsule longue action
Teneurs : 30 mg et 60 mg

Ajout aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le dexlansoprazole est l'énantiomère principal du lansoprazole, un inhibiteur de la pompe à protons (IPP). Cette inhibition permet de diminuer la sécrétion d'acide gastrique. Dexilant[MC] est indiqué « pour la guérison de l'œsophagite érosive, le traitement d'entretien de l'œsophagite érosive, les symptômes de reflux gastro-œsophagien non érosif ». Plusieurs IPP 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 révision à la suite du refus d'inscrire Dexilant[MC] sur les listes de médicaments.

BREF HISTORIQUE

Février 2011 Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du dexlansoprazole a été reconnue pour le traitement de l'œsophagite érosive et du reflux gastro-œsophagien. L'étude de Sharma (2009) a démontré sa non-infériorité par rapport au lansoprazole pour le traitement de l'œsophagite érosive. L'étude de Metz (2009) a démontré son efficacité et son innocuité dans le traitement de maintien de l'œsophagite érosive contre placebo. Finalement, l'étude de Fass (2009) a permis d'apprécier l'efficacité ainsi que l'innocuité contre placebo du dexlansoprazole pour le traitement du reflux gastro-œsophagien. L'absence d'un comparateur actif pour ces deux dernières indications était cependant déplorée. Toutefois, comme l'œsophagite érosive représente une condition potentiellement plus grave, il apparaissait raisonnable, dans ce cas, de reconnaître la valeur thérapeutique pour l'ensemble des conditions évaluées.

Selon l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS), les IPP à doses équivalentes sont d'efficacité semblable pour traiter l'œsophagite et maintenir sa guérison ainsi que pour traiter les symptômes de reflux gastro-œsophagien.

Dans le cadre des présents travaux, une étude non publiée [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]. Le principal résultat est le suivant :

- [redacted].

[redacted]. Toutefois, on ne peut attribuer au dexlansoprazole ces bénéfices en raison du devis et des limites de cette étude. [redacted]. En conclusion, on ne peut retenir les résultats de cette étude.

À la lumière de l'ensemble de ces données, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de Dexilant[MC], mais il ne peut conclure à un avantage du dexlansoprazole comparativement aux autres IPP.

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

[redacted], le dexlansoprazole, aux teneurs de 30 mg et de 60 mg, est offert à un coût de traitement mensuel de 33 $.

Du point de vue pharmacoéconomique, selon une hypothèse d'efficacité équivalente entre les IPP, l'analyse de minimisation des coûts soumise antérieurement a été mise à jour par le fabricant. Les comparateurs identifiés sont les IPP inscrits à la *Liste de médicaments*, tous offerts en versions originales et génériques. [redacted].

Selon l'INESSS, à efficacité jugée équivalente, le coût de traitement avec Dexilant[MC] est inférieur au coût pondéré de l'ensemble des IPP inscrits à la Liste. En effet, selon les données de facturation de la RAMQ (période de facturation allant du 1er octobre 2009 au 30 septembre 2010), le coût quotidien pondéré de l'ensemble des IPP est de 1,56 $, incluant la prise biquotidienne moyenne. Ainsi, à la revue de l'ensemble des données, l'INESSS est d'avis que Dexilant[MC] satisfait maintenant 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)

Pour évaluer l'impact budgétaire de l'ajout du dexlansoprazole aux listes, une analyse basée sur les ordonnances est fournie par le fabricant. La source du marché du dexlansoprazole proviendrait [redacted].

Ainsi, le fabricant prévoit que le dexlansoprazole s'approprierait [redacted] des parts de marché [redacted].

Impact net de l'inscription du dexlansoprazole à la *Liste de médicaments*

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant [a]	RAMQ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Analyse de sensibilité	Le + optimiste [redacted]			[redacted]
		Le + pessimiste [redacted]			[redacted]
INESSS	RAMQ	-31 194 $	182 044 $	441 330 $	592 180 $

a Le montant inclut le coût des services professionnels du pharmacien (8,20 $) ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste (6 %), excluant la contribution du patient, [redacted].

Selon l'INESSS, les économies prévues par le fabricant pourraient être surestimées. Dans le scénario retenu, il est supposé que le dexlansoprazole irait chercher ses parts de marché aux cinq IPP actuellement inscrits à la Liste, tant les versions génériques qu'originales. La part de marché capturée aux comparateurs serait également proportionnelle à la taille que chacun détient. En fonction des données de facturation à la RAMQ du 1er janvier 2006 au 1er octobre 2010, une croissance de marché de l'ordre de 3 %, 6 % et 7 % est anticipée pour les trois premières années suivant l'inscription du dexlansoprazole. La variation du marché de chacun des IPP inscrits est aussi anticipée. De façon conservatrice, une prise biquotidienne a été incluse chez un certain pourcentage de personnes utilisant le dexlansoprazole. Par ailleurs, la classe des IPP est affectée par le contexte changeant des prix des génériques au Québec compte tenu des mesures administratives appliquées. Dans ce contexte, malgré des économies à court terme, l'inscription pourrait occasionner des coûts additionnels à la RAMQ de l'ordre de 0,6 M$ pour les trois premières années suivant l'inscription du dexlansoprazole. Toutefois, dans le scénario où les hypothèses du modèle reposaient sur les prix des IPP en vigueur avant les modifications administratives, des économies de l'ordre de 2,3 M$ sur trois ans auraient été prévisibles.

Outre les considérations et éléments d'information présentés précédemment, aucun autre point particulier ne caractérise ce dossier.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande d'inscrire Dexilant[MC] sur les 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).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.** Evidence for IPP use in gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and peptic ulcer disease: Scientific Report 2007; 1(2):61-72.
- **Fass R, Chey WD, Zakko SF, et coll.** Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29(12):1261-72.
- **Metz DC, Howden CW, Perez MC, et coll.** Clinical trial: dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29(7):742-54.
- **Sharma P, Shaheen NJ, Perez MC, et coll.** Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation – results from two randomized controlled studies. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29(7):731-41.

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).

FIRMAGON[MC] – Cancer de la prostate

JUIN 2011

Marque de commerce : Firmagon
Dénomination commune : Degarelix
Fabricant : Ferring
Forme : Trousse
Teneurs : 80 mg et 120 mg

Ajout aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le degarelix est un antagoniste sélectif du récepteur de la gonadolibérine (GnRH). Il entraîne une réduction rapide de la libération de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et, par conséquent, de la sécrétion de testostérone par les testicules. Il est indiqué « pour la suppression de la testostérone chez les patients atteints d'un cancer avancé et hormonodépendant de la prostate pour qui un traitement antiandrogène est indiqué ». Le degarelix doit être administré à une dose initiale de 240 mg pour le premier mois, suivie de doses de maintien de 80 mg. Les autres traitements hormonaux inscrits sur les listes de médicaments sont les agonistes de la GnRH, en l'occurrence la buséréline (Suprefact Depot[MC]), le leuprolide (Eligard[MC] et Lupron Depot[MC]), la goséréline (Zoladex[MC]) et la triptoréline (Trelstar[MC]). Pour contrecarrer la sécrétion accrue transitoire de testostérone en début de traitement, on doit adjoindre aux agonistes de la GnRH, un anti-androgène.

Il s'agit de la troisième évaluation pour ce produit.

BREF HISTORIQUE

Février et Juin 2010	Avis de refus – Valeur thérapeutique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors des évaluations précédentes, la non-infériorité du degarelix a été reconnue par rapport au leuprolide pour réduire la testostéronémie à une concentration ≤ 0,5 ng/ml pendant un an, lors d'un cancer de la prostate requérant une hormonothérapie (Klotz 2008). Aucune différence dans l'incidence des effets indésirables n'a été rapportée entre les deux traitements, mis à part les réactions au site d'injection qui étaient plus fréquentes avec le degarelix. Cependant, il est apparu nécessaire d'avoir des données sur une plus longue période, notamment sur le maintien de l'effet du degarelix et sur les conséquences cliniques de son usage chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate avancé ou métastatique.

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a eu accès à des données présentées sous la forme d'une affiche (Crawford 2011) concernant la prolongation de l'étude de Klotz. Après les 12 premiers mois, il a été permis à tous les patients de poursuivre l'étude en recevant le degarelix 80 mg ou 160 mg mensuellement. Les résultats portant sur

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).

194 sujets ayant reçu la dose de 80 mg démontrent que le degarelix réduit les taux de testostérone et d'antigènes spécifiques de la prostate (PSA). L'efficacité du degarelix est présente même chez les sujets ayant reçu initialement le leuprolide. Les résultats confirment le maintien de l'effet du degarelix sur des paramètres intermédiaires pertinents au suivi du cancer de la prostate, et ce, avec un suivi médian de 27,5 mois. Ces paramètres sont la testostéronémie ≤ 0,5 ng/ml et une concentration de PSA qui sont toutes deux semblables à celles observées dans des situations de castration chirurgicale. Ces données sont cliniquement plus pertinentes que les résultats sur la suppression rapide des marqueurs biochimiques durant le premier mois de traitement. La période de suivi permet une meilleure appréciation de l'efficacité et de l'innocuité de cette médication. Cela est d'autant plus important que l'évolution clinique des patients atteints d'un cancer de la prostate est de plusieurs années. Cependant, une limite de cette étude d'extension réside dans le fait qu'elle inclut un petit nombre de sujets, surtout à la fin de l'étude.

Bien que sa corrélation avec la survie globale ne soit pas clairement établie, la concentration sérique du PSA s'avère actuellement le meilleur marqueur de l'évolution du cancer de la prostate (Akaza 2009, DiBlasio 2009). Quant à la testostéronémie, son utilisation comme marqueur de récidive est moins bien établie que celle du PSA (Salomon 2010). Enfin, la phosphatase alcaline sérique et la FSH ne sont pas des paramètres validés pour l'instant et ils présentent peu d'intérêt pour le suivi des hommes atteints du cancer de la prostate.

En conclusion, les données soutiennent le maintien de l'effet du degarelix pour le traitement du cancer de la prostate de stade avancé sur des paramètres appropriés pour le suivi de cette maladie, particulièrement le PSA. L'efficacité du degarelix apparaît semblable à celle des agonistes de la GnRH en ce qui concerne la suppression du PSA, le principal marqueur de récidive. En conséquence, la valeur thérapeutique du degarelix est reconnue.

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

Le coût de traitement annuel du degarelix, administré une fois par mois par voie sous-cutanée, est de 3 593 $ pour la première année, puisqu'une première dose de 240 mg doit être administrée au début de cette thérapie, et de 3 158 $ pour les années suivantes. Ce coût est inférieur à celui de la majorité des agonistes de la GnRH. Seul Eligard[MC] 45 mg administré tous les 6 mois est moins coûteux à 2 916 $ par année. Ces coûts comprennent les frais des services professionnels du pharmacien.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant soumet une étude de minimisation des coûts comparant le degarelix aux agonistes de la GnRH. Il estime un coût de traitement annuel moyen en supposant que [redacted]. L'analyse prend en compte les coûts en médicament et les coûts en 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).

Résultats de l'étude de minimisation des coûts comparant le degarelix aux agonistes de la GnRH

	Coût annuel	
	Fabricant [a,b]	**INESSS** [a]
Degarelix	3 521 $	1 an : 3 593 $ autres : 3 158 $
Formulation mensuelle		
Goséréline (Zoladex[MC])	[redacted]	4 679 $
Leuprolide (Eligard[MC])	[redacted]	4 221 $
Leuprolide (Lupron[MC])	[redacted]	4 753 $
Triptoréline (Trelstar[MC])	[redacted]	3 590 $
Autres formulations [c]		
Buséréline (Suprefact[MC])	[redacted]	4 202 $ à 4 282 $
Goséréline (Zoladex[MC])	[redacted]	4 384 $
Leuprolide (Eligard[MC])	[redacted]	2 916 $ à 3 881 $
Leuprolide (Lupron[MC])	[redacted]	4 309 $ à 4 317 $
Triptoréline (Trelstar[MC])	[redacted]	3 597 $
Coût moyen pondéré [d]	[redacted]	**4 304 $**

a Le montant inclut le coût des services professionnels du pharmacien.
b Le montant est calculé en supposant qu'un mois équivaut à 28 jours.
c Ces produits sont injectés tous les 2 mois, 3 mois, 4 mois ou 6 mois.
d Le coût moyen pondéré est calculé à l'aide des données de facturation à la RAMQ pour 2010.

Sur la base des données cliniques disponibles, l'INESSS est d'avis qu'une analyse de minimisation des coûts est pertinente. Pour les fins de l'analyse pharmacoéconomique, il est supposé que l'efficacité et l'innocuité du degarelix seraient semblables à celles des agonistes de la GnRH. Le degarelix est moins coûteux que tous ses comparateurs, à l'exception d'Eligard[MC] 45 mg administré tous les 6 mois. Le coût de traitement du degarelix demeure moins élevé que le coût annuel moyen pondéré, évalué à 4 304 $, qui a été calculé à l'aide des données de facturation à la RAMQ pour l'année 2010. Dans le cas où le coût des anti-androgènes utilisés en concomitance avec les agonistes de la GnRH serait considéré, cela favoriserait encore davantage le degarelix. Par conséquent, l'INESSS reconnaît que le degarelix 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'administration du degarelix implique une injection sous-cutanée une fois par mois. L'auto-injection est préconisée, mais certains patients nécessitent de l'aide, que ce soit en centre d'hébergement, en CLSC ou par l'entremise des soins à domicile. Ainsi, pour certains patients l'administration mensuelle comporte le désavantage d'injections et de visites plus fréquentes par rapport à d'autres options thérapeutiques pour lesquelles l'injection se fait tous les deux mois, tous les trois mois, tous les quatre mois et même tous les six mois. Il s'agit d'un élément en défaveur de l'efficience du système de soins de santé qui n'est cependant pas quantifiable.

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 ce qui est de l'impact budgétaire, le fabricant prévoit que les parts de marché du degarelix seraient de [redacted] au cours des trois prochaines années. Elles proviendraient en majorité [redacted].

Impact budgétaire net de l'inscription du degarelix à la *Liste de médicaments* pour le traitement du cancer de la prostate

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[a]	RAMQ	-263 147 $	-611 727 $	-985 503 $	-1 860 377 $

a Le montant inclut le coût des services professionnels du pharmacien.

Les prévisions de prise du marché des produits injectés une fois par mois semblent raisonnables. Toutefois, celles des autres produits paraissent surestimées. Pour ces derniers, il est supposé que le degarelix prendrait plutôt des parts de 5 %, 10 % et 15 % pour les trois premières années. Par ailleurs, selon les données d'utilisation de la RAMQ, le marché des produits à prise mensuelle serait en décroissance moyenne d'environ 8 % par an, tandis que celui des autres produits, qui détiennent la majorité du marché, connaîtrait une croissance moyenne de 3,3 % annuellement. Selon ces hypothèses, l'inscription de Firmagon[MC] sur la *Liste de médicaments* générerait des économies de l'ordre de 1,9 M$ sur trois ans.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande d'inscrire Firmagon[MC] aux listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Akaza H, Hinotsu S, Usami M, et coll.** Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. Cancer 2009;115:3437-45.
- **Crawford ED, Shore N, Moul JW, et coll.** PSA progression: comparison of degarelix versus leuprolide in a long-term study. Poster presented at the 21st International Prostate Cancer Update January 2011; Vail, Colorado.
- **DiBlasio CJ, Malcolm JB, Hammett J, et coll.** Survival outcomes in men receiving androgen-deprivation therapy as primary or salvage treatment for localized or advanced prostate cancer: 20-year single-centre experience. BJU Int 2009;104:1208-14.
- **Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et coll.** The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. BJU Int 2008;102:1531-8.
- **Salomon L, Azria D, Bastide C, et coll.** Recommandations en onco-urologie 2010 : cancer de la prostate. Prog Urol 2010;Suppl 4:S217-52.

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).

SILKIS[MC] – Psoriasis en plaques

JUIN 2011

Marque de commerce : Silkis
Dénomination commune : Calcitriol
Fabricant : Galderma
Forme : Pommade topique
Teneur : 3 mcg/g

Ajout aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Silkis[MC] est une pommade de calcitriol indiquée « pour le traitement topique du psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire) léger à modéré, siégeant sur 35 % ou moins de la surface corporelle ». Actuellement, un autre analogue de la vitamine D figure sur les listes de médicaments, soit le calcipotriol (Dovonex[MC]). Il s'agit de la deuxième évaluation de Silkis[MC].

BREF HISTORIQUE

Octobre 2010 Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation précédente de Silkis[MC], sa valeur thérapeutique a été reconnue. Il a été conclu que Silkis[MC] a une efficacité équivalente à celle de Dovonex[MC] et qu'il présente un bon profil d'innocuité. Ces conclusions sont appuyées par les résultats des études de Lebwohl (2007, 2009) comparant Silkis[MC] à un placebo et par ceux de l'étude de non-infériorité le comparant à Dovonex[MC] (Zhu, 2007).

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

Le coût d'un tube de 60 grammes d'onguent de Silkis[MC] est maintenant de 40,80 $. Il s'avère donc inférieur à celui de Dovonex[MC], qui est de 42,90 $.

Du point de vue pharmacoéconomique, l'étude coût-efficacité non publiée, évaluée précédemment et comparant Silkis[MC] à Dovonex[MC], a été resoumise en considérant le nouveau prix. Toutefois, étant donné qu'il a été déterminé que l'efficacité de Silkis[MC] était équivalente à celle de Dovonex[MC], une analyse de minimisation des coûts est jugée plus adéquate pour comparer les deux produits.

Ainsi, comme l'efficacité de Silkis[MC] est semblable à celle de Dovonex[MC] et que son coût est inférieur, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) est d'avis que Silkis[MC] satisfait maintenant 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)

Pour ce qui est de l'impact budgétaire, le fabricant prévoit que les parts de marché de Silkis[MC] seraient de [redacted] pour les trois prochaines années. Elles proviendraient à [redacted].

Impact budgétaire net de l'inscription de Silkis[MC] à la *Liste de médicaments*

Scénario		Année 1	Année 2	Année 3	Total
Fabricant [a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Analyses de sensibilité	[redacted]			
INESSS [a]	RAMQ	-30 166 $	-69 624 $	-123 669 $	-223 459 $

a Estimation n'incluant pas le coût des services professionnels du pharmacien

Comme le prix par gramme de Silkis[MC] est plus bas que celui de son comparateur, son inscription aux listes de médicaments devrait générer des économies. Les prévisions de parts de marché et les hypothèses du fabricant apparaissent plausibles et les économies estimées sur le budget de la RAMQ semblent réalistes.

Outre les considérations et éléments d'information présentés précédemment, aucun autre point particulier ne caractérise ce dossier.

RECOMMANDATION

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Lebwohl M, Menter A, Weiss J, et coll.** Calcitriol 3 µg/g ointment in the management of mild to moderate plaque type psoriasis: results from 2 placebo-controlled, multicenter, randomized double-blind, clinical studies. J Drugs Dermatol 2007; 6:428-35.
- **Lebwohl M, Ortonne JP, Andres P, et coll.** Calcitriol ointment 3 µg/g is safe and effective over 52 weeks for the treatment of mild to moderate plaque psoriasis. Cutis 2009; 83:205-12.
- **Zhu X, Wang B, Zhao G, et coll.** An investigator-masked comparison of the efficacy and safety of twice daily applications of calcitriol 3 µg/g ointment vs. calcipotriol 50 µg/g ointment in subjects with mild to moderate chronic plaque-type psoriasis. JEADV 2007; 21:466-72.

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).

VAGIFEM 10[MC] – Atrophie vaginale

JUIN 2011

Marque de commerce : Vagifem 10
Dénomination commune : Estradiol-17ß
Fabricant : N.Nordisk
Forme : Comprimé vaginal
Teneur : 10 mcg

Ajout aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Vagifem 10[MC] est un comprimé vaginal qui contient 10 mcg d'estradiol-17ß. Il est indiqué « pour traiter les symptômes d'atrophie vaginale dus à une carence en estrogènes ». D'autres préparations contenant des estrogènes sont inscrites aux listes, comme le comprimé vaginal qui contient 25 mcg d'estradiol-17ß (Vagifem[MC]), l'anneau vaginal d'estradiol-17ß (Estring[MC]), ainsi que les crèmes vaginales d'estrogènes conjugués (Premarin[MC]) et d'estrone (Neo-Estrone[MC]).

Il s'agit de la deuxième évaluation de Vagifem 10[MC].

BREF HISTORIQUE

Octobre 2010 Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation précédente, l'efficacité de Vagifem 10[MC] a été reconnue pour soulager les symptômes liés à l'atrophie vaginale. Peu d'effets indésirables ont été rapportés avec son usage. Cependant, les résultats de l'étude de Bachmann (2008) ne permettaient pas d'affirmer que l'efficacité de l'estradiol-17ß à la dose de 10 mcg était équivalente à celle de la dose de 25 mcg. Néanmoins, l'ensemble de ces éléments a permis de reconnaître la valeur thérapeutique de Vagifem 10[MC].

Trois études évaluent des éléments d'innocuité de Vagifem 10[MC]. Dans l'essai d'Eugster-Hausmann (2010), 58 femmes ménopausées sont randomisées et reçoivent l'estradiol-17ß 10 mcg ou 25 mcg selon la posologie recommandée. Les principaux résultats sont les suivants :

- la concentration sanguine moyenne d'estradiol après 12 semaines est de 4,64 pg/ml dans le groupe recevant la dose de 10 mcg et de 9,41 pg/ml dans le groupe recevant celle de 25 mcg;
- la concentration sanguine moyenne d'estradiol après la première journée d'administration est de 9,39 pg/ml dans le groupe recevant la dose de 10 mcg et de 19,84 pg/ml dans le groupe recevant celle de 25 mcg.

Les résultats de cette étude montrent des concentrations sanguines moyennes d'estradiol inférieures lorsque les comprimés vaginaux dosés à 10 mcg sont utilisés. La signification clinique de ces différences est difficile à apprécier. Cependant, l'utilisation de Vagifem 10[MC]

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).

s'inscrit en conformité avec le principe selon lequel on devrait administrer la plus petite dose efficace d'estrogènes, d'autant plus qu'il s'agit d'une utilisation à long terme.

Les résultats des deux autres essais (Ulrich 2010, Simon 2010), sans comparateur actif et portant sur près de 800 femmes, rapportent que les comprimés vaginaux d'estradiol 10 mcg ne stimulent pas l'endomètre chez les femmes ménopausées. Aucun cas d'hyperplasie endométriale ou de cancer de l'utérus n'est décelé après un an d'utilisation.

En conclusion, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) reconnaît la valeur thérapeutique de Vagifem 10MC. Il est d'avis que l'estradiol à cette teneur soulage adéquatement les symptômes liés à l'atrophie vaginale tout en réduisant l'exposition systémique aux estrogènes, ce qui peut représenter un avantage.

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

Le prix unitaire de Vagifem 10MC est de 2,34$ par comprimé, soit le même que celui de VagifemMC. Le coût du traitement est de 42 $ pour le premier mois, puis de 19 $ pour chaque mois subséquent. Un emballage de Vagifem 10MC comprend 18 comprimés, alors que celui de VagifemMC en contient 15. Ce nouveau format pourrait générer des économies en services professionnels du pharmacien.

Du point de vue pharmacoéconomique, sur la base des données disponibles, une analyse coût-conséquences comparant Vagifem 10MC à VagifemMC est considérée comme pertinente. Bien que l'efficacité de Vagifem 10MC ne soit pas jugée équivalente à celle de VagifemMC, Vagifem 10MC permet un soulagement des symptômes liés à l'atrophie vaginale tout en réduisant au minimum l'exposition systémique aux estrogènes. Compte tenu de ces éléments, le coût de traitement de Vagifem 10MC est acceptable. Ainsi, Vagifem 10MC satisfait maintenant 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'impact budgétaire présenté par le fabricant suppose que Vagifem 10MC prendra ses parts de marché [redacted]. Selon ses prévisions, elles seraient de [redacted] la première année, de [redacted] la deuxième année et de [redacted] la troisième année.

Impact budgétaire net de l'inscription de Vagifem 10MC à la *Liste de médicaments*

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant [a]	RAMQ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Analyse de sensibilité	Le + optimiste : [redacted]			[redacted]
		Le + pessimiste : [redacted]			[redacted]
INESSS [b]	RAMQ	-20 700 $	-32 300 $	-45 800 $	-98 800 $

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

b Estimation de l'INESSS incluant le coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,20 $

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 hypothèses avancées par le fabricant sont jugées réalistes. Toutefois, en incluant les frais en services professionnels du pharmacien, l'INESSS prévoit des économies de l'ordre de 100 000 $ pour les trois prochaines années. Cela est vrai dans la mesure où Vagifem 10MC s'appropriera [redacted].

Outre les considérations et éléments d'information présentés précédemment, aucun autre point particulier ne caractérise ce dossier.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande d'inscrire Vagifem 10MC sur les listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bachmann G, Lobo RA, Gut R, et coll.** Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2008; 111:67-76.
- **Eugster-Hausmann M, Waitzinger J, Lehnick D.** Minimized estradiol absorption with ultra-low-dose 10µg 17b-estradiol vaginal tablets. Climacteric 2010; 13:219-27.
- **Simon J, Nachtigall L, Gut R, et coll.** Effective treatment of vaginal atrophy with an ultra-low-dose estradiol vaginal tablet. Obstet Gynecol 2008; 112:1053-60.
- **Simon J, Nachtigall L, Ulrich LG, et coll.** Endometrial safety of ultra-low-dose estradiol vaginal tablets. Obstet Gynecol 2010; 116:876-83.
- **Ulrich LS, Naessen T, Elia D, et coll.** Endometrial safety of ultra-low-dose Vagifem 10µg in postmenopausal women with vaginal atrophy on behalf of the VAG-1748 trial investigators. Climacteric 2010; 13:228-37.

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

BOTOX[MC] – Spasticité

JUIN 2011

Marque de commerce : Botox
Dénomination commune : Toxine botulinique de type A
Fabricant : Allergan
Forme : Poudre injectable intramusculaire
Teneur : 50 UI

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Botox[MC] est un complexe de neurotoxine de *Clostridium botulinum* de type A. Cet agent paralysant du fuseau neuromusculaire est indiqué pour traiter différentes conditions de spasticité et l'hyperhidrose des aisselles. Botox[MC] est inscrit aux listes de médicaments en teneurs de 100 UI et de 200 UI par fiole. Il s'agit de la première demande d'évaluation pour la teneur de 50 UI par fiole de Botox[MC].

BREF HISTORIQUE

Janvier 1991	Inscription de la toxine botulinique de type A sur les listes de médicaments
Juillet 1997	Transfert à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* du régime général et ajout d'une indication reconnue à la *Liste de médicaments – Établissements*, pour le traitement de la dystonie cervicale, du blépharospasme, du strabisme et d'autres conditions graves de spasticité
Juin 2005	Ajout d'une indication reconnue pour le traitement de l'hyperhidrose axillaire grave

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Les posologies associées à l'utilisation de Botox[MC] pour les indications reconnues varient de 3,75 UI à 360 UI par traitement. La solution reconstituée ne peut être conservée pendant plus de 24 heures. Ainsi, lors de l'utilisation d'une faible dose par traitement, la reconstitution d'une fiole de 50 UI permet de réduire le gaspillage.

En conclusion, les posologies recommandées pour les indications reconnues confirment la pertinence de la nouvelle teneur de la toxine botulinique de type A.

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 de Botox[MC] pour la teneur de 50 UI est de 178,50 $. Le coût de traitement par unité de toxine botulinique de type A (3,57 $) de la nouvelle teneur de 50 UI est identique à celui des teneurs de 100 UI et de 200 UI. Ainsi, l'INESSS est d'avis que Botox[MC] 50 UI 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)

Le fabricant indique que l'ajout de cette nouvelle teneur n'aura aucun impact sur le budget de la RAMQ. En effet, l'ajout de la teneur de 50 UI n'entraînera aucun impact financier sur ce dernier, puisque le coût de traitement par unité de toxine botulique est le même que celui des teneurs déjà inscrites. Par contre, si l'on considère la possibilité d'une réduction des pertes encourues dans le passé avec les teneurs de 100 UI et de 200 UI, des économies pourraient être envisagées, mais elles ne peuvent être quantifiées.

Outre les considérations et éléments d'information présentés précédemment, aucun autre point particulier ne caractérise ce dossier.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande d'inscrire Botox[MC] 50 UI aux listes de médicaments dans la section des médicaments d'exception selon les indications reconnues déjà existantes, soit :

- pour le traitement de la dystonie cervicale, du blépharospasme, du strabisme et d'autres conditions graves de spasticité;

- pour le traitement des adultes qui souffrent d'hyperhidrose axillaire grave causant une atteinte importante sur les plans fonctionnel et psychosocial, lorsque l'usage, pendant un mois ou plus, d'une préparation de chlorure d'aluminium à au moins 20 %, utilisée selon les recommandations pour en maximiser l'effet et la tolérance, s'est avéré inefficace;

  Dans la demande d'autorisation initiale, le médecin devra documenter les atteintes précitées. Une autorisation d'une durée de quatre mois sera alors accordée pour obtenir une dose de 100 unités de ce médicament.

  Lors des demandes subséquentes, le médecin devra démontrer l'évidence d'un effet bénéfique au regard de la diminution de la sudation et de l'amélioration constatée sur les plans fonctionnel et psychosocial.

Note : Des références 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).

DIAMICRON MR[MC] – Diabète de type 2

JUIN 2011

Marque de commerce : Diamicron MR
Dénomination commune : Gliclazide
Fabricant : Servier
Forme : Comprimé longue action
Teneur : 60 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Diamicron MR[MC] est une formulation longue action de gliclazide, un hypoglycémiant oral de la classe des sulfonylurées. Il est indiqué « pour le contrôle de l'hyperglycémie du diabète sucré répondant au gliclazide, de type stable, léger, non sujet à la cétose, débutant à l'âge adulte, ou de type adulte, et qui ne peut être contrôlé par un régime alimentaire adapté et de l'exercice physique ou lorsque le traitement par l'insuline n'est pas approprié ». Actuellement, le comprimé régulier de gliclazide 80 mg (Diamicron[MC] et autres) et le comprimé longue action de gliclazide 30 mg (Diamicron MR[MC] et autre) sont inscrits à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. Il s'agit de la première demande d'évaluation pour la teneur de 60 mg de Diamicron MR[MC].

BREF HISTORIQUE

Octobre 1999 Inscription de Diamicron[MC] sur les listes de médicaments avec les indications reconnues suivantes :

- lorsqu'une autre sulfonylurée est non tolérée ou inefficace;
- pour le traitement des personnes diabétiques non insulinodépendantes présentant une insuffisance rénale.

Octobre 2001 Inscription de Diamicron MR[MC] sur les listes de médicaments avec les mêmes indications reconnues que Diamicron[MC]

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de la nouvelle teneur de Diamicron MR[MC] 60 mg s'appuie sur des données comparatives de biodisponibilité non publiées (monographie de Diamicron MR[MC]).

Deux études comparatives, randomisées et menées en chassé-croisé ont été réalisées auprès de volontaires sains à jeun ou non. Elles ont pour but de comparer la biodisponibilité d'un comprimé de 60 mg à celle de deux comprimés de 30 mg à l'aide des mesures de la surface sous la courbe et de la concentration sanguine maximale. Les résultats obtenus satisfont aux standards de Santé Canada et permettent de conclure qu'un comprimé de Diamicron MR[MC] 60 mg est équivalent à deux comprimés de Diamicron MR[MC] 30 mg.

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).

Selon les statistiques de facturation à la RAMQ pour 2010, plus de la moitié des utilisateurs (68 %) de Diamicron MR[MC] 30 mg ont eu recours à plus d'un comprimé par jour, pour une dose quotidienne moyenne de 70 mg. Parmi ces individus, environ 25 % ont reçu deux comprimés par jour et 18 % ont utilisé quatre comprimés par jour. Le recours à la teneur de 60 mg permettra à ces personnes de réduire le nombre de comprimés ingérés.

À la lumière de l'ensemble de ces données, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) reconnaît la valeur thérapeutique des comprimés de Diamicron MR[MC] 60 mg.

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

Le coût de traitement mensuel, à raison d'une posologie quotidienne de 60 mg, est de 7,50 $ avec le comprimé de Diamicron MR[MC] 60 mg et de 8,40 $ avec celui de 30 mg.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts basée sur la bioéquivalence de deux comprimés de Diamicron MR[MC] 30 mg et d'un comprimé de 60 mg a été effectuée. Pour une dose quotidienne de 60 mg, le coût de traitement mensuel de Diamicron MR[MC] 60 mg est environ 11 % inférieur à celui obtenu avec la teneur de 30 mg. Ainsi, l'INESSS juge que Diamicron MR[MC] 60 mg 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)

Le fabricant a présenté un impact budgétaire qui prévoit que Diamicron MR[MC] 60 mg prendrait des parts de marché à [redacted]. Il estime que ce transfert se ferait dans des proportions de [redacted] pour les trois prochaines années. [redacted].

Impact budgétaire net de l'ajout de Diamicron MR[MC] 60 mg 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 + élevé			[redacted]
		Le + faible			[redacted]
INESSS [a]	RAMQ	-16 036 $	-62 365 $	-134 742 $	-213 143 $

a Scénario ne tenant pas compte du coût des services professionnels du pharmacien ni de la marge bénéficiaire du grossiste

En recourant aux statistiques de facturation à la RAMQ des cinq dernières années et selon les hypothèses retenues, il est estimé que le budget de la RAMQ pourrait profiter d'économies de 213 000 $ pour les trois premières années suivant l'inscription de Diamicron MR[MC] 60 mg à la section des médicaments d'exception.

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).

Outre les considérations et éléments d'information présentés précédemment, aucun autre point particulier ne caractérise ce dossier.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande l'inscription de Diamicron MR[MC] 60 mg à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments avec les mêmes indications reconnues que celles des autres teneurs de gliclazide, soit :

- lorsqu'une autre sulfonylurée est non tolérée ou inefficace;
- pour le traitement des personnes diabétiques non insulinodépendantes présentant une insuffisance rénale;

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Servier Canada Inc.** Monographie de produit de Diamicron MR[MC]. Montréal; septembre 2010.

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).

INVEGA[MC] SUSTENNA[MC] – Schizophrénie

JUIN 2011

Marque de commerce : Invega Sustenna
Dénomination commune : Palipéridone (palmitate de)
Fabricant : Janss. Inc
Forme : Suspension injectable intramusculaire
Teneurs : 50 mg/ml, 75 mg/ml, 100 mg/ml et 150 mg/ml

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le palmitate de palipéridone est un agent antipsychotique injectable à action prolongée qui est indiqué « pour le traitement de la schizophrénie ». Il est hydrolysé en palipéridone, un métabolite actif de la rispéridone. Chez les personnes qui n'ont jamais pris de palipéridone par voie orale ou de rispéridone par voie orale ou injectable, il est recommandé de déterminer la tolérabilité avec l'un de ces médicaments avant d'entreprendre un traitement avec Invega[MC] Sustenna[MC]. La palipéridone sous forme orale (Invega[MC]) n'est pas inscrite sur les listes de médicaments, puisque la démonstration de sa valeur thérapeutique n'a pas été jugée satisfaisante lors des évaluations antérieures. Invega[MC] Sustenna[MC] est le deuxième antipsychotique atypique sous forme parentérale à action prolongée à être approuvé. Le seul autre, la rispéridone (Risperdal[MC] Consta[MC]), est inscrit aux listes dans la section des médicaments d'exception. Les autres antipsychotiques injectables à libération prolongée sont des antipsychotiques typiques comme l'halopéridol (Halopéridol[MC] LA) ou le zuclopenthixol (Clopixol[MC] Dépôt). Ils sont inscrits à la section régulière.

Il s'agit de la première évaluation pour le palmitate de palipéridone. Le fabricant demande une inscription à la section des médicaments d'exception des listes pour les personnes qui présentent un problème d'observance avec un antipsychotique oral ou chez qui un antipsychotique injectable conventionnel à action prolongée est inefficace ou mal toléré.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'apprécier la valeur thérapeutique du palmitate de palipéridone, diverses études menées auprès de personnes atteintes de schizophrénie ont été analysées (Hough 2010, Gopal 2010, Pandina 2011). Parmi celles-ci, deux études à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo documentent l'efficacité du palmitate de palipéridone. Ces études, bien que n'incluant pas de comparateur actif, permettent de constater que le palmitate de palipéridone diminue le pointage à l'échelle PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) et le risque de rechute de façon constante jusqu'à 52 semaines comparativement au placebo (Hough, Gopal).

Par ailleurs, l'étude de Pandina a pour but d'évaluer l'efficacité du palmitate de palipéridone par rapport à celle de la rispéridone sous sa forme longue action injectable (rispéridone-LAI) dans un devis de non-infériorité. L'étude, d'une durée de 13 semaines, est à répartition aléatoire, à double insu et comprend 1 220 personnes dont le pointage PANSS moyen au moment de la répartition se situe entre 60 et 120. La moitié des sujets reçoivent le palmitate de palipéridone 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).

raison d'une dose de charge, de 150 mg et de 100 mg, en injection intramusculaire à une semaine d'intervalle pour ces deux premières doses, puis une dose toutes les quatre semaines. Les autres sujets reçoivent la rispéridone-LAI à raison d'une dose intramusculaire toutes les deux semaines. Pour les sujets recevant la rispéridone-LAI, l'administration de la rispéridone orale est permise (en double insu). Une analyse de covariance (ANCOVA) permet l'obtention d'un résultat ajusté selon la provenance des sujets, leur pointage initial à l'échelle PANSS et le traitement reçu.

Les résultats de l'étude de Pandina sont les suivants :

- selon l'échelle PANSS, on observe une diminution moyenne de 18,6 points pour le groupe recevant le palmitate de palipéridone comparativement à une diminution de 17,9 points pour celui sous rispéridone-LAI, et ce, selon l'analyse *per protocole*. La différence entre les traitements, en tenant compte de l'ajustement statistique, est de 0,4 (IC95 % : -1,62 à 2,38), ce qui satisfait à la marge de non-infériorité établie à -5;
- selon l'échelle PANSS, l'analyse en intention de traiter confirme la non-infériorité du palmitate de palipéridone par rapport à la rispéridone, puisque la différence entre les pointages pour les deux traitements est de 1,2 (IC95 % : -0,78 à 3,16);
- une diminution de 30 % du pointage PANSS à la fin de l'étude est observée chez 53 % des sujets recevant le palmitate de palipéridone et chez 49 % de ceux recevant la rispéridone-LAI, cela sans différence statistique. Cette diminution d'au moins 30 % est généralement considérée comme une réponse clinique;
- les doses moyennes de l'étude sont de 104 mg pour les sujets recevant le palmitate de palipéridone et de 31,7 mg pour ceux recevant la rispéridone-LAI. Ceux du groupe rispéridone-LAI reçoivent en moyenne 1,9 mg de rispéridone orale en plus, entre les jours 64 et 85.

L'étude de Pandina est la seule étude comparative publiée. Elle comporte un objectif thérapeutique valable, la mesure des symptômes de la schizophrénie, telle qu'objectivée par l'échelle PANSS. La marge de non-infériorité de -5 est appropriée et conservatrice. La comparaison du palmitate de palipéridone avec la rispéridone-LAI apparaît justifiée dans le contexte où il s'agit du seul antipsychotique atypique offert sous forme injectable à longue action. Par ailleurs, les doses moyennes de palmitate de palipéridone qui sont rapportées sont peu représentatives des doses d'entretien, puisqu'elles comprennent les doses de charge nécessaires à l'amorce de cette thérapie. Quant aux doses de rispéridone, elles correspondent à celles reconnues et recommandées dans le traitement de la schizophrénie, incluant les suppléments de rispéridone par voie orale. La durée de l'essai, 13 semaines, est cependant limitée. De plus, la proportion d'abandons est élevée (25 % pour le palmitate de palipéridone et 23,2 % pour la rispéridone-LAI). En outre, dans l'analyse fondée sur le report en aval de la dernière observation (LOCF) l'effet de ces médicaments pourrait être surestimé. Malgré ces limites, les analyses permettent de confirmer la non-infériorité du palmitate de palipéridone par rapport à la rispéridone-LAI.

L'affiche de Li (2010) est également disponible et porte sur la comparaison entre le palmitate de palipéridone et la rispéridone-LAI, auprès de 452 sujets atteints de schizophrénie. L'étude est multicentrique, ouverte, à répartition aléatoire dans un devis de non-infériorité. Aucune information sur les doses reçues par les sujets, de même que sur le schéma d'introduction du

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).

palmitate de palipéridone, n'est fournie. Comme il s'agit de données fragmentaires, les résultats de cette affiche ne peuvent être retenus.

En conclusion, selon l'étude comparative de Pandina, la diminution des symptômes de la schizophrénie selon l'échelle PANSS est semblable pour les sujets recevant le palmitate de palipéridone et pour ceux recevant la rispéridone-LAI. En conséquence, la valeur thérapeutique du palmitate de palipéridone est reconnue.

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

Pour le traitement de maintien, à la dose de 75 mg ou de 100 mg une fois par mois, le coût mensuel du palmitate de palipéridone est de 464 $. Il est légèrement inférieur à celui de la rispéridone-LAI, qui est de 473 $ par mois pour une administration de 37,5 mg toutes les deux semaines. Ces coûts incluent les services professionnels du pharmacien. Toutefois, ces coûts sont nettement plus élevés que ceux de la plupart des antipsychotiques oraux et des antipsychotiques typiques injectables à libération prolongée.

Le coût d'instauration du traitement est supérieur pour les deux traitements comparativement à celui de la période de maintien. En effet, pour le palmitate de palipéridone, deux doses de charge, l'une de 150 mg et l'autre de 100 mg, sont requises au cours du premier mois, alors que lors de l'instauration de la rispéridone-LAI, une combinaison de rispéridone par voie orale est nécessaire pour une période d'au moins 21 jours en ajout à une dose qui doit être individualisée.

Du point de vue pharmacoéconomique, sur la base de l'hypothèse d'une efficacité comparable du palmitate de palipéridone et de la rispéridone-LAI chez les sujets atteints de schizophrénie qui présentent un risque élevé de non-observance, le fabricant a fourni une analyse de minimisation des coûts non publiée. Cette dernière :

- porte sur un horizon temporel de cinq ans;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité comparables provenant de deux essais cliniques comparatifs randomisés, dont les résultats sont publiés (Pandina) ou ont été présentés sous forme d'affiche (Li);
- est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts directs tels ceux de l'acquisition et de l'administration du médicament, ainsi que les coûts indirects liés aux déplacements et à l'absentéisme;
- se base sur la dose mensuelle généralement recommandée dans la monographie pour le palmitate de palipéridone, soit 75 mg par mois, et sur celle se rapprochant le plus des données d'utilisation extraites de la base de données de Brogan pour la rispéridone-LAI, soit une dose moyenne de 37,5 mg toutes les deux semaines.

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 de l'étude de minimisation des coûts comparant le palmitate de palipéridone à la rispéridone-LAI

	Fabricant (horizon temporel de 5 ans)	INESSS (horizon temporel de 2 ans)
Pour l'année d'instauration		
Palmitate de palipéridone[a]	[redacted]	7 797 $
Rispéridone-LAI[a]	[redacted]	8 951 $ à 9 922 $
Différentiel de coût	[redacted]	-1 154 $ à -2 125 $
Pour chaque année de maintien[a]		
Palmitate de palipéridone	[redacted]	6 713 $
Rispéridone-LAI	[redacted]	8 557 $ à 9 555 $
Différentiel de coût	[redacted]	-1 844 $ à -2 842 $
Coût différentiel moyen par année selon l'horizon temporel[a]	[redacted]	-1 499 $ à -2 484 $
Analyses de sensibilité Pour l'année d'instauration Par année de maintien	[redacted]	 de -2 125 $ à 857 $[b] de -2 842 $ à 151 $[b]

a Coût moyen par année avec une actualisation à 5 %
b Estimation basée sur les doses d'entretien recommandées dans les monographies respectives des produits

Il ressort de cette comparaison que le palmitate de palipéridone permet de minimiser les coûts comparativement à la rispéridone-LAI, notamment grâce à une réduction des coûts des services professionnels du pharmacien et des coûts d'administration du médicament, en raison de l'administration moins fréquente du palmitate de palipéridone. Toutefois, on constate une incertitude relativement à la dose équivalente de rispéridone-LAI à considérer pour la détermination du coût d'acquisition. Deux scénarios ont donc été envisagés dans lesquels le coût de la dose de charge recommandée et de la dose mensuelle de maintien de 75 mg ou 100 mg pour le palmitate de palipéridone est comparé à celui de différentes doses possibles de rispéridone-LAI, utilisée au départ avec un traitement oral de rispéridone pendant une durée variable. Ainsi, selon un horizon temporel jugé plus réaliste, soit deux ans, et avec :

- l'utilisation des doses se rapprochant le plus des résultats de l'étude de Pandina, soit 37,5 mg toutes les 2 semaines et un traitement oral d'une durée de 85 jours, le palmitate de palipéridone est associé à une économie de 2 998 $ par patient;
- l'utilisation des doses moyennes provenant des données de facturation de la RAMQ du 1er février 2010 au 31 janvier 2011, soit 40 mg toutes les 2 semaines et un traitement oral d'une durée de 90 jours, le palmitate de palipéridone est associé à une économie de 4 967 $ par patient.

Les résultats d'une analyse de sensibilité réalisée avec la dose trouvée dans la monographie pour la rispéridone-LAI, soit 25 mg toutes les 2 semaines et un traitement oral d'une durée de 21 jours, démontrent toutefois un coût de traitement supérieur (1 008 $ par patient) avec le palmitate de palipéridone (75 mg par mois). Bien que cette dose de rispéridone-LAI soit recommandée, elle est inférieure à celle observée dans l'étude de Pandina ainsi qu'à celle trouvée dans la population assurée par la portion publique du régime général. C'est pourquoi

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 deux scénarios présentés précédemment, qui supposent des économies advenant l'inscription du palmitate de palipéridone, sont plutôt retenus.

Ainsi, en considérant l'ensemble de ces observations, l'INESSS est d'avis que le palmitate de palipéridone satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour les sujets atteints de schizophrénie qui présentent un risque élevé de non-observance.

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 palmitate de palipéridone 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 schizophrénie par ce produit génère cependant des conséquences significatives qui ne peuvent être entièrement traduites par ces critères.

En effet, le palmitate de palipéridone s'administre mensuellement, contrairement à la rispéridone-LAI qui doit être administrée toutes les deux semaines. Or, la fréquence d'administration réduite du palmitate de palipéridone entraîne une diminution de l'utilisation des services de santé et permet une réallocation des ressources vers d'autres soins psychiatriques. De plus, cela peut améliorer l'observance, notamment pour les travailleurs et les étudiants, pour qui un déplacement toutes les deux semaines peut s'avérer difficile. Les personnes qui abandonnent la rispéridone-LAI en raison de sa fréquence d'injection trop élevée ont un plus grand risque de rechute et d'hospitalisation, qui ont des conséquences néfastes et des coûts importants, tant sur le plan de l'évolution de la maladie que sur le système de santé et la société.

L'opportunité d'offrir une seconde option de traitement antipsychotique atypique, sous forme d'une injection à longue action, aux individus atteints de schizophrénie, apparaît pertinente dans le contexte où il s'agit d'une maladie dont la réponse à divers agents antipsychotiques est variable (Cacabelos 2011). De plus, pour le palmitate de palipéridone, le passage de la voie orale à la voie intramusculaire est plus facile qu'avec la rispéridone-LAI, pour laquelle un délai dans le début d'action nécessite la prise concomitante de rispéridone orale pendant les premières semaines. Quant aux antipsychotiques typiques actuellement inscrits et destinés à un usage mensuel, ils entraînent des effets indésirables graves tels des effets extrapyramidaux et sont associés, à long terme, à une morbidité importante (dyskinésie tardive).

Par ailleurs, la disponibilité du palmitate de palipéridone en seringues préparées et la conservation de celles-ci à la température de la pièce sont d'autres avantages du palmitate de palipéridone par rapport à la rispéridone-LAI ainsi qu'aux antipsychotiques injectables à libération prolongée.

Le fabricant a présenté un impact budgétaire pour l'inscription du palmitate de palipéridone comme médicament d'exception. Il estime que les parts de marché provenant de [redacted] pour le traitement de la schizophrénie seraient de l'ordre de [redacted] pour les trois premières années suivant l'inscription. Elles

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).

proviendraient [redacted].

Impact budgétaire net de l'inscription du palmitate de palipéridone à la section des médicaments d'exception de la liste pour le traitement de la schizophrénie

[redacted]		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[a]	RAMQ	44 618 $	48 091 $	-202 993 $	-110 284 $
	Analyse de sensibilité	10 % des parts de marché proviennent des autres antipsychotiques oraux			320 142 $

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

Selon les hypothèses retenues, des économies d'environ 110 000 $ pourraient être observées sur le budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription du palmitate de palipéridone à la section des médicaments d'exception. Toutefois, il est probable qu'une plus grande proportion de parts de marché provienne des traitements oraux. En effet, l'attrait pour le palmitate de palipéridone pourrait être plus grand qu'il ne l'a été pour la rispéridone-LAI par le passé, étant donné qu'il s'agit d'une injection mensuelle plutôt que toutes les deux semaines. Cela pourrait entraîner un transfert plus important vers le palmitate de palipéridone. Ainsi, les résultats d'une analyse de sensibilité démontrent que si 10 % des parts du palmitate de palipéridone proviennent des autres antipsychotiques oraux, son inscription pourrait mener à un impact budgétaire de 320 000 $ pour les trois premières années.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande l'ajout d'Invega[MC] Sustenna[MC] à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. L'indication reconnue serait la même que celle de Risperdal Consta[MC], soit :

- chez la personne qui présente un problème d'observance avec un antipsychotique oral ou chez qui l'administration d'un antipsychotique injectable conventionnel à action prolongée est inefficace ou mal toléré;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cacabelos R, Hashimoto R, Takeda M.** Pharmacogenomics of antipsychotics efficacy for schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci 2011; 65:3-19.
- **Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, et coll.** A 52-week open-label study of the safety and tolerability of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. J Psychopharmacol 2010; 1-13. [*Epub ahead of print*]
- **Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, et coll.** Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Schizophr Res 2010; 116:107-17.
- **Hoy SM, Scott LJ, Keating GM.** Intramuscular paliperidone palmitate. CNS Drugs 2010;24:227-44.
- **Li H, Rui Q, Ning X, et coll.** A comparative randomized, open-label, rater-blinded study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable therapy in patients with schizophrenia. Présentation par affiche au 27th International College of Neuropsychopharmacology Congress, Hong Kong, 6-10 Juin 2010.

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).

- **Pandina G, Lane R, Gopal S, et coll.** A double-blind study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in adults with schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2011; 35:218-26.

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).

KUVAN[MC] – Phénylcétonurie

JUIN 2011

Marque de commerce : Kuvan
Dénomination commune : Saproptérine
Fabricant : BioMarin
Forme : Comprimé
Teneur : 100 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La saproptérine est une formulation de synthèse de la tétrahydrobioptérine, l'un des cofacteurs de l'enzyme phénylalanine hydroxylase. Chez les personnes atteintes de phénylcétonurie, l'activité de cette enzyme est inexistante ou déficiente, ce qui empêche la transformation de la phénylalanine en tyrosine et entraîne son accumulation dans l'organisme. Kuvan[MC] est indiqué « en association avec un régime pauvre en phénylalanine (Phe) afin de diminuer les concentrations sanguines de Phe chez les patients qui présentent une hyperphénylalaninémie (HPA) en raison d'une phénylcétonurie répondant à la tétrahydrobioptérine (BH4) ». L'objectif du traitement avec Kuvan[MC] repose sur l'atteinte des concentrations sanguines de Phe recommandées tout en permettant une diversification de la diète. Il s'agit de la première demande d'évaluation pour Kuvan[MC]

La phénylcétonurie est une maladie métabolique héréditaire rare. Non traitées, les personnes sont principalement atteintes de retard mental et de troubles neuropsychiques graves. La prise en charge de la phénylcétonurie consiste en une diète stricte, pauvre en Phe et associée à la prise de substituts protéiques qui assurent une supplémentation en acides aminés essentiels. Ce contrôle est particulièrement important dans les dix premières années de vie afin de favoriser le développement optimal du quotient intellectuel. Les concentrations sanguines maximales de Phe recommandées au Canada sont < 360 µmol/l jusqu'à l'âge de 12 ans et < 600 µmol/l à partir de l'âge de 12 ans. Pour les femmes enceintes, la concentration sanguine de Phe ne doit pas dépasser 360 µmol/l afin d'éviter l'apparition d'importants dommages congénitaux.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique, les publications de Levy (2007), de Lee (2008), de Trefz (2009) et de Singh (2010) ont été revues.

Efficacité de la saproptérine sur la concentration sanguine de phénylalanine

Un essai (Levy) randomisé et contrôlé avec placebo a été réalisé chez 89 sujets âgés en moyenne de 20 ans, atteints de phénylcétonurie et répondant à la saproptérine. La réponse est définie par une baisse de 30 % et plus de Phe dans le sang. La concentration sanguine initiale de Phe chez ces personnes qui n'adhèrent pas à la diète est de 450 µmol/l et plus. Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité de la saproptérine à une dose de 10 mg/kg/jour pour réduire

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 concentration sanguine de Phe. La durée de l'étude est de six semaines. Les principaux résultats sont les suivants :

- la variation moyenne de la concentration sanguine de Phe est de -235,9 µmol/l dans le groupe recevant la saproptérine et de 2,9 µmol/l dans le groupe recevant un placebo, pour une différence de -245 µmol/l (IC95 % : -350 à -141; p < 0,0001);
- la proportion de personnes dont la concentration de Phe est < 600 µmol/l est passée de 17 % à 54 % (p = 0,004) dans le groupe recevant la saproptérine alors qu'elle est passée de 19 % à 23 % dans le groupe recevant un placebo;
- aucun effet indésirable grave n'a été observé. Les effets indésirables sont principalement liés à des infections des voies respiratoires hautes. Le pourcentage d'effets indésirables est de 28 % dans le groupe recevant la saproptérine comparativement à 17 % dans le groupe recevant un placebo.

Cette étude comporte certaines limites telles la non-observance à la diète pendant la durée de l'étude. Certains sujets ont pu augmenter ou diminuer leur consommation de Phe alimentaire, ce qui a pu influencer les résultats obtenus. Néanmoins, ceux-ci démontrent que la saproptérine permet de diminuer significativement la concentration sanguine de Phe chez des personnes ne suivant pas strictement la diète. De plus, les résultats de la prolongation (Lee) jusqu'à 22 semaines révèlent que la saproptérine, à des doses variant de 5 mg/kg/jour à 20 mg/kg/jour, permet le maintien dans un écart désiré des concentrations sanguines de Phe. Ces concentrations sont corrélées avec des indices neuropsychologiques dans plusieurs études.

Efficacité de la saproptérine sur la tolérance à l'ajout de phénylalanine dans la diète
Un essai (Trefz) randomisé et contrôlé avec placebo est réalisé chez 45 enfants âgés de 4 ans à 12 ans répondant à la saproptérine. Ces enfants adhèrent bien à leur diète pauvre en Phe. Le but de cette étude est d'évaluer la capacité de la saproptérine à permettre l'augmentation de la quantité de Phe alimentaire sans provoquer une élévation de la concentration sanguine de Phe. Les principaux résultats sont les suivants :

- l'augmentation moyenne de Phe alimentaire est de 21,0 mg/kg/jour chez les individus recevant la saproptérine et de 3,3 mg/kg/jour chez ceux recevant un placebo, pour une différence moyenne de 17,7 mg/kg/jour (IC95 % : 9,0 % à 27,0 %, p < 0,001);
- aucun effet indésirable grave n'a été observé. Les effets indésirables les plus fréquents avec la saproptérine sont la rhinorrhée (21 %) et les céphalées (21 %). Aucun cas de rhinorrhée n'a été rapporté dans le groupe avec placebo alors que des céphalées sont rapportées par 8 % des individus.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique, bien qu'elle porte sur un petit nombre d'enfants. Les résultats soutiennent que la saproptérine permet d'augmenter la quantité de Phe alimentaire chez les enfants modérément atteints par la maladie et adhérant à leur diète. Il n'y a cependant pas de preuve que cela permettrait de fournir un meilleur apport nutritionnel. Le profil d'effets indésirables de la saproptérine est jugé satisfaisant.

L'étude de Singh est une étude observationnelle portant sur 6 enfants âgés de 5 ans à 12 ans. Elle a pour but d'évaluer l'effet de la saproptérine sur la concentration sanguine de Phe lors de la prise d'un supplément alimentaire de Phe, la consommation de suppléments protéiques 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'état nutritionnel pendant 24 mois. Ces enfants répondent au traitement à la sapropterine. Les principaux résultats sont les suivants :

- la quantité moyenne de Phe tolérée est de 421 mg/jour avant l'administration de la sapropterine alors qu'elle est en moyenne de 1 470 mg/jour après dix semaines de traitement (p = 0,002);
- la consommation de suppléments protéiques a cessé chez trois enfants et elle est réduite de 50 %, 38 % et 20 % chez les trois autres après 24 mois de traitement.

Le devis de cette étude lui confère un faible niveau de preuve. Les résultats révèlent que les six enfants recevant la sapropterine ont une plus grande tolérance à la Phe et, par conséquent, que ces enfants consomment moins de suppléments protéiques. Toutefois, il est impossible de conclure relativement à l'effet de la sapropterine sur la croissance. En effet, compte tenu de l'âge des enfants, on ne peut exclure que d'autres facteurs comme la puberté aient grandement influencé la taille des enfants les plus âgés. De plus, le faible nombre d'enfants suivis constitue une limite importante quant aux conclusions à tirer de cette étude.

Usage chez la femme en âge de procréer

L'importance de maintenir la concentration sanguine de Phe à l'intérieur de l'écart établi pendant la grossesse est reconnue. L'étude observationnelle de Koch (2003) a évalué l'effet d'une diète pauvre en Phe commencée avant et pendant la grossesse chez 382 femmes. Les résultats montrent qu'une concentration sanguine de Phe maintenue entre 120 µmol/l et 360 µmol/l avant la grossesse ou au plus tard à la 10e semaine évite l'apparition du syndrome de phénylcétonurie maternelle. Pour plus de sureté, il est préférable de contrôler la concentration de Phe avant le début de la grossesse. Ces concentrations sont corrélées avec des indices neuropsychologiques dans plusieurs études. Puisque aucune étude de bonne qualité n'a été menée chez la femme enceinte afin de confirmer l'innocuité de la sapropterine, Santé Canada recommande que son utilisation soit préconisée lorsque les bénéfices escomptés surclassent les risques.

En conclusion, l'ensemble de ces données démontre que la sapropterine est plus efficace qu'un placebo pour diminuer la concentration sanguine de Phe chez les personnes atteintes de phénylcétonurie qui n'adhèrent pas à leur diète, ainsi que pour maintenir ou abaisser la concentration sanguine de Phe lors de l'ajout de Phe alimentaire. Toutefois, aucune étude n'a évalué directement l'effet de la sapropterine sur le développement intellectuel, sur la qualité de vie ou sur l'amélioration du bilan alimentaire. Malgré cette absence de données, considérant la rareté de la maladie, la corrélation entre la concentration sanguine de Phe et les effets sur les fonctions cognitives est jugée suffisamment documentée pour soutenir l'efficacité de la sapropterine. En conséquence, pour l'ensemble de ces considérations, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) reconnaît que la sapropterine satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le coût d'un comprimé de 100 mg de sapropterine est de 33 $. Pour un enfant de 17 kg, le coût annuel de traitement varie de 12 045 $ à 36 135 $ selon qu'une posologie de 5 mg/kg ou de 20 mg/kg est employée. Pour un adulte de 70 kg, ce coût varie entre 48 180 $ et 168 630 $.

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'usage de la saproptérine est recommandé tout au long de la vie chez les personnes atteintes de phénylcétonurie qui y répondent.

Usage chez la population atteinte de phénylcétonurie
Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a présenté une analyse coût-conséquences non publiée comparant la saproptérine, combinée avec une diète pauvre en Phe, à la diète employée seule chez une population atteinte de phénylcétonurie. Cette étude présente les caractéristiques suivantes :

- un horizon temporel d'un an;
- des données cliniques provenant [redacted];
- une perspective [redacted].

Cette analyse repose sur le fait que la saproptérine permet une diversification de la diète. Il n'y a cependant pas de preuve que cela permettrait de fournir un meilleur apport nutritionnel ni d'améliorer la qualité de vie. Par contre, l'effet de la saproptérine sur les fonctions neurocognitives n'a pas été intégré dans l'analyse alors qu'il aurait pu être un élément favorable. Par ailleurs, il est mentionné que la saproptérine diminuerait de [redacted] l'usage de substituts protéiques, qui sont à la base de la diète. Ainsi, des économies variant entre [redacted] seraient à prévoir selon l'âge des personnes atteintes de phénylcétonurie. L'emploi de la saproptérine entraînerait toutefois des visites médicales et des prises de sang additionnelles. L'ensemble des éléments précédents ne permet pas de justifier le coût de traitement important associé à la saproptérine.

Usage chez la femme en âge de procréer
Une réflexion distincte a été entreprise pour les femmes en âge de procréer. Avant la conception, une minorité de femmes n'arrivent pas, par la diète seule, à atteindre la concentration sanguine cible de Phe. Toutefois, certaines femmes peuvent difficilement suivre leur diète en raison de nausées importantes liées à la grossesse, et ce, plus particulièrement au cours du premier trimestre. Les femmes dont la concentration sanguine de Phe est mal contrôlée risquent de concevoir un enfant ayant des incapacités intellectuelles. Selon une étude américaine (Centers for Disease Control and Prevention 2004), le coût moyen à vie d'une personne avec des incapacités intellectuelles est estimé à 1 M$US. Ces coûts comprennent les soins médicaux, les coûts directs non médicaux, tels que le recours à de l'éducation spécialisée et les réaménagements du domicile, ainsi que les pertes de salaires. Toutefois, peu de détails sont fournis quant au déficit intellectuel associé à ce coût. Il est donc difficilement applicable aux bébés à naître de mères phénylcétonuriques à risque.

Les femmes répondant à la saproptérine et qui désirent enfanter devraient commencer à prendre la saproptérine avant l'arrêt de leur contraception afin de stabiliser leur concentration sanguine de Phe, ce qui peut prendre quelques mois. Sachant que la majorité des femmes conçoivent au cours de la première année après l'arrêt de la contraception, il a été supposé que la saproptérine serait administrée pendant 12 à 18 mois avant la conception. De plus, il faut ajouter les neuf mois de la grossesse. À la posologie la plus probable, soit 20 mg/kg, il en coûterait entre 251 460 $ et 322 740 $ pour une femme de 60 kg.

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'usage de la saproptérine devrait permettre d'obtenir un meilleur contrôle de la concentration sanguine de Phe chez les femmes enceintes y répondant. Notons qu'actuellement la majorité des femmes réussissent à contrôler leur concentration sanguine de Phe avant et pendant la grossesse à l'aide de la diète seulement. Il en résulte que le coût important de la saproptérine ne serait pas justifié par des bénéfices pour l'enfant à naître chez cette population. En revanche, l'emploi de la saproptérine serait particulièrement bénéfique chez les femmes ayant des difficultés à stabiliser leur concentration sanguine de Phe. Dans ces cas, les chances d'une naissance d'enfant avec un développement normal augmenteraient. Toutefois, l'ampleur de ces bénéfices n'a pas été documentée. En conséquence, les coûts évités qui leur sont associés, bien qu'ils pourraient être importants, ne peuvent être quantifiés.

En somme, chez l'ensemble des personnes atteintes de phénylcétonurie, le coût de traitement important de la saproptérine n'est pas justifié par des bénéfices cliniques suffisants. Par contre, l'INESSS est d'avis que les coûts investis en saproptérine pourraient être raisonnables chez les femmes atteintes de phénylcétonurie répondant à ce médicament, qui désirent enfanter et qui ont du mal à stabiliser leur concentration sanguine de Phe. Toutefois, étant donné l'incertitude à évaluer la relation entre le coût et l'efficacité de la saproptérine chez cette population restreinte, la saproptérine 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)

En matière de justice sociale (ou conformément à ses valeurs), le Québec favorise le recours à une intervention précoce chez les futures mères lorsque le développement de l'enfant à naître est en jeu. De nombreuses publications (Koch 2003, DeRoche 2008, Waisbren 2007) dénotent une corrélation entre les concentrations sanguines de Phe et des paramètres cliniques significatifs, en particulier chez les enfants et les femmes enceintes. En effet, il est reconnu que les individus traités tôt dans la vie réussissent mieux aux tests d'intelligence ainsi qu'à l'évaluation des fonctions exécutives telles les capacités liées à l'anticipation, à la planification, à l'organisation, à la résolution de problème et au raisonnement logique.

Chez la femme atteinte de phénylcétonurie désirant avoir un enfant, il s'avère important d'abaisser et de stabiliser la concentration sanguine de Phe avant la conception ainsi que pendant la grossesse. Lorsque la concentration sanguine excède la limite supérieure recommandée, d'importants dommages congénitaux peuvent résulter. En effet, des malformations neurologiques et cardiaques, des dysmorphies faciales ainsi que des anomalies de croissance ont été observées chez des enfants de mères qui n'adhèrent pas à une diète pauvre en phénylalanine. Cela entraîne des conséquences considérables pour la famille et des coûts importants pour cette dernière et pour la société.

Une minorité de femmes n'arrivent pas à stabiliser leur concentration sanguine de Phe à l'aide de la diète, ce qui met en péril leur projet d'avoir un enfant. La saproptérine pourrait aider au contrôle de la concentration sanguine de Phe lorsque l'observance à la diète stricte devient difficile en raison des aversions alimentaires ainsi que des nausées fréquentes pendant 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).

premières semaines de la grossesse. L'absence de données cliniques évaluant les effets de la saproptérine chez les femmes enceintes incite cependant à la prudence.

L'impact budgétaire présenté par le fabricant suppose que [redacted] personnes prendraient la saproptérine au cours des trois prochaines années, et ce, à une dose quotidienne moyenne de [redacted]. Le fabricant demande un remboursement pour les enfants et les adultes.

Impact budgétaire net de l'inscription de Kuvan[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 [a]	RAMQ	249 480 $	249 480 $	249 480 $	748 440 $
	Analyse de sensibilité	Le plus élevé			784 080 $

a Le montant n'inclut pas le coût des services professionnels du pharmacien.

L'impact budgétaire effectué par l'INESSS vise les femmes atteintes de phénylcétonurie, qui désirent enfanter, qui répondent à la saproptérine et dont la concentration sanguine de Phe est mal contrôlée. Selon la population visée et les experts consultés, il est possible qu'il y ait tout au plus une grossesse par année. Dans cette optique, il est supposé qu'une autre femme qui désire avoir un enfant prochainement prendrait la saproptérine pendant 12 mois afin de stabiliser sa concentration sanguine de Phe. La posologie retenue est celle de 20 mg/kg. Dans ce contexte, le remboursement de la saproptérine chez la population visée engendrerait des coûts supplémentaires d'environ 748 000 $ au cours des trois prochaines années. Ces coûts pourraient atteindre près de 784 000 $ si une période de stabilisation de la concentration sanguine de Phe de 18 mois était considérée.

En somme, bien qu'une incertitude pharmacoéconomique persiste, l'usage de la saproptérine pourrait prévenir des problèmes de santé importants chez les bébés à naître dont la mère n'est pas en mesure de contrôler adéquatement sa concentration sanguine de Phe. De plus, des coûts sociétaux significatifs liés à des incapacités intellectuelles pourraient être évités. Ainsi, l'INESSS est d'avis que ce produit a des conséquences importantes sur la santé des individus visés et sur les autres composantes du système de santé, en plus d'avoir des répercussions sociétales significatives.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande l'ajout de Kuvan[MC] sur les listes de médicaments, selon l'indication reconnue suivante :

- pour les femmes atteintes de phénylcétonurie et qui désirent procréer, une période d'essai de deux mois sera autorisée afin de déterminer celles qui répondent à la saproptérine;

  Par la suite, le médecin devra fournir les preuves suivantes :

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 réponse à la sapropterine définie par une diminution moyenne de la concentration sérique de phénylalanine d'au moins 30%;

et

- une concentration sérique de phénylalanine supérieure à 360 µmol/l malgré une diète restreinte en phénylalanine;

L'autorisation sera alors accordée pour la période pendant laquelle la femme tente activement de procréer, et ce, jusqu'à la fin de la grossesse.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Burlina A, Blau N.** Effect of BH(4) supplementation on phenylalanine tolerance. J Inherit Metab Dis 2009; 32:40-5.
- **Centers for Disease Control and Prevention.** Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment--United States, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2004; 53(3):57-9.
- **Koch R, Hanley W, Levy H.** The maternal phenylketonuria international study: 1984-2002. Pediatrics 2003; 112(6):1523-29.
- **Lee P, Treacy EP, Crombez E, et coll.** Safety and efficacy of 22 weeks of treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria. Am J Med Genet A 2008; 146A(22):2851-9.
- **Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, et coll.** Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. Lancet 2007; 370:504-10.
- **DeRoche K, Welsh M.** Twenty-five years of research on neurocognitive outcomes in early-treated phenylketonuria:intelligence and executive function. Dev Neuropsychol 2008; 33(4): 474-504.
- **Simon E, Schwarz M, Roos J, et coll.** Evaluation of quality of life and description of the sociodemographic state in adolescent and young adult patients with phenylketonuria (PKU). Health Qual Life Outcomes 2008; 6:25.
- **Singh RH, Meghan EQ, Douglas TD, et coll.** BH(4) therapy impacts the nutritition status and intake in children with phenylketonuria: 2-year follow-up. J Inherit Metab Dis 2010; 33(6):689-95.
- **Trefz FK, Burton BK, Longo N, et coll.** Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Pediatr 2009; 154(5):700-7.
- **Waisbren SE, Noel K, Fahrbach K.** Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria;a systemic literature review and meta-analysis. Mol Genet Metab 2007; 92(1-2):63-70.

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).

PREGNYL[MC] – Procréation assistée

JUIN 2011

Marque de commerce : Pregnyl
Dénomination commune : Gonadotrophine chorionique
Fabricant : Merck
Forme : Poudre injectable
Teneur : 10 000 unités

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La gonadotrophine chorionique (hCG) est extraite de l'urine de femmes enceintes et son activité est semblable à celle de l'hormone lutéinisante (LH), bien que l'hCG semble exercer une faible activité sur l'hormone folliculo-stimulante (FSH). Elle est administrée lors de la deuxième phase du cycle afin de maintenir l'intégrité du corps jaune et de stimuler la production de progestérone. Pregnyl[MC] est utilisé pour l'induction de l'ovulation et le déclenchement de la grossesse chez la femme infertile incapable d'ovuler, chez qui l'anovulation est de nature secondaire et non attribuable à une déficience ovarienne primaire, et qui a fait l'objet d'un traitement préliminaire avec une gonadotrophine. L'hCG d'origine urinaire (Gonadotrophine chorionique[MC]) et la choriogonadotropine alpha (Ovidrel[MC]), une forme recombinée d'hCG, sont inscrites en médicaments d'exception pour la procréation assistée chez la femme.

Il s'agit de la première évaluation pour Pregnyl[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de l'hCG d'origine urinaire a été reconnue pour la procréation assistée. Diverses études comparant l'efficacité et l'innocuité d'une hCG d'origine urinaire avec celle d'une hCG recombinée, en association avec d'autres agents dans le cadre d'un protocole de stimulation ovarienne, ont été considérées. L'efficacité de l'hCG d'origine urinaire et celle de l'hCG recombinée sont jugées semblables en ce qui a trait aux grossesses et aux naissances.

Ainsi, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de l'hCG d'origine urinaire (Pregnyl[MC]) pour induire la maturation folliculaire et la rupture du follicule ovarien préovulatoire chez les femmes. La conclusion s'appuie aussi sur l'expérience clinique et l'avis d'experts en infertilité féminine.

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

Le coût du traitement avec Pregnyl[MC] pour un cycle varie entre 36 $ et 72 $, soit le coût de 5 000 U à 10 000 U données en une seule dose. Il s'agit du même coût que celui de Gonadotrophine chorionique[MC] pour une dose équivalente. Pour sa part, Ovidrel[MC] coûte 72 $ pour 250 mcg (5 000 U).

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 minimisation des coûts est réalisée entre Pregnyl[MC], Gonadotrophine chorionique[MC] et Ovidrel[MC]. En effet, l'efficacité de ces produits est jugée semblable. Aux doses usuelles utilisées de 10 000 U pour l'hCG d'origine urinaire et de 5 000 U pour Ovidrel[MC], les deux médicaments présentent un coût de traitement similaire. De plus, lorsqu'une dose de 5 000 U d'hCG d'origine urinaire est utilisée, le coût du traitement devient moindre. Ainsi, Pregnyl[MC] est jugé coût-efficace, car il présente un coût identique à celui de Gonadotrophine chorionique[MC] et inférieur ou égal à celui d'Ovidrel[MC], produits déjà listés. En conséquence, chez la femme dans le cadre d'une activité de procréation assistée, Pregnyl[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)

Pregnyl[MC] est utilisé pour le déclenchement de l'ovulation et son usage assure la poursuite des étapes précédentes du traitement de l'infertilité féminine.

L'impact budgétaire présenté par le fabricant utilise plusieurs hypothèses. [redacted].

Pour sa part, l'INESSS conclut que l'inscription de Pregnyl[MC] aurait un impact financier négligeable sur le budget de la RAMQ. En effet, aux doses usuelles utilisées de 10 000 U pour l'hCG d'origine urinaire (Pregnyl[MC] et Gonadotrophine chorionique[MC]) et de 250 mcg (5 000 U) pour Ovidrel[MC], les trois médicaments présentent un coût de traitement semblable. Par contre, lorsqu'une dose de 5 000 UI d'hCG d'origine urinaire est utilisée, le coût du traitement de ce médicament devient moindre que celui d'Ovidrel[MC] et de légères économies pourraient être réalisées. Toutefois, ces dernières ne peuvent être quantifiées.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande l'inscription de Pregnyl[MC] à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments selon la même indication reconnue que celle de Gonadotrophine chorionique[MC] et d'Ovidrel[MC], qui est la suivante :

- chez la femme dans le cadre d'une activité de procréation assistée;

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **The International Recombinant Human Chorionic Gonadotropin Study Group.** Induction of ovulation in World Health Organization group II anovulatory women undergoing follicular stimulation with recombinant human follicle-stimulating hormone: a comparison of recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) and urinary hCG. Fertil Steril 2001; 75:1111-8.

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).

PREGNYL[MC] – Infertilité masculine

JUIN 2011

Marque de commerce : Pregnyl
Dénomination commune : Gonadotrophine chorionique
Fabricant : Merck
Forme : Poudre injectable
Teneur : 10 000 unités

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La gonadotrophine chorionique (hCG) est extraite de l'urine de femmes enceintes et son activité est semblable à celle de l'hormone lutéinisante (LH), bien que l'hCG semble exercer une faible activité sur l'hormone folliculo-stimulante (FSH). Elle stimule les cellules interstitielles des testicules qui sécrètent de l'androgène. Chez l'homme, cette stimulation favorise le développement des caractères sexuels secondaires, la descente des testicules et peut induire, à elle seule, une spermatogénèse. Pregnyl[MC] est utilisé pour le traitement de cas sélectionnés d'hypogonadisme hypogonadotrophique chez les hommes. L'hCG d'origine urinaire (sous une autre marque de commerce) est inscrite en médicament d'exception sur les listes pour la procréation assistée chez la femme. Pour l'infertilité masculine, elle a déjà fait l'objet d'un refus pour des aspects économique et pharmacoéconomique.

Il s'agit de la première évaluation pour Pregnyl[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de l'hCG d'origine urinaire a été reconnue pour l'induction d'une spermatogénèse chez les hommes hypogonadiques hypogonadotrophiques désirant procréer. Les études retenues visaient à mesurer l'efficacité d'un traitement amorcé avec l'hCG d'origine urinaire suivi de l'association à une gonadotrophine (Bouloux 2003, European Metrodin HP Study Group 1998, Matsumoto 2009).

Dans le cadre de la présente évaluation, l'étude observationnelle de Burris (1988) s'ajoute aux précédentes. L'efficacité de Pregnyl[MC], utilisé seul, est évaluée en ce qui concerne l'induction d'une spermatogénèse, chez 22 hommes hypogonadiques hypogonadotrophiques sans antécédent de cryptorchidie bilatérale, et l'obtention d'une grossesse. L'hCG est administrée à raison de 2 000 U trois fois par semaine, et ce, jusqu'à l'obtention d'un volume testiculaire maximal, c'est-à-dire sans croissance des testicules pendant une période de 6 mois. Les individus sont divisés en deux groupes selon leur volume testiculaire initial (< 4 ml ou ≥ 4 ml). Les principaux résultats sont les suivants :

- le volume testiculaire moyen a augmenté, après 12 mois de traitement, passant de 2,3 ml à 4 ml ($p < 0,01$), chez les sujets avec un volume testiculaire inférieur à 4 ml et il a augmenté de 8,8 ml à 14,6 ml ($p < 0,001$) chez les 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).

- au total, une spermatogénèse est apparue chez 12 des 22 hommes (55 %) après un an et chez 15 des 22 hommes (68 %) à la suite de deux ans de traitement;
- sur les 13 hommes qui désiraient concevoir, 7 ont réussi à procréer (54 %), ce qui a engendré un total de 8 grossesses cliniques, lesquelles ont mené à 7 naissances à terme. Ils ont reçu un traitement avec l'hCG d'une durée moyenne de 26,3 mois préalablement à ces grossesses et ils avaient tous, initialement, un volume testiculaire supérieur ou égal à 4 ml.

Cette étude de cohorte observationnelle porte sur un petit nombre d'hommes hypogonadiques hypogonadotrophiques. Les résultats obtenus montrent que l'hCG d'origine urinaire contribue à la croissance des testicules et à la production de spermatozoïdes. Toutefois, seuls les individus avec un volume testiculaire supérieur ou égal à 4 ml initialement ont réussi à concevoir. Cette notion de volume testiculaire initial ne guide cependant pas les cliniciens dans la décision d'amorcer ou non un traitement. Il s'agit d'une étude associée à un niveau de preuve faible, mais qui soutient néanmoins l'usage de l'hCG d'origine urinaire chez ces hommes qui désirent procréer, puisque les résultats sont basés sur des paramètres cliniques significatifs.

En conclusion, les nouvelles données soutiennent les précédentes. L'atteinte d'une spermatogénèse chez des hommes hypogonadiques hypogonadotrophiques et l'obtention de grossesses et de naissances est possible lorsque Pregnyl[MC] est utilisé dans un contexte d'infertilité masculine. De plus, l'efficacité s'appuie aussi sur l'expérience clinique et l'avis d'experts en infertilité masculine qui utilisent ce produit depuis plusieurs années. Ainsi, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de l'hCG d'origine urinaire (Pregnyl[MC]) pour l'induction d'une spermatogénèse chez les hommes hypogonadiques hypogonadotrophiques désirant procréer.

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

Le prix de Pregnyl[MC] est de 72 $ pour 10 000 U. Selon les posologies usuelles (1 500 U à 9 000 U par semaine), le coût mensuel du traitement varie entre 43 $ et 259 $.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant justifie l'efficience de Pregnyl[MC] par le faible coût de traitement qu'il représente, soit [redacted]. Ce coût est obtenu à partir de la posologie recommandée dans la monographie et de celle utilisée lors des essais cliniques, respectivement.

En contrepartie, une analyse coût-efficacité est réalisée à partir des résultats cliniques disponibles chez des hommes hypogonadiques hypogonadotrophiques. Un modèle pharmacoéconomique de type arbre de décision a été élaboré afin de tenir compte des différents modes de procréation pouvant mener à une grossesse. Selon les résultats sur les grossesses provenant de l'étude de Burris, un ratio coût-efficacité pertinent à l'évaluation est calculé. Il s'agit d'un coût par homme ayant obtenu une spermatogénèse menant à une grossesse, à la suite d'un traitement avec l'hCG d'origine urinaire seule.

Le scénario de base inclut un traitement initial d'un an avec l'hCG pour l'atteinte d'une spermatogénèse. Le cas échéant, selon l'essai de Burris, une durée de traitement additionnelle de 14 mois permettrait au couple d'obtenir une grossesse dans 54 % des cas. Selon la posologie utilisée dans cette étude et considérant que la conception se fait de façon naturelle, le ratio 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).

efficacité obtenu est de 11 463 $. Un autre scénario considère la dose maximale qui serait utilisée au Québec selon les experts consultés (9 000 U/semaine). Le ratio est alors de 15 622 $.

Par ailleurs, une certaine proportion d'hommes ayant obtenu une spermatogénèse ne pourra pas procréer de façon naturelle. Les couples concernés pourraient alors recourir à diverses procédures médicales (fécondation *in vitro* (FIV), récupération de spermatozoïdes avec injection intra-cytoplasmique, etc.). Il est présumé que la proportion de couples devant recourir à ces méthodes sera faible. Un scénario hypothétique selon lequel moins de 20 % des couples feraient l'usage de la FIV et de l'injection intra-cytoplasmique conduit à des ratios de 16 328 $ et de 20 915 $ respectivement, pour les posologies de 6 000 U et de 9 000 U par semaine.

Notons toutefois quelques limites à cette modélisation :

- les données d'efficacité pour l'obtention de grossesses à la suite d'un traitement avec l'hCG proviennent d'une étude de faible qualité méthodologique;
- les pourcentages de grossesses utilisés à la suite d'une technique de procréation assistée sont ceux obtenus chez des femmes infertiles alors que, dans la majorité des cas, il s'agira de femmes fertiles;
- les proportions réelles d'usage des différents modes de procréation chez cette population sont incertaines.

Ainsi, les ratios obtenus sont jugés acceptables, mais ils comportent une très grande incertitude.

En conséquence, selon les hypothèses retenues, l'INESSS conclut qu'une thérapie hormonale avec une hCG d'origine urinaire telle que Pregnyl[MC], chez l'homme hypogonadique hypogonadotrophique, 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)

Un succès de traitement chez l'homme peut nécessiter une intervention de procréation assistée chez une femme fertile. Cependant, dans une majorité des cas, il peut mener à une conception naturelle. Il appartient donc au couple de choisir de poursuivre ou non avec ces techniques de procréation.

L'impact budgétaire présenté par le fabricant suppose que le traitement de l'infertilité chez les hommes hypogonadiques hypogonadotrophiques serait offert à [redacted] individus la première année, à [redacted] la deuxième et à [redacted] la troisième. L'estimation du coût du traitement correspond à une administration [redacted]. Ainsi, selon l'hypothèse que [redacted], l'impact du remboursement de Pregnyl[MC] pour l'infertilité masculine est présenté 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).

Impact budgétaire net de l'inscription de Pregnyl[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]
INESSS [b,c]	RAMQ	5 489 $ à 29 984 $	8 273 $ à 45 191 $	3 990 $ à 21 737 $	17 752 $ à 96 911 $

a Estimation du fabricant excluant le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste
b Estimation de l'INESSS incluant le coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,20 $ et une marge bénéficiaire du grossiste
c Scénarios selon que la dose utilisée est minimalement de 1 500 U par semaine et au maximum de 9 000 U par semaine

Notons que certaines hypothèses de l'impact proposé par le fabricant sont remises en question. De nouvelles estimations sont obtenues en considérant :

- qu'environ 1 % des hommes infertiles présenteraient de l'hypogonadisme hypogonadotrophique;
- que la posologie varierait entre 1 500 U à 9 000 U par semaine;
- que la durée de traitement serait d'au plus un an pour l'ensemble des hommes ciblés et de 14 mois additionnels pour ceux qui obtiennent une spermatogénèse, soit 55 % de ceux-ci.

En conséquence, des coûts additionnels variant entre 18 000 $ et 97 000 $ pourraient être imputés au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription de Pregnyl[MC] à la section des médicaments d'exception.

Notons que, comme décrit précédemment, des coûts additionnels liés au recours à des techniques de procréation assistée sont à prévoir. Selon les hypothèses retenues et en tenant compte du nombre d'hommes qui seraient traités, des coûts d'environ 12 000 $ en médicaments pour la femme et d'environ 33 500 $, en services médicaux seraient imputés aux budgets de la RAMQ.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande l'ajout de Pregnyl[MC] à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. L'indication reconnue serait la suivante :

- chez l'homme atteint d'hypogonadisme hypogonadotrophique, dans le cadre d'une activité de procréation assistée. L'autorisation initiale sera donnée pour une durée maximale de 12 mois.

  Une poursuite du traitement d'une durée maximale de 14 mois sera accordée à l'homme qui présente une spermatogénèse induite par ce traitement.

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

- **Bouloux PM, Nieschlag E, Burger HG, et coll.** Induction of spermatogenesis by recombinant follicle-stimulating hormone (puregon) in hypogonadotropic azoospermic men who failed to respond to human chorionic gonadotropin alone. J Androl 2003; 24(4):604-11.
- **Burris AS, Rodbard HW, Winters SJ, et coll.** Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: the response to human chorionic gonadotropin is predicted by initial testicular size. J Clin Endocrinol Metab. 1988; 66(6):1144-51.
- **European Metrodin HP Study Group.** Efficacy and safety of highly purified urinary follicle-stimulating hormone with human chorionic gonadotropin for treating men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. Fertil Steril 1998; 70(2):256-62.
- **Matsumoto AM, Snyder PJ, Bhasin S, et coll.** Stimulation of spermatogenesis with recombinant human follicle-stimulating hormone (follitropin alfa; GONAL-f): long-term treatment in azoospermic men with hypogonadotropic hypogonadism. Fertil Steril 2009; 92(3):979–90.

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).

RENVELA[MC] – Hyperphosphorémie lors d'insuffisance rénale chronique

JUIN 2011

Marque de commerce : Renvela
Dénomination commune : Sévélamer (carbonate de)
Fabricant : Genzyme
Forme : Comprimé
Teneur : 800 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le carbonate de sévélamer (Renvela[MC]) est un polymère utilisé comme chélateur du phosphore. Il est indiqué « pour la maîtrise de l'hyperphosphatémie chez les patients dialysés souffrant d'insuffisance rénale terminale ». Pour sa part, le chlorhydrate de sévélamer (Renagel[MC]) est inscrit comme médicament d'exception pour les personnes en insuffisance rénale grave selon certaines conditions. D'autres chélateurs du phosphore sont inscrits sur les listes, soit le carbonate de calcium à la section régulière, alors que l'acétate de calcium, le gluconate/glucoheptonate de calcium et le lanthane hydraté (Fosrenol[MC]) sont inscrits dans la section des médicaments d'exception. Il s'agit de la première évaluation de Renvela[MC].

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Un essai randomisé (Delmez 2007) et un essai ouvert (Ketteler 2008) ont été retenus afin d'apprécier la valeur thérapeutique. L'essai clinique randomisé, à double insu et en chassé-croisé de Delmez vise à démontrer l'équivalence entre l'efficacité de Renvela[MC] et celle de Renagel[MC] pour réduire la phosphorémie chez 79 sujets hémodialysés. Les patients reçoivent des doses permettant de stabiliser la phosphorémie entre 1,1 mmol/l et 2,1 mmol/l et d'obtenir une calcémie dans l'écart normal pendant une période de huit semaines. Lors du changement de traitement, les doses sont converties gramme pour gramme vers l'autre sel de sévélamer, pour une seconde période de huit semaines. Les principaux résultats sont les suivants :

- la phosphorémie moyenne s'est maintenue de façon équivalente chez les sujets recevant des doses identiques de Renvela[MC] ou de Renagel[MC]. Le ratio obtenu des moyennes géométriques est de 0,99 (IC90 % : 0,95 à 1,03);
- la proportion des sujets ayant atteint la cible de phosphorémie, soit entre 3,5 mmol/l et 5,5 mmol/l, à la fin de la huitième semaine de traitement, est semblable dans les deux groupes : 71 % avec Renagel[MC] contre 70 % avec Renvela[MC];
- les effets indésirables de Renvela[MC] sont semblables à ceux de Renagel[MC], quoique le premier semble mieux toléré au niveau gastro-intestinal.

La seconde publication (Ketteler 2008) est un essai ouvert mené chez 46 insuffisants rénaux prédialysés (stade 4 et stade 5) recevant Renvela[MC] pendant huit semaines. Les doses du chélateur sont titrées de façon à viser les phosphorémies cibles selon le stade d'insuffisance rénale. Les principaux résultats à la semaine 8 sont les suivants :

- la phosphorémie moyenne s'est abaissée de façon significative comparativement au taux de base lorsque les sujets ont reçu Renvela[MC] (- 0,45 ± 0,32 mmol/l, $p < 0,001$);

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 valeur cible de phosphorémie est atteinte chez 75 % des sujets présentant une insuffisance rénale de stade 4 et chez 70 % des sujets ayant une insuffisance rénale de stade 5;
- Renvela[MC] est bien toléré. Des effets indésirables digestifs mineurs ou modérés sont rapportés, la prévalence n'est pas précisée.

Une seule étude menée chez des sujets dialysés compare l'efficacité et l'innocuité de Renvela[MC] à celles de Renagel[MC]. Les résultats quant à leur équivalence sont conformes aux attentes; il s'agit du même principe actif, le sévélamer. Des données d'efficacité et d'innocuité semblables sont rapportées chez les patients prédialysés, bien que ces données soient d'un niveau de preuve inférieur. Un avantage de Renvela[MC] consisterait à augmenter les taux sériques de bicarbonates, bien que ce paramètre ne soit pas contrôlé dans les études. En clinique, Renvela[MC] pourrait être intéressant pour les personnes prédialysées présentant une acidose métabolique et qui ne pourraient recevoir des doses optimales de calcium en tant que chélateur des phosphates pour contrôler l'hyperphosphorémie.

Par conséquent, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) reconnaît que l'ensemble de ces éléments soutient la valeur thérapeutique de Renvela[MC] pour le traitement de l'hyperphosphorémie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique.

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

Le coût de traitement mensuel de Renvela[MC] est identique à celui de Renagel[MC], c'est-à-dire qu'il varie généralement entre 135 $ et 405 $.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant soumet une analyse de minimisation des coûts entre Renvela[MC] et Renagel[MC]. Ce type d'analyse est jugé adéquat étant donné que l'efficacité et l'innocuité des deux produits sont considérées comme équivalentes. Comme le coût de traitement de ces deux médicaments est identique, Renvela[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)

Dans l'impact budgétaire qu'il présente, le fabricant suppose que l'inscription de Renvela[MC] à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* [redacted]. Il prévoit aussi que les parts de marché de Renvela[MC] proviendraient [redacted]. La pénétration du marché [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 Renvela[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 [a]	RAMQ	> 128 323 $	> 256 645 $	> 513 291 $	> 898 259 $

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

Les prévisions de prise du marché avancées par le fabricant sont jugées optimistes chez les individus nouvellement traités. Toutefois, des prévisions à la baisse n'auront aucun effet sur l'impact budgétaire à court terme étant donné que le coût de traitement des deux médicaments est identique. Chez les personnes qui commencent un traitement ou qui sont déjà traitées avec Renagel[MC] et qui utiliseront à l'avenir Renvela[MC], il est réaliste de croire que l'impact budgétaire de ce changement sera nul.

Comme Renvela[MC] est composé de carbonate, il pourrait être utilisé par certains patients en prédialyse présentant une acidose métabolique et qui ne sont pas traités actuellement ou qui sont mal contrôlés avec le carbonate de calcium. Ainsi, il est attendu que des coûts supplémentaires seraient générés à la suite de son inscription. Étant donné que le nombre de patients prédialysés mal contrôlés avec le carbonate de calcium est difficilement estimable, l'impact budgétaire est calculé seulement pour la population en prédialyse sans traitement. L'impact budgétaire serait donc sous-estimé. Il est prévu que Renvela[MC] serait utilisé chez 2,5 %, 5 % et 10 % de cette population la première année, la deuxième année et la troisième année, respectivement. Ainsi, à l'aide de données provenant des cliniques de prédialyse du Québec et selon un coût de traitement mensuel moyen de 225 $, basé sur les statistiques de facturation à la RAMQ pour Renagel[MC] en 2010, il a été calculé que des coûts supplémentaires de plus de 898 000 $ seraient à prévoir pour les trois prochaines années.

Outre les considérations et éléments d'information présentés précédemment, aucun autre point particulier ne caractérise ce dossier.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande l'ajout de Renvela[MC] sur les listes de médicaments selon la même indication reconnue que pour Renagel[MC], soit :

- comme chélateur du phosphore chez les personnes en insuffisance rénale grave lorsqu'un sel de calcium est contre-indiqué, non toléré ou ne permet pas un contrôle optimal de l'hyperphosphorémie.

  Il est à noter que le sévélamer ne sera pas autorisé de façon concomitante avec le lanthane hydraté;

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

- **Delmez J, Block G, Roberston J, et coll.** A randomized, double-blind, crossover design study of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate in patients on hemodialysis. Clin Nephrol 2007; 68:386-91.
- **Ketteler M, Rix M, Fan S, et coll.** Efficacy and tolerability of sevelamer carbonate in hyperphosphatemic patients who have chronic kidney disease and are not on dialysis. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:1125-30.

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).

SAIZEN[MC] – Hormone de croissance

JUIN 2011

Marque de commerce : Saizen
Dénomination commune : Somatotrophine
Fabricant : Serono
Forme : Cartouche
Teneurs : 6 mg, 12 mg, 20 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Saizen[MC] est une hormone de croissance, la somatotrophine, produite par une technologie recombinante de l'ADN, en une séquence identique à celle de l'hormone de croissance humaine. La nouvelle présentation de Saizen[MC] est une cartouche multidose comprenant une solution injectable. La forme actuellement inscrite est une poudre injectable qui nécessite une reconstitution avant l'injection. Trois teneurs font l'objet de la demande, soit celle de 6 mg (solution de 5,83 mg/ml), celle de 12 mg (solution de 8 mg/ml) et celle de 20 mg (solution de 8 mg/ml). La cartouche permet l'usage d'un dispositif injecteur qui offrirait aux patients et aux aidants une facilité d'injection que le produit en poudre ne permet pas.

Il s'agit de la première demande d'évaluation pour cette nouvelle présentation en cartouches de Saizen[MC].

BREF HISTORIQUE

Saizen[MC] en poudre injectable à la teneur de 3,3 mg a été inscrit sur les listes de médicaments en janvier 1997. Actuellement, les indications reconnues sont les suivantes :

- pour le traitement des enfants et des adolescents présentant un retard de croissance dû à une sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance endogène […];
- pour le traitement des enfants et adolescents présentant un retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique jusqu'à la transplantation rénale […];
- pour le traitement de la déficience en hormone de croissance chez les personnes dont la croissance osseuse est terminée […];
- pour le traitement du syndrome de Turner.

Les teneurs de 5 mg et de 8,8 mg ont été ajoutées respectivement en avril 2000 et juin 2006, avec les mêmes indications.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de Saizen[MC] a déjà été reconnue. La bioéquivalence de la présentation liquide par rapport à la poudre injectable a été démontrée.

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 des cartouches de Saizen[MC] est de 261 $ pour 6 mg, de 522 $ pour 12 mg et de 870 $ pour 20 mg. Le coût par milligramme est de 43,50 $, et ce, pour les trois teneurs. Par ailleurs, les coûts par milligramme de la poudre injectable de Saizen[MC] sont actuellement de 40,17 $, de 40,87 $ et de 43,50 $ pour les teneurs de 3,33 mg, de 5 mg et de 8,8 mg, respectivement. La fiole de 8,8 mg contient un surplus de remplissage de 10 % pour palier les pertes engendrées par l'utilisation du dispositif click.easy[MC].

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant fournit une justification du coût du traitement avec les nouvelles cartouches [redacted].

Une comparaison des coûts de traitement entre la nouvelle forme pharmaceutique et les fioles de poudre injectable est réalisée. On constate que le coût par milligramme des trois teneurs en cartouches correspond à celui de la fiole de 8,8 mg lorsque le surplus de remplissage est pris en compte. En considérant que le transfert vers les cartouches se fera en presque totalité par les utilisateurs actuels des fioles avec le système click.easy[MC] de 8,8 mg, l'INESSS juge que Saizen[MC], sous la forme de cartouches, 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)

Dans son impact budgétaire, le fabricant, conclut que l'ajout des cartouches [redacted]. Selon l'hypothèse que les cartouches ne remplaceront que les fioles avec le système click.easy[MC] à 8,8 mg, l'impact financier sera nul pour le budget de la RAMQ.

Outre les considérations et éléments d'information présentés précédemment, aucun autre point particulier ne caractérise ce dossier.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande d'inscrire les cartouches de Saizen[MC] 6 mg, 12 mg et 20 mg aux listes de médicaments selon les mêmes indications reconnues.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **EMD Serono.** Monographie de produit de Saizen[MC]. Avril 2010.

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).

THALOMID[MC] – Myélome multiple

JUIN 2011

Marque de commerce : Thalomid
Dénomination commune : Thalidomide
Fabricant : Celgene
Forme : Capsule
Teneurs : 50 mg, 100 mg et 200 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le thalidomide est un immunomodulateur qui possède des propriétés anti-inflammatoires et anti-angiogéniques. Son mécanisme d'action n'est pas entièrement élucidé, mais il appert que le thalidomide module les intégrines et la production d'interleukines et inhibe l'angiogenèse. Il est indiqué « en association avec le melphalan et la prednisone pour le traitement des patients de 65 ans ou plus atteints de myélome multiple encore jamais traité ». D'autres traitements de première intention du myélome multiple sont inscrits sur l'une ou l'autre des listes de médicaments, notamment le melphalan (Alkeran[MC]) en association avec la prednisone (versions génériques), la dexaméthasone (Dexasone[MC] et autres) et le bortézomib (Velcade[MC]). Il s'agit de la première évaluation de Thalomid[MC] pour le traitement de première intention du myélome multiple.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique, les publications de Facon (2007), de Palumbo (2006, 2008), de Hulin (2009), de Beksac (2010), de Wijermans (2010) et de Waage (2010) ont été retenues. Ces essais ont été réalisés chez des personnes souffrant d'un myélome multiple jamais traité et qui ne sont pas candidates à une greffe de cellules souches. Leur but est de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association melphalan/prednisone/thalidomide (MPT) à celles de l'association melphalan/prednisone (MP).

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 cliniques comparant l'association melphalan/prednisone/thalidomide (MPT) à l'association melphalan/prednisone (MP) chez les personnes atteintes d'un myélome multiple jamais traité

Étude clinique RRI[a] (IC95 %) ou valeur p	**Survie globale (mois)**		**Survie sans progression (mois)**		**Réponses partielles et complètes**	
	MPT	**MP**	**MPT**	**MP**	**MPT**	**MP**
Facon 2007	51,6	33,2	27,5	17,8	76 %	35 %
RRI[a] (IC95 %)	0,59 (0,46 à 0,81)		0,51 (0,39 à 0,66)		---	
Palumbo 2006/2008 (GIMEMA)	45,0	47,6	21,8	14,5	76 %	48 %
RRI[a] (IC95 %)	1,04 (0,76 à 1,44)		0,63 (0,48 à 0,81)		---	
Hulin 2009	44,0	29,1	24,1	18,5	62 %	31 %
RRI[a] (IC95 %)	0,68 (0,48 à 0,96)		0,62 (0,47 à 0,83)		---	
Beksac 2010	26,0	28,0	21,0	14,0	58 %	38 %
Valeur p	p = 0,65		p = 0,34		---	
Wijermans 2010 (HOVON)	40,0	31,0	13,0 [b]	9,0 [b]	66 %	45 %
RRI[a] (IC95 %) ou valeur p	0,75 (0,56 à 1,00)		p < 0,001			
Waage 2010	29,0	32,0	15,0	14,0	57 %	40 %
RRI[a] (IC 95 %)	1,12 (0,85 à 1,49)		0,89 (0,70 à 1,14)		---	

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio)*
b Survie sans événement

Les études comparant l'association MPT à l'association MP sont toutes randomisées, mais seules celles de Hulin et de Waage sont contrôlées avec placebo et réalisées à double insu. Elles sont hétérogènes quant à la population étudiée (âge, statut de performance, etc.), quant aux facteurs pronostiques génétiques, quant aux doses et aux posologies des médicaments et quant à la présence ou non d'un traitement de maintien avec le thalidomide. L'objectif d'évaluation principal diffère d'une étude à l'autre.

Survie globale

La survie globale, qui est le paramètre d'évaluation principal des études de Facon, de Hulin et de Waage, est le paramètre d'évaluation privilégié. L'analyse des résultats permet de faire les constats suivants :

- la survie globale est prolongée de 18 mois dans le groupe recevant l'association MPT comparativement au groupe recevant l'association MP, et ce, malgré le fait que le groupe

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).

MPT soit défavorisé par des facteurs génétiques de moins bon pronostic comme en témoignent les caractéristiques de base des sujets (Facon);

- la survie globale est prolongée de 15 mois (Hulin) et de 9 mois (Wijermans) dans le groupe recevant l'association MPT;
- il n'y a pas de différence de survie globale entre les deux groupes (Waage). Cela peut s'expliquer par le haut pourcentage d'abandons liés à la toxicité du thalidomide, d'une part car la dose de thalidomide était très élevée et, d'autre part, car un tiers des sujets avaient un faible statut de performance (ECOG de 3 ou plus) au moment de l'inclusion dans l'étude;
- il n'y a pas de différence sur la survie globale entre les deux groupes (Palumbo). Il est toutefois difficile de conclure sur ce paramètre, car la survie globale est ici un objectif d'évaluation secondaire, la durée du traitement est très courte, des traitements subséquents sont administrés lors de la récidive et ceux-ci sont peu décrits;
- il n'y a pas de différence sur la survie globale entre les deux groupes (Beksac). Il s'agit cependant d'un paramètre d'évaluation secondaire. De plus, les sujets recevant l'association MP avaient la possibilité, après trois mois de traitement, de recevoir l'association MPT si la maladie était stable ou en progression.

Survie sans progression et survie sans événement

La survie sans progression et la survie sans événement sont des paramètres d'évaluation intéressants : ils ont l'avantage de ne pas être influencés par les traitements subséquents. L'évaluation des résultats des différentes études permet de faire les constats suivants :

- la survie sans événement est prolongée de quatre mois dans le groupe recevant l'association MPT par rapport au groupe recevant l'association MP (Wijermans);
- la survie sans progression est prolongée de six mois (Palumbo, Hulin) à dix mois (Facon) dans le groupe MPT comparativement au groupe MP;
- il n'y a pas différence de survie sans progression entre les deux groupes (Waage). Tout comme pour la survie globale, cela peut être attribuable au haut pourcentage d'abandons liés à la toxicité du thalidomide.

Réponses partielles et complètes

Le paramètre d'évaluation principal des études de Palumbo et de Beksac est la réponse au traitement. Dans toutes les études, les résultats montrent que le pourcentage de réponses partielles et complètes est nettement supérieur chez les sujets recevant l'association MPT par rapport à ceux recevant l'association MP.

Innocuité

L'ajout du thalidomide à l'association MP hausse le pourcentage d'effets indésirables de grade 3 ou de grade 4. Ces effets sont particulièrement les suivants : thromboembolies veineuses, troubles hématologiques, neuropathies périphériques, infections et fatigue.

En conclusion, plusieurs études comparent l'efficacité de l'association MPT à celle de l'association MP et leurs résultats concordent assez bien. L'association MPT permet de prolonger la survie globale et la survie sans progression ou la survie sans événement comparativement à l'association MP. Les données révèlent que l'ajout du thalidomide à l'association MP entraîne un fort pourcentage de réponses partielles et complètes. Cependant, le thalidomide accroît la toxicité du traitement. Somme toute, l'INESSS est d'avis que 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).

thalidomide, en association avec le melphalan et la prednisone, satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de première intention du myélome multiple chez les personnes non candidates à l'autogreffe.

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

Le thalidomide s'administre par voie orale. Au coût de traitement du thalidomide ou du bortézomib s'ajoute celui de l'association MP (environ 50 $). À la dose de 200 mg par jour, le coût du traitement avec le thalidomide est de 5 267 $ par cycle de 42 jours. Ce coût est moins élevé que le coût moyen d'un cycle de traitement de 42 jours avec le bortézomib (6 687 $).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une étude non publiée dans laquelle les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels entre les associations MPT et MP [redacted] sont évalués chez les sujets atteints d'un myélome multiple non antérieurement traité et qui ne sont pas éligibles à une greffe de cellules souches. Cette analyse :

- [redacted];
- porte sur un horizon temporel à vie;
- est réalisée selon une perspective ministérielle dans laquelle sont considérés les coûts directs tels ceux du traitement, du suivi de routine et de la prise en charge des effets indésirables;
- intègre les valeurs d'efficacité et d'innocuité qui proviennent [redacted];
- inclut les valeurs d'utilité provenant [redacted].

Rapports coût-efficacité et coût-utilité différentiels comparant l'association melphalan/prednisone/thalidomide (MPT) à un traitement par le melphalan et la prednisone (MP) seuls

Différentiel comparativement à MP	Fabricant	INESSS
Coût	[redacted]	[redacted]
Années de vie gagnées (AVG)	[redacted]	[redacted]
QALY gagnés	[redacted]	[redacted]
Ratio coût-efficacité différentiel	[redacted]	[redacted]
Ratio coût-utilité différentiel	[redacted]	[redacted]
Analyse de sensibilité probabiliste	[redacted].	[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).

De façon générale, cette étude pharmacoéconomique est de bonne qualité méthodologique. L'analyse repose principalement sur la comparaison de l'association MPT avec l'association MP. Les résultats de l'étude portant sur cette comparaison suggèrent un ratio coût-utilité jugé élevé. Par contre, on constate une incertitude relativement à certaines hypothèses clés du modèle. En effet, deux facteurs principaux pourraient affecter à la baisse le ratio :

- le gain de survie globale modélisé de l'association MPT par rapport à l'association MP [redacted] est inférieur à celui observé dans les études cliniques (14,9 mois dans l'étude de Hulin et 18,4 mois dans celle de Facon);
- la dose moyenne de thalidomide considérée [redacted] semble surestimée, la monographie du produit recommandant une dose quotidienne de 200 mg et une diminution de celle-ci en présence de certaines conditions. Alors qu'une diminution du coût serait observée, l'ampleur de l'effet sur les ratios demeure indéterminée puisque les bénéfices pourraient également être différents.

Toutefois, deux autres facteurs pourraient affecter à la hausse le ratio :

- la modélisation de la survie sans progression est surestimée. Elle résulte en un gain de [redacted] pour l'association MPT comparativement à l'association MP, alors que des différences de 5,6 mois et 9,7 mois sont observées dans les essais cliniques de Hulin et de Facon, respectivement;
- cela se traduit par un gain surestimé en années de vies pondérées par la qualité (QALY) avec l'association MPT puisque les sujets demeurent pour une période prolongée dans cet état de santé auquel une plus grande valeur d'utilité est associée.

Ces derniers facteurs pourraient toutefois être contrebalancés par les deux premiers puisque le différentiel de survie globale modélisé et la dose moyenne considérée sont jugées conservatrices.

Par ailleurs, malgré les limites d'une [redacted], le ratio coût-utilité différentiel de l'association MPT en comparaison avec l'association MP [redacted] pour le traitement de première intention du myélome multiple.

En somme, considérant l'ensemble de ces éléments, le ratio coût-utilité différentiel de l'association MPT en comparaison avec l'association MP est jugé élevé, mais acceptable. En effet, il comporte un niveau d'incertitude sur certains paramètres clés du modèle qui pourrait permettre de revoir à la baisse la valeur du ratio. Ainsi, le thalidomide administré en association avec le melphalan et la prednisone satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement de première intention des personnes souffrant d'un myélome multiple.

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)

Certaines conséquences sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé sont prises en considération dans l'analyse des aspects pharmacoéconomiques alors que d'autres ne peuvent l'être.

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 pour la personne atteinte de la maladie
Le thalidomide s'administre par voie orale tandis que son comparateur, le bortézomib, s'administre par perfusion intraveineuse. Ainsi, bien que tous deux nécessitent le même nombre de visites à l'hématologue, plus de déplacements à la clinique d'hémato-oncologie sont requis pour l'administration du bortézomib. Par conséquent, l'usage du thalidomide réduit les déplacements et le temps passé à la clinique d'hémato-oncologie, deux éléments qui ont des conséquences sur la personne atteinte et son entourage.

Conséquences sur les autres composantes du système de santé
Lorsqu'il est comparé au bortézomib, la formulation orale du thalidomide lui confère un avantage, car son usage permettrait de :

- libérer des ressources professionnelles spécialisées et déjà très occupées pour le traitement ou le suivi des autres patients de la clinique d'hémato-oncologie;
- réduire l'achalandage à la clinique d'hémato-oncologie et ainsi permettre une meilleure utilisation des ressources matérielles et hospitalières.

Impact budgétaire
Une approche épidémiologique est utilisée dans l'analyse d'impact budgétaire fournie par le fabricant. Selon ses hypothèses, des parts de marché de [redacted] devraient être détenues par le produit au cours des trois premières années suivant son inscription. Ces dernières proviendraient [redacted]. Considérant qu'aucun coût pour la RAMQ n'était attribué à l'association MPT puisqu'elle était remboursée en établissement ou par le programme compassionnel de la compagnie, l'inscription du thalidomide à la liste résulterait en un coût additionnel de [redacted] pour les trois premières années sur le budget médicament de la RAMQ.

Impact budgétaire net de l'inscription du thalidomide à la section des médicaments d'exception de la liste pour le traitement du myélome multiple

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[a]	RAMQ	6 780 196 $	7 268 433 $	7 761 383 $	21 810 012 $
	Établissements	-4 006 531 $	-4 347 975 $	-4 692 734 $	-13 047 240 $

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

Selon les hypothèses retenues et considérant les répercussions de l'inscription sur les traitements de deuxième intention, l'inscription du thalidomide devrait résulter en un impact net d'environ 22 M$ sur trois ans pour le budget de la RAMQ. Toutefois, le thalidomide n'étant plus remboursé par les établissements de santé et puisqu'un déplacement des parts de marché du bortézomib est attendu, des économies de 13 M$ sont estimées pour le budget des établissements pour la même période. Les analyses de sensibilité montrent que l'impact budgétaire net varie, dépendamment des hypothèses retenues, de 4,3 M$ à 9,2 M$ pour la combinaison des budgets de la RAMQ et des établissements pour les trois premières années d'inscription du thalidomide.

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, les conséquences de l'inscription du thalidomide sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé sont significatives. Le bilan des économies et des coûts additionnels sur divers budgets de santé résulte en coûts substantiels. Cela inclut une réallocation des ressources humaines et hospitalières, ce qui permet d'améliorer l'efficience du système de santé. D'autres conséquences ne sont pas quantifiables monétairement, mais tout aussi importantes pour les patients.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande l'inscription de Thalomid[MC] sur les listes de médicaments pour le traitement de première intention du myélome multiple. L'indication reconnue serait la suivante :

- en association avec le melphalan et la prednisone, pour le traitement de première intention du myélome multiple, chez des personnes non candidates à la greffe de cellules souches.

  La durée maximale de l'autorisation initiale est de 6 mois.

  Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie documentée par chacun des 3 éléments suivants :

  La maladie est en progression dès qu'un des éléments est satisfait. La progression de la maladie se définit pour chacun d'eux de la façon suivante :

  - une augmentation ≥ 25 % (par rapport au résultat observé au début du traitement) :
    - de la protéine monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être ≥ 5 g/l);
    - de la protéine monoclonale urinaire (l'augmentation absolue doit être ≥ 200 mg par 24 heures);
    - de la différence entre les chaînes légères libres (l'augmentation absolue doit être ≥ 100 mg/l);
    - des plasmocytes médullaires (l'augmentation absolue doit être ≥ 10 %).

    Parmi les 4 dosages ci-dessus, le médecin devra fournir le résultat du test qu'il juge le plus approprié pour la personne traitée.

  - une augmentation des lésions osseuses ou des plasmocytomes;

  - l'apparition d'une hypercalcémie définie par une calcémie corrigée > 2,8 mmol/l sans autre cause apparente.

  La durée maximale des autorisations subséquentes est de 6 mois.

  Il est à noter que le thalidomide ne sera pas autorisé en association avec le bortézomib.

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

- **Beksac M, Haznedar R, Firatli-Tuglular, et coll.** Addition of thalidomide to oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. Eur J Heamatol 2010; 86:16-22.
- **Facon T, Mary JY, Hulin C, et coll.** Melphalan and prednisone pus thalidomide versus melphalan and prednisone alone reduced-intensity antologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. Lancet 2007; 370:1209-18.
- **Hicks LK, Haynes AE, Reece DE, et coll.** A meta-analysis and systematic review of thalidomide for patients with previously untreated multiple myeloma. Cancer Treat Rev 2008; 34:442-52.
- **Hulin C, Facon T, Rodon P, et coll.** Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. J Clin Oncol 2009; 27(22):3664-70.
- **Kumar A, Hozo I, Wheatley K, et coll.** Thalidomide versus bortézomib based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma: a systematic review. Am J Hematol 2011; 86(1): 18-24.
- **Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et coll.** Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. Lancet 2006; 367:825-31.
- **Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, et coll.** Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: uptated results of a randomized controlled trial. Blood 2008; 112:3107-14.
- **San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et coll.** Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med 2008; 359:906-17.
- **van Agthoven M, Segeren CM, Buijt I, et coll.** A cost-utility analysis comparing intensive chemotherapy alone to intensive chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous stem-cell rescue in newly diagnosed patients with stage II/III multiple myeloma; a prospective randomised phase III study. Eur J Cancer 2004; 40:1159-69.
- **Waage A, Gimsing P, Fayers P, et coll.** Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. Blood 2010; 116(9):1405-12.

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).

- **Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, et coll.** Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 study. J Clin Oncol 2010; 28: 3160-6.

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).

ULORIC[MC] – Hyperuricémie en présence de goutte

JUIN 2011

Marque de commerce : Uloric
Dénomination commune : Fébuxostat
Fabricant : Takeda
Forme : Comprimé
Teneur : 80 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le fébuxostat est un inhibiteur de la xanthine oxydase qui empêche la formation d'acide urique endogène à partir de la xanthine et dont la structure chimique se distingue de celle de l'allopurinol. Il est indiqué « pour réduire les taux d'acide urique sérique chez les patients atteints de la goutte ». Deux classes de médicaments sont actuellement utilisées dans cette indication et inscrites sur les listes. Il s'agit des inhibiteurs de la xanthine oxydase, comme l'allopurinol, ainsi que des uricosuriques comme le probénécide et la sulfinpyrazone. L'allopurinol est généralement considéré comme l'agent de choix en présence de complications de l'hyperuricémie comme des dépôts d'urate mis en évidence par la présence de tophus ou d'une arthrite goutteuse. Il s'agit de la première demande d'évaluation pour ce produit dont la disponibilité se limite à la teneur de 80 mg.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Plusieurs essais impliquant le fébuxostat sont disponibles dans des études comparatives et de prolongation (Becker 2005, 2009, 2010 et Schumacher 2008). Afin d'apprécier sa valeur thérapeutique, les publications à double insu de Schumacher et de Becker (2005 et 2010) ont été retenues.

Dans les essais à répartition aléatoire de Schumacher et de Becker (2005 et 2010), le fébuxostat est comparé à l'allopurinol. La dose d'allopurinol est ajustée en fonction de la clairance de la créatinine, en cas d'insuffisance rénale. Le paramètre d'évaluation principal de ces études est la proportion de sujets ayant atteint une concentration d'acide urique sérique (AUS) inférieure à 360 µmol/l, aux trois dernières visites pour les deux premières études et à la visite finale pour celle de Becker (2010). L'objectif thérapeutique à atteindre dans le traitement de l'hyperuricémie symptomatique est en effet la baisse et le maintien de l'uricémie en deçà de 360 µmol/l. Pour ces trois essais, l'analyse statistique s'appuie sur une hypothèse de non-infériorité du fébuxostat par rapport à l'allopurinol avec une marge de 10 % pour la borne inférieure de l'intervalle de confiance.

L'étude APEX (Schumacher) est un essai de 28 semaines, à répartition aléatoire et à double insu comparant le fébuxostat 80 mg, 120 mg et 240 mg à l'allopurinol 100 mg et 300 mg, ainsi qu'au placebo. Le devis en est un de supériorité par rapport au placebo et de non-infériorité par rapport à l'allopurinol. Les sujets sont atteints de goutte ou d'hyperuricémie (AUS ≥ 480 µmol/l). La colchicine et le naproxène sont administrés à tous les participants pendant les huit

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).

premières semaines de l'étude en prévention de la crise de goutte aiguë, qui survient fréquemment à l'instauration d'un agent hypo-uricémiant.

L'étude FACT (Becker 2005) est un essai à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 52 semaines, impliquant des personnes avec un diagnostic de goutte ou d'hyperuricémie (AUS ≥ 480 µmol/l). Son but est de comparer le fébuxostat 80 mg et 120 mg à l'allopurinol 300 mg. Tout comme dans l'essai précédent, la colchicine et le naproxène sont administrés pendant les huit premières semaines de l'étude en prévention de la crise de goutte aiguë.

L'étude CONFIRMS de Becker (2010) est à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée d'une durée de 24 semaines. Elle vise à comparer l'innocuité et l'efficacité du fébuxostat 40 mg et 80 mg à celles de l'allopurinol chez des sujets atteints de goutte et dont la concentration d'AUS est supérieure ou égale à 480 µmol/l. Contrairement aux deux études précédentes, la colchicine et le naproxène sont administrés pendant les six premiers mois en prévention des crises de goutte aiguë.

Les principaux résultats de ces études, selon l'analyse en intention de traiter, pour la teneur de 80 mg, la seule acceptée par la monographie canadienne, sont les suivants :

- la concentration d'AUS est inférieure à 360 µmol/l chez 48 % et 53 % des sujets recevant le fébuxostat 80 mg comparativement à 22 % et 21 % de ceux recevant l'allopurinol dans les études APEX et FACT respectivement;
- la concentration d'AUS est inférieure à 360 µmol/l chez 67 % des sujets recevant le fébuxostat 80 mg et chez 42 % de ceux recevant l'allopurinol dans l'étude CONFIRMS. Il s'agit d'une différence de 25 % ($p < 0,001$), ce qui démontre la supériorité du fébuxostat 80 mg par rapport à l'allopurinol;
- des crises de goutte aiguë sont rapportées plus fréquemment chez les sujets recevant le fébuxostat que chez ceux recevant l'allopurinol. Ce résultat est statistiquement en défaveur du fébuxostat dans les études APEX et FACT, mais n'est pas différent entre le fébuxostat et l'allopurinol dans l'étude CONFIRMS où la prophylaxie a été administrée pendant toute la durée de l'étude.

Les trois études retenues sont des essais de non-infériorité dont les validités interne et externe sont jugées bonnes. Concernant la concentration d'AUS, il s'agit d'un paramètre d'évaluation qui corrèle avec l'apparition de la goutte et de ses complications, surtout lorsqu'elle est associée à des éléments cliniques tels des dépôts d'acide urique (tophus). Il est en effet reconnu que l'hyperuricémie chronique entraîne des problèmes graves tels des dépôts d'acide urique (tophus), des érosions osseuses et éventuellement une destruction articulaire. Quant au comparateur, il s'avère que les doses d'allopurinol n'ont pas été titrées en fonction des concentrations d'AUS. Cependant, celles utilisées dans l'étude représentent l'usage courant de ce médicament, tel qu'observé dans la population assurée par la portion publique du régime général. [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).

Les abandons sont nombreux dans ces études et, dans les études APEX et FACT, ils sont significativement en défaveur du fébuxostat. Cela peut probablement être attribué à la survenue plus fréquente des crises de goutte aiguë avec le fébuxostat qu'avec l'allopurinol. Dans l'étude CONFIRMS, dans laquelle la prophylaxie est étendue à six mois, des pourcentages similaires de survenue des crises de goutte aiguë sont rapportés. Les abandons dans cette étude sont de 21 % pour les sujets recevant le fébuxostat 80 mg et de 18 % pour ceux recevant l'allopurinol. Cependant, les données d'une étude de prolongation de deux ans (Becker 2009) démontrent que les sujets recevant le fébuxostat 80 mg demeurent plus longtemps sous traitement que ceux recevant l'allopurinol (100 mg ou 300 mg).

En conclusion, l'efficacité est reconnue pour le fébuxostat lorsqu'il est comparé à l'allopurinol, sur la réduction des concentrations d'AUS. L'objectif d'évaluation principal des études porte sur un paramètre intermédiaire dont l'INESSS reconnaît la corrélation avec les complications de la goutte. C'est pourquoi l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique du fébuxostat pour le traitement de l'hyperuricémie chez les patients atteints de goutte.

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

Le coût mensuel du traitement avec le fébuxostat 80 mg administré une fois par jour est de 48 $ alors qu'il est de 6 $ pour l'allopurinol 300 mg.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une étude non publiée dans laquelle le fébuxostat est comparé à l'allopurinol pour le traitement de l'hyperuricémie chez les patients atteints de goutte. Cette analyse présente les caractéristiques suivantes :

- [redacted];
- un horizon temporel de 30 ans;
- des donnés d'efficacité provenant [redacted];
- une perspective d'un ministère de la santé, incluant les coûts médicaux directs.

Les résultats obtenus correspondent à des ratios de [redacted] pour la population ayant une fonction rénale normale et de [redacted] pour celle présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Toutefois, ces résultats n'ont pas été retenus puisque cette analyse présente plusieurs limites, dont :

- la représentativité inadéquate de l'évolution de la maladie par le modèle;
- l'incertitude quant à la nature de la relation qui existerait entre la fréquence des crises de goutte et le pourcentage d'AUS (Halpern 2009, Shoji 2004, Stevenson 2011) [redacted];
- la faible validité externe des données d'utilité recueillies dans une étude non publiée et l'incertitude de la nature de la relation entre celles-ci et le pourcentage d'AUS;
- la surestimation de certains coûts déterminés pour l'utilisation des soins de santé, dont celui de prise en charge d'une crise de goutte.

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, l'étude soumise ne peut pas être retenue pour évaluer l'efficience du fébuxostat comparativement à l'allopurinol pour la population hyperuricémique en général.

Par ailleurs, un autre modèle pharmacoéconomique non publié, annoncé dans diverses publications (NICE 2008, Stevenson), a été analysé. Il s'agit d'une modélisation qui compare le fébuxostat à l'absence de traitement. Les données d'efficacité pour le fébuxostat proviennent de la comparaison avec le bras placebo de l'essai de Schumacher (2008). Les coûts utilisés sont ceux de la Grande-Bretagne. Après certaines modifications pour adapter le modèle à la réalité québécoise (coût du médicament et teneur disponible) le ratio coût-utilité estimé est inférieur à 10 000 $/QALY gagné. Malgré l'incertitude liée à ce résultat, l'INESSS juge que le fébuxostat satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique chez les personnes pour lesquelles l'hyperuricémie doit être corrigée et chez qui l'allopurinol ne peut être utilisé.

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 personnes intolérantes à l'allopurinol, estimées à environ 2 % à 5 %, ou présentant une contre-indication ont très peu de solutions de rechange pour le traitement de l'hyperuricémie. Le fébuxostat possède une structure chimique qui n'induit pas d'allergie croisée avec l'allopurinol. Ainsi, une nouvelle option thérapeutique, pour ces patients intolérants à l'allopurinol ou chez qui son usage est contre-indiqué, est souhaitée.

L'impact budgétaire présenté par le fabricant cible les personnes qui n'ont pas répondu au traitement par l'allopurinol, qui ne tolèrent pas ce médicament ou chez qui il est contre-indiqué. Les parts de marché estimées pour le fébuxostat sont de [redacted] la première année, de [redacted] la deuxième et de [redacted] la troisième. Les estimations sont présentées dans le tableau suivant.

Impact budgétaire net de l'inscription d'Uloric[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 + faible			[redacted]
		Le + élevé			[redacted]
INESSS [b]	RAMQ [c]	1 435 630 $	1 506 963 $	1 581 839 $	4 524 432 $
	Analyse de sensibilité	Proportion de 10 % de la population			9 386 599 $

a Estimation du fabricant excluant le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste
b Estimation de l'INESSS incluant le coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,20 $ et une marge bénéficiaire du grossiste
c Scénario tenant compte du fait que le fébuxostat sera remboursé lorsque le traitement à l'allopurinol est contre-indiqué ou non toléré

Notons que certaines hypothèses avancées par le fabricant sont réalistes compte tenu du positionnement qu'il avait préconisé. De nouvelles estimations sont obtenues en considérant :

- qu'environ 5 % de la population ciblée correspondrait à l'indication reconnue;

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 croissance moyenne du nombre de personnes qui utilisent l'allopurinol et le coût moyen de son usage selon les statistiques de facturation à la RAMQ.

En conséquence, des coûts additionnels variant entre 4,5 M$ et 9,4 M$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription du fébuxostat à la section des médicaments d'exception.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande l'ajout d'Uloric[MC] à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. L'indication reconnue serait la suivante :

- pour le traitement des personnes ayant des complications d'une hyperuricémie chronique, comme des dépôts d'urate mis en évidence par des tophus ou une arthrite goutteuse, en présence de contre-indication ou d'intolérance sérieuse à l'allopurinol;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et coll.** Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med. 2005; 353(23):2450-61. [correction publiée parue dans N Engl J Med 2006;354(14):1533].
- **Becker MA, Schumacher HR Jr, Espinoza LR, et coll.** The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. Arthritis Res Ther 2010; 12(2):R63. Epub 2010 Apr 6.
- **Becker MA, Schumacher HR Jr, MacDonald PA, et coll.** Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. J Rheumatol 2009; 36(6):1273-82. Epub 2009 Mar 13.
- **Halpern R, Fuldeore MJ, Mody RR, et coll.** The effect of serum urate on gout flares and their associated costs: an administrative claims analysis. J Clin Rheumatol 2009;15:3-7.
- **National Institute for Health and Clinical Excellence.** NICE technology appraisal guidance 164. Febuxostat for the management of hyperuricaemia in people with gout. 2008: 1-29. [En ligne. Page consultée le 31 janvier 2011] http://www.nice.org.uk/nicemedia/live /12101/42738/42738.pdf.
- **Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et coll.** Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. Arthritis Rheum 2008; 59(11):1540-8.
- **Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, et coll.** Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. Rheumatol 2009; 48(2):188-94.
- **Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N.** A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. Arthritis Rheum 2004;51(3):321-5
- **Stevenson M, Pandor A.** Febuxostat for the management of hyperuricaemia in patients with gout. A NICE single technology appraisal. Pharmacoeconomics 2011; 29(2):133-40. doi: 10.2165/11535770-000000000-00000.
- **Wu EQ, Patel PA, Mody RR, et coll.** Frequency, risk, and cost of gout-related episodes among the elderly: does serum uric acid level matter? J Rheumatol 2009;36:1032-40.

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).

VIMPAT – ÉPILEPSIE

JUIN 2011

Marque de commerce : Vimpat
Dénomination commune : Lacosamide
Fabricant : U.C.B.
Forme : Comprimé
Teneurs : 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le lacosamide est un anticonvulsivant dont le mécanisme d'action précis reste inconnu. Selon certaines hypothèses, il contrôlerait l'hyperexcitabilité des membranes neuronales par l'inactivation lente des canaux sodiques en fonction du voltage, diminuant ainsi le risque de crise d'épilepsie. Santé Canada a délivré un avis de conformité pour ce produit « comme traitement adjuvant dans la prise en charge des crises d'épilepsie partielles chez les patients épileptiques dont les crises ne sont pas maîtrisées de manière satisfaisante par les traitements classiques ». À la section régulière des listes, on trouve plusieurs antiépileptiques. L'oxcarbazépine (Trileptal[MC]) se trouve, quant à elle, à la section des médicaments d'exception.

Il s'agit de la première évaluation pour Vimpat[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'apprécier la valeur thérapeutique du lacosamide pour le traitement adjuvant des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation et non contrôlées par un traitement classique, les études de Ben-Menachem (2007), de Halász (2009) et de Chung (juin 2010) ainsi que les analyses *a posteriori* de Chung (décembre 2010) et de Sake (2010) ont été évaluées.

Les études de Ben-Menachem, de Halász et de Chung (juin 2010) sont des essais randomisés, à double insu et contrôlés avec un placebo. Ces trois études, qui possèdent un devis semblable, visent à évaluer l'efficacité et l'innocuité de différentes doses de lacosamide, en traitement adjuvant, chez des patients âgés de plus de 16 ans. Pour être éligibles à l'étude, les patients devaient avoir présenté, au cours d'une phase initiale de 8 semaines, au moins 4 crises d'épilepsie partielles par 28 jours (médiane de 11 crises à 13,5 crises selon les groupes). La majorité des patients (62 %) reçoivent en concomitance deux antiépileptiques et certains d'entre eux (45 %) ont essayé plus de sept antiépileptiques antérieurement. Le traitement avec le lacosamide, administré par voie orale, est amorcé à une dose de 100 mg/jour, laquelle est augmentée chaque semaine jusqu'à 200 mg/jour, 400 mg/jour ou 600 mg/jour sur une période de quatre à six semaines selon l'étude. Le traitement est poursuivi à ces doses pour une période supplémentaire de 12 semaines (phase d'entretien).

Les analyses *a posteriori* de Chung (décembre 2010) et de Sake combinent les résultats obtenus sur les paramètres d'efficacité principaux définis *a priori* dans ces trois études.

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'efficacité du lacosamide comparativement à celle du placebo est donc évaluée dans ces analyses où la puissance statistique est augmentée.

L'analyse de Chung (décembre 2010) présente les données d'efficacité et d'innocuité obtenues pour les trois doses de lacosamide et pour le placebo au cours de la phase d'entretien. Ces résultats, selon une analyse en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Résultats d'efficacité du lacosamide contre le placebo comme traitement adjuvant chez les sujets souffrant de crises d'épilepsie partielles, avec ou sans généralisation

Placebo (n = 359)	**Lacosamide 200 mg/jour** (n = 267)	**Lacosamide 400 mg/jour** (n = 466)	**Lacosamide 600 mg/jour** (n = 202)
Pourcentage de patients ayant une réduction de 50 % ou plus des crises partielles			
23 %	34 %[a]	40 %[b]	40 %[b]
Pourcentage de réduction médian du nombre de crises partielles par 28 jours			
18 %	33 %[a]	37 %[b]	39 %[b]

a Lacosamide contre placebo (valeur p < 0,05)
b Lacosamide contre placebo (valeur p < 0,001)

Cette analyse combinée est d'une bonne qualité méthodologique. Les études qu'elle inclut le sont également, bien qu'elles comportent certaines limites méthodologiques. Les paramètres d'évaluation sont ceux généralement utilisés pour l'évaluation des antiépileptiques. Les résultats montrent que le lacosamide augmente la proportion de patients qui obtiennent une réduction de 50 % ou plus des crises et réduit de façon plus importante le nombre de crises par 28 jours que le placebo, et ce, quelle que soit la dose administrée. Ces différences sont statistiquement significatives. Toutefois, dans les études de Ben-Menachem et de Halász, l'efficacité du lacosamide administré à raison de 200 mg/jour ne se distingue pas de celle du placebo pour ces deux paramètres. Du point de vue clinique, ces améliorations sont jugées significatives. Les effets indésirables rencontrés, tels que les étourdissements, les nausées et la vision anormale sont plus fréquents lorsque la dose de lacosamide est élevée, mais leur incidence diminue au cours de la phase d'entretien. Des abandons liés à ces effets indésirables sont rencontrés chez 17 % des patients recevant le lacosamide comparativement à 5 % de ceux recevant le placebo.

L'analyse de Sake présente, elle aussi, les données d'efficacité et d'innocuité des différentes doses de lacosamide comparées à celles du placebo au cours du traitement. Les résultats obtenus sont semblables à ceux rapportés dans l'analyse de Chung (décembre 2010). De plus, la publication de Sake inclut une analyse de sous-groupe qui permet de comparer l'efficacité du lacosamide en association avec au moins un antiépileptique qui inhibe les canaux sodiques (carbamazépine, lamotrigine, oxcarbazépine ou un dérivé de la phénytoïne) ou en association avec d'autres antiépileptiques, à celle du placebo. Les principaux résultats de cette sous-analyse, selon l'intention de traiter modifiée, 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).

Résultats d'efficacité du lacosamide contre le placebo, en association à au moins un antiépileptique, chez les sujets souffrant de crises d'épilepsie partielles, avec ou sans généralisation

Traitement concomitant	Placebo	Lacosamide 200 mg/jour	Lacosamide 400 mg/jour	Lacosamide 600 mg/jour
Pourcentage de patients ayant une réduction de 50 % ou plus des crises partielles				
Inhibiteur(s) des canaux sodiques	23 %	33 %	40 %[a]	42 %[a]
Autres antiépileptiques	25 %	42 %	62 %[a]	79 %[a]
Pourcentage de réduction médian du nombre de crises partielles par 28 jours				
Inhibiteur(s) des canaux sodiques	19 %	33 %[a]	39 %[a]	43 %[a]
Autres antiépileptiques	28 %	38 %	63 %[a]	79 %[a]

a Lacosamide contre placebo (valeur $p < 0,01$)

Les résultats de cette analyse montrent que le lacosamide, qu'il soit associé à un autre inhibiteur des canaux sodiques ou à d'autres types d'antiépileptiques, procure des bénéfices cliniques significatifs. Ces bénéfices s'observent tant sur la proportion de patients qui obtiennent une réduction de 50 % ou plus des crises que sur le nombre de crises par 28 jours. Cependant, ils ne sont généralement présents qu'avec les doses quotidiennes de lacosamide de 400 mg et de 600 mg. Finalement, les bénéfices apparaissent moins importants lorsque le lacosamide est associé à des inhibiteurs des canaux sodiques qu'avec d'autres antiépileptiques. Les effets indésirables associés au lacosamide donné en concomitance aux inhibiteurs des canaux sodiques semblent être liés à la dose administrée, ce qui ne semble pas être le cas pour le lacosamide associé aux autres antiépileptiques.

Dans les études disponibles, le choix du comparateur a porté sur un placebo, aucune étude ne comparant le lacosamide avec d'autres antiépileptiques. Toutefois, étant donné que la clientèle visée est réfractaire à de nombreux antiépileptiques et qu'il n'existe pas de séquence recommandée dans l'administration des différents agents, la comparaison avec un placebo est considérée appropriée. Par ailleurs, l'épilepsie est une maladie chronique qui nécessite un traitement continu. L'efficacité du lacosamide n'a pas été démontrée sur plus de 18 semaines de traitement. Cela ne permet donc pas d'évaluer son efficacité ni son innocuité à long terme. De plus, l'effet de ce traitement sur la qualité de vie des patients n'a pas été évalué dans ces études. Toutefois, les résultats soutiennent l'efficacité du lacosamide en association avec d'autres antiépileptiques dans le traitement adjuvant de l'épilepsie partielle réfractaire, par une réduction significative de la fréquence des crises. Ces résultats ont un impact clinique important.

En conséquence, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique du lacosamide pour le traitement des crises d'épilepsie partielles réfractaires.

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

À la dose de 400 mg par jour, le coût du traitement mensuel avec le lacosamide est de 298 $. Ce coût est inférieur à celui des versions originales du lévétiracétam (321 $) et de l'oxcarbazépine (347 $), mais supérieur à celui des autres options thérapeutiques (7 $ à 208 $) ayant la même indication.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une étude non publiée dans laquelle le ratio coût-utilité différentiel entre le lacosamide et le placebo, tous deux administrés en association à d'autres antiépileptiques, est évalué chez les sujets atteints d'épilepsie qui sont réfractaires au traitement classique. Cette analyse :

- [redacted];
- porte sur un horizon temporel de deux ans, divisé en quatre phases de six mois;
- s'appuie sur les données d'efficacité [redacted];
- inclut les valeurs d'utilité provenant de [redacted];
- est réalisée selon la perspective ministérielle dans laquelle sont considérés les coûts de traitement, des visites chez le médecin et chez le spécialiste, des hospitalisations, des visites à l'urgence, ainsi que de l'évaluation préchirurgicale et de la chirurgie;
- est également réalisée selon la perspective sociétale où, en plus des coûts directs, sont inclus les coûts relatifs à la perte de productivité.

Rapport coût-utilité différentiel comparant le lacosamide au placebo, tous deux en association à d'autres antiépileptiques

Différentiel comparativement au placebo	Fabricant	INESSS
Perspective ministérielle		
Coût	[redacted]	1 468 $
QALY gagnés	[redacted]	0,03
Ratio coût-utilité différentiel	[redacted]	43 922 $/QALY gagné
Perspective sociétale		
Coût	[redacted]	1 212 $
QALY gagnés	[redacted]	0,03
Ratio coût-utilité différentiel	[redacted]	36 269 $/QALY gagné
Analyse de sensibilité probabiliste (selon la perspective ministérielle)	[redacted]	nd

De façon générale, cette étude pharmacoéconomique est de bonne qualité méthodologique. Les résultats de l'analyse reposant sur la comparaison du lacosamide avec le placebo, indiquent un ratio coût-utilité jugé acceptable. Par contre, on constate une incertitude relativement à certaines hypothèses clés du modèle qui pourrait affecter à la hausse le ratio :

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 valeur d'utilité incorporée dans le modèle pour l'état de [redacted] est jugée faible. Le ratio est très sensible à ce paramètre. Toutefois, lorsqu'une valeur moyenne pondérée de la valeur d'utilité obtenue de quatre études (0,58) est utilisée (Messori 1998, Selai 2002, Vickrey 1992 et 1993), le ratio demeure acceptable;
- dans la perspective sociétale, le coût en perte de productivité est jugé surestimé. Si un coût plus conservateur était utilisé, le ratio serait vraisemblablement plus élevé.

Par contre, deux autres facteurs pourraient affecter à la baisse le ratio :

- le nombre de crises dans les deux groupes à l'état de base est jugé conservateur. De fait, si la modélisation est réalisée avec un nombre plus élevé de crises, soit la moyenne pondérée des trois études, le ratio diminue à environ 30 000 $/QALY avec la perspective ministérielle;
- dans le modèle, le nombre de patients qui se trouvent à l'état [redacted] alors que, selon les résultats des études, il est plus élevé d'environ 2,5 % avec le lacosamide. Ainsi, puisque la plus forte valeur d'utilité est attribuée à cet état de santé, le lacosamide se trouve défavorisé.

La comparaison étant réalisée contre le placebo, les résultats doivent être interprétés avec prudence. De fait, sur la base des données cliniques disponibles, le ratio traduit une situation où le lacosamide est utilisé après un échec à plus de deux antiépileptiques dans la grande majorité des cas. Pour un patient donné, dans le cas où d'autres options disponibles et moins coûteuses n'auraient pas été essayées, le lacosamide pourrait représenter une option de traitement qui n'est pas coût-efficace.

Toutefois, le ratio coût-utilité différentiel du lacosamide en comparaison avec le placebo est jugé acceptable malgré la présence d'une incertitude sur certains paramètres clés du modèle. Ainsi, le lacosamide, en ajout à d'autres antiépileptiques, satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement des sujets atteints d'épilepsie qui sont réfractaires au traitement classique.

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 lacosamide sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et de services sociaux sont partiellement prises en considération dans l'analyse des aspects économique et pharmacoéconomique. Le traitement de l'épilepsie par ce produit génère cependant des conséquences significatives qui ne peuvent être entièrement traduites par ces critères.

Le lacosamide est destiné à des individus dont la maladie est caractérisée par un nombre élevé de crises convulsives, ce qui entraîne une morbidité certaine. De plus, il vise des personnes dont la maladie a résisté à plusieurs traitements médicamenteux. Dans ce contexte, une nouvelle option de traitement qui s'ajoute à l'arsenal thérapeutique existant présente un intérêt particulier. Cependant, bien que le lacosamide démontre une efficacité à réduire de façon significative la fréquence des crises, l'épilepsie demeure souvent invalidante puisque le nombre de crises est rarement réduit à zéro. Un retour au travail ou une autorisation pour la conduite

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).

automobile ne peuvent donc pas être envisagés chez la majorité des patients. Ils retrouvent néanmoins une plus grande autonomie et une meilleure qualité de vie lorsqu'un traitement est efficace.

Pour évaluer l'impact budgétaire de l'inscription du lacosamide comme médicament d'exception, une analyse basée sur les ordonnances chez les utilisateurs [redacted] est fournie par le fabricant. Les parts de marché proviennent [redacted]. Ainsi, le fabricant prévoit que le lacosamide s'approprierait [redacted] des anticonvulsivants utilisés pour traiter l'épilepsie à chacune des trois premières années suivant son inscription. Des coûts additionnels pour la RAMQ d'environ [redacted] seraient ainsi engendrés.

Impact budgétaire net de l'inscription du lacosamide à la liste pour le traitement des crises partielles d'épilepsie, avec ou sans généralisation

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[a]	RAMQ	1 544 108 $	3 767 863 $	6 180 125 $	11 492 096 $
	Analyse de sensibilité	Le plus faible			9 058 063 $

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

Selon les hypothèses retenues, considérant une dose moyenne quotidienne de 400 mg, des coûts additionnels d'environ 11,5 M$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription du lacosamide à la section des médicaments d'exception. Toutefois, selon une analyse de sensibilité considérant une dose moyenne quotidienne de 300 mg (OMS, *defined daily dose*), l'inscription du lacosamide pourrait mener à des coûts d'environ 9,1 M$.

RECOMMANDATION

En conséquence, en tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande l'ajout de Vimpat[MC] à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. L'indication reconnue serait la suivante :

- pour le traitement adjuvant des personnes souffrant d'épilepsie partielle réfractaire, c'est-à-dire qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à au moins deux antiépileptiques;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, et coll.** Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. Epilepsia 2007;48:1308-17.
- **Chung S, Ben-Menachem E, Sperling MR, et coll.** Examining the clinical utility of lacosamide: pooled analyses of the three phase II/III clinical trials. CNS Drugs 2010 Dec 1;24(12):1041-54.
- **Chung S, Sperling MR, Biton V, et coll.** Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. Epilepsia 2010 Jun;51:958-67.

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).

- **Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, et coll.** Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. Epilepsia 2009;50:443-53.
- **Messori A, Trippoli S, Becagli P, et coll.** Adjunctive lamotrigine therapy in patients with refractory seizures: a lifetime cost-utility analysis. Eur J Clin Pharmacol 1998;53:421-7.
- **Sake JK, Hebert D, Isojärvi J, et coll.** A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. CNS Drugs 2010;24(12):1055-68.
- **Selai CE, Trimble M, Price ML.** Evaluation of the relationship between epilepsy severity and utility. Présenté au congrès ISPOR Fifth Annual European Conference, November 3-5 2002, Rotterdam.
- **Vickrey BG, Hays RD, Graber J, et coll.** A health-related quality of life instrument for patients evaluated for epilepsy surgery. Med Care 1992;30(4):299-319.
- **Vickrey BG.** A procedure for developing a quality-of-life measure for epilepsy surgery patients. Epilepsia 1993;34 Suppl 4:S22-7.

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

RITUXAN[MC] – Leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B)

JUIN 2011

Marque de commerce : Rituxan
Dénomination commune : Rituximab
Fabricant : Roche
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 10 mg/ml

Ajout d'une indication reconnue par l'INESSS à la Liste Établissements – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre l'antigène CD20 fixé à la surface des lymphocytes B matures et de certaines cellules tumorales. En se liant à ces cellules, le rituximab pourrait contribuer à leur élimination par différents mécanismes cytotoxiques ou par apoptose. Rituxan[MC] est indiqué « pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) de stade B ou C de Binet, ayant été traités auparavant ou n'ayant jamais été traités, en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide ». D'autres traitements de première intention de la LLC-B sont inscrits sur la *Liste de médicaments – Établissements*, notamment la fludarabine (Fludara[MC]) seule ou en association avec le cyclophosphamide (Procytox[MC]). La présente évaluation porte sur le traitement de première intention de la LLC-B. Il s'agit d'une première évaluation pour Rituxan[MC] pour cette indication.

BREF HISTORIQUE

Février 2011 Maintien à l'étude pour le traitement des patients atteints de LLC-B ayant déjà été traités auparavant

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, celles de Hallek (2010) et de Tam (2008) sont celles particulièrement retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Hallek est un essai randomisé, ouvert et contrôlé, réalisé auprès de 817 personnes atteintes de LLC-B de stade A, B ou C de Binet et n'ayant jamais été traitées. Cette étude vise à comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association rituximab/fludarabine/cyclophosphamide (R-FC) à celles de l'association fludarabine/cyclophosphamide (FC). Les sujets ont reçu six cycles de traitement. La cohorte est principalement composée de personnes atteintes de LLC-B de stade B et C (95 %). Les principaux résultats à trois ans apparaissent 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 Hallek (2010)

Paramètre d'évaluation	R-FC [a]	FC [b]	RRI [c] (IC 95 % [d]) ou valeur p
Résultats d'efficacité			
Survie sans progression	51,8 mois	32,8 mois	p < 0,0001
Proportion de patients sans progression à 3 ans	65 %	45 %	RRI = 0,56 (0,46 à 0,69)
Proportion de patients en vie à 3 ans	87 %	83 %	RRI = 0,67 (0,48 à 0,92)
Rémission complète [e]	44 %	22 %	p < 0,0001
Réponse globale [e]	90 %	80 %	p < 0,0001
Résultats d'innocuité			
Effets indésirables (grade 3 ou 4)	76 %	63 %	p = 0,009
Neutropénie (grade 3 ou 4)	34 %	21 %	p < 0,0001
Leucocytopénie (grade 3 ou 4)	24 %	12 %	p < 0,0001
Infection	25 %	21 %	p = 0,18

a Association de rituximab, de fludarabine et de cyclophosphamide
b Association de fludarabine et de cyclophosphamide
c Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*)
d Intervalle de confiance à 95 %
e Proportion de patients chez qui on observe une rémission complète ou une réponse

L'étude de Hallek est de bonne qualité méthodologique. Elle inclut un grand nombre de sujets et la randomisation est bien effectuée. Elle est cependant sujette à certains biais, notamment car le traitement n'est pas administré à l'insu des investigateurs, ni des sujets. De surcroît, la réponse au traitement est déterminée par les investigateurs de l'étude sans contre-vérification par des évaluateurs indépendants. Néanmoins, il est possible de croire que l'association R-FC prolonge la survie sans progression de 19 mois, réduit le risque de décès de 33 % et double le pourcentage de rémission complète. L'ajout du rituximab à l'association FC augmente cependant l'incidence des effets indésirables de grade 3 ou 4. La fréquence des neutropénies est notamment augmentée, mais cela ne se traduit pas par une fréquence accrue des infections.

Les données de qualité de vie de l'étude de Hallek ont été présentées sous la forme d'une affiche lors d'un congrès de l'American Society of Hematology (Barbara 2009). La qualité de vie a été mesurée à l'aide d'un questionnaire EORTC C30 portant sur la santé globale, les états fonctionnels et divers symptômes. Les résultats montrent que la qualité de vie observée dans le groupe recevant l'association R-FC est semblable à celle observée dans le groupe recevant l'association FC.

L'étude d'observation de Tam a été réalisée auprès de 300 personnes atteintes d'une LLC n'ayant jamais été traitées. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association R-FC à la suite de six cycles de traitement. Les principaux résultats obtenus après un suivi

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).

actuarisé à 6 ans pour la cohorte entière (suivi médian de 72 mois variant de 32 à 100 mois) sont les suivants :

- le pourcentage de réponse globale est de 95 % incluant 72 % de rémission complète;
- la proportion de sujets en vie est de 77 %;
- la proportion de sujets sans progression est de 51 %.

Cette étude ne permet pas, à elle seule, de conclure sur l'efficacité du traitement R-FC, car il s'agit d'une étude non comparative dont le niveau de preuve est faible. Cependant, les résultats observés vont dans le même sens que ceux constatés dans l'étude principale.

En conclusion, les données cliniques analysées permettent d'affirmer que l'ajout du rituximab à l'association FC entraîne une prolongation de la survie sans progression d'une ampleur significative. Une réduction du risque de décès et une augmentation du pourcentage de rémission complète sont également observées. Quoique l'ajout du rituximab augmente la toxicité, cela ne se traduit pas par une détérioration de la qualité de vie. Pour l'ensemble de ces considérations, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) est d'avis que le rituximab, en ajout à l'association FC, satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de première intention de la LLC-B de stade B ou C.

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

Le coût de l'association R-FC, qui consiste en 6 cycles de traitement de 28 jours, est de 25 432 $. Ce coût est beaucoup plus élevé que celui des traitements comparateurs, le principal étant l'association FC dont le coût, pour 6 cycles de traitement de 28 jours, est de 1 871 $.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée évalue les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels entre l'association R-FC, l'association FC et le chlorambucil chez les personnes atteintes de LLC-B n'ayant jamais été traitées. Puisque le chlorambucil est le plus souvent proposé à des personnes qui ne pourraient pas tolérer l'association FC, il n'a pas été retenu comme un comparateur. Cette étude présente les caractéristiques suivantes :

- [redacted];
- des données d'efficacité comparant les associations R-FC et FC et provenant de [redacted];
- des mesures d'utilité estimées [redacted];
- une perspective d'un ministère de la santé incluant le coût en médicaments, les coûts d'administration et de suivi des médicaments, le coût des effets indésirables ainsi que le coût après la progression.

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 entre l'association R-FC et l'association FC chez les personnes atteintes de LLC-B n'ayant jamais été traitées

Stratégies	Coûts différentiels	Années de vie différentielles	QALY différentiels
Étude non publiée			
FC	[redacted] $	[redacted]	[redacted]
Ratio coût-efficacité	[redacted] $/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité	[redacted] $/QALY gagné		
Analyses de sensibilité	De [redacted] $/QALY gagné à x $/QALY gagné		
INESSS			
Ratio coût-utilité	[redacted] $/QALY gagné		

Cette analyse pharmacoéconomique est de bonne qualité méthodologique. Les données les plus à jour de l'étude de Hallek, avec un suivi à 37,7 mois, montrent un gain en survie sans progression médian de 19 mois. Ces données auraient pu être utilisées dans le modèle. Le fabricant demeure tout de même conservateur sur cet aspect en incorporant les données à [redacted]. Toutefois, le gain en survie globale moyen de [redacted] mois généré par la modélisation est jugé optimiste. Un gain de 4 mois est considéré comme plus conservateur.

Les mesures d'utilité proviennent [redacted]. Dans une étude pharmacoéconomique réalisée chez des personnes atteintes d'une LLC à un stade plus avancé, l'utilité associée à la progression avait été fixée à [redacted]. Étant donné l'incertitude relative à l'utilité, une analyse de sensibilité faisant varier la valeur de l'utilité de l'état progression de 0,6 à 0,7 a été effectuée.

En considérant un gain de survie sans progression médian s'approchant des données publiées de Hallek, un gain moyen de survie globale de 4 mois, ainsi qu'une valeur d'utilité conservatrice pour l'état de progression, le ratio coût-utilité est de 25 109 $/QALY gagné. Ainsi, l'INESSS juge que Rituxan[MC] satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique chez les personnes atteintes de LLC-B n'ayant jamais été traitées.

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 LLC-B survient surtout chez les personnes âgées. Elle peut être asymptomatique et de progression lente, ou bien associée à une progression plus rapide. La LLC-B de faible gravité, soit de stade A de Binet, n'est normalement pas traitée. Une surveillance est préconisée. Chez les patients de stade A, l'espérance de vie est proche de celle de la population en général appariée selon l'âge. Elle raccourcit chez les individus symptomatiques, avec une durée médiane de survie d'environ 7 ans pour les malades au stade B, et de 3,5 ans pour ceux au stade C. Le but du traitement de la LLC-B est de réduire les symptômes et les complications découlant de diverses cytopénies, d'induire une rémission ainsi que de prolonger la vie. Jusqu'à tout récemment, les traitements de la LLC-B n'avaient pas de répercussions sur la survie globale. L'association R-FC est le premier traitement à avoir un effet positif sur la survie globale. La durée de cette prolongation n'est cependant pas déterminée. En revanche, l'association

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).

R-FC prolonge la survie sans progression de 19 mois, ce qui est jugé significatif sur le plan clinique.

L'impact budgétaire présenté par le fabricant suppose que le rituximab aura des parts de marché de [redacted] la première année, de [redacted] la deuxième année et de [redacted] la troisième année chez les individus atteints de LLC-B n'ayant jamais été traités. Elles proviendraient à [redacted].

Impact budgétaire net de l'ajout d'une indication reconnue à Rituxan[MC] à la *Liste de médicaments – Établissements*

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant [a]	Établissement	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Analyse de sensibilité	Le plus faible			[redacted]
		Le plus élevé			[redacted]
INESSS [a,b]	Établissement	1 466 055 $	1 801 592 $	2 176 736 $	5 444 383 $

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

b L'ajout de l'indication coûterait 10,3 M$ au cours des trois prochaines années. Toutefois, comme certains établissements remboursent déjà ce médicament, l'impact budgétaire net triennal serait de 5,4 M$.

Les parts de marché accordées au rituximab sont jugées réalistes. Toutefois, la répartition du marché de la LLC-B en première intention retenue par le fabricant n'est pas représentative de la réalité québécoise. De plus, comme le chlorambucil ne serait pas utilisé chez les patients aptes à recevoir l'association R-FC, il serait plus raisonnable de supposer qu'aucune des parts de marché ne proviendrait de ce produit. Ainsi, selon ses estimations, l'INESSS prévoit des dépenses supplémentaires de l'ordre de 10,3 M$ au cours des trois prochaines années.

Le rituximab est déjà utilisé dans plusieurs hôpitaux du Québec pour des patients atteints de LLC-B n'ayant jamais été traités. Son utilisation en première intention est estimée à 50 % des patients recevant l'association FC. L'impact budgétaire pressenti serait alors diminué, puisqu'une partie de ces coûts est déjà imputée au budget des établissements. L'impact budgétaire réel pourrait ainsi être de 5,4 M$ sur trois ans.

En conclusion, malgré des coûts substantiels, les conséquences de l'ajout d'une indication reconnue pour le rituximab sur la santé de la population sont significatives. L'association R-FC entraîne une prolongation de la survie sans progression et une réduction du risque de décès. L'INESSS est d'avis que l'ajout du rituximab à l'association FC entraîne des effets positifs sur la santé de la population et que les conséquences sur le système de santé sont raisonnables et équitables.

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 d'ajouter une indication reconnue à Rituxan[MC] sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention de la LLC-B. L'indication reconnue serait la suivante :

- en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide, pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) de stade B ou C de Binet;

  Les autorisations pour le rituximab sont données pour un maximum de 6 cycles de traitement. Le rituximab s'administre le premier jour de chaque cycle à la dose de 375 mg/m^2 pour le premier cycle et de 500 mg/m^2 pour les cycles suivants.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et coll**. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2010; 376:1164-74.
- **Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et coll.** Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2005; 23:4079-88.
- **Tam CS, O'Brien S, Wierda W, et coll.** Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. Blood 2008; 112(4)975-80.

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

CALCIUM ET MAGNÉSIUM CITRATE AVEC VITAMINE D[MC] – Supplément de calcium, de magnésium et de vitamine D

JUIN 2011

Marque de commerce : Calcium et Magnésium avec Vitamine D
Dénomination commune : Calcium (citrate de)/magnésium (citrate de)/vitamine D
Fabricant : Vida Nutra
Forme : Solution orale
Teneur : 500 mg – 200 mg – 500 UI

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Calcium et Magnésium avec Vitamine D[MC] est une solution orale combinant 500 mg de calcium, 200 mg de magnésium et 500 UI de vitamine D par 15 ml. Plusieurs combinaisons de calcium et de vitamine D sont inscrites sur les listes de médicaments, notamment des produits associant 400 UI, 800 UI ou 1 000 UI de vitamine D à 500 mg de calcium. Pour sa part, le magnésium est inscrit sur les listes sous forme de gluconate en comprimé et de glucoheptonate en solution orale. Cependant, aucun produit combinant ces trois nutriments n'est actuellement inscrit. Il s'agit de la première évaluation pour Calcium et Magnésium avec Vitamine D[MC].

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Le calcium est un minéral essentiel à la santé des os et des dents. Il est également nécessaire au bon fonctionnement de plusieurs systèmes. La vitamine D est une vitamine liposoluble essentielle, notamment pour son rôle dans le développement et le maintien de la santé des os et des dents. Quant au magnésium, c'est un minéral ayant un rôle important notamment dans l'homéostasie électrolytique. Certaines études suggèrent un lien entre la carence en magnésium et différentes conditions cliniques.

La combinaison de calcium et de vitamine D est recommandée par les guides de pratique concernant le traitement et la prévention de l'ostéoporose. Ainsi, les recommandations actuelles sont généralement pour une supplémentation systématique en calcium de 1 000 mg par jour et en vitamine D de 800 UI à 2 000 UI par jour en tant qu'appoint thérapeutique aux principaux agents pharmacologiques.

Concernant le magnésium, aucune ligne directrice n'a été produite pour en recommander une supplémentation quotidienne de façon systématique. De plus, la mesure des taux sériques de magnésium ne permet pas d'assurer le diagnostic de l'hypomagnésémie puisque le magnésium en circulation représente moins de 1 % du magnésium corporel total. Certains suggèrent un lien entre la carence en magnésium et différentes conditions cliniques. Dans un contexte où on

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).

combine le calcium et la vitamine D pour la prévention ou le traitement de l'ostéoporose, aucun essai clinique n'a permis de démontrer les bénéfices d'un apport supplémentaire en magnésium.

Calcium et Magnésium avec Vitamine D^MC est donc conforme aux recommandations actuelles de prévention et de traitement de l'ostéoporose quant à l'apport en calcium et en vitamine D qu'il fournit. Cependant, aucune ligne directrice ne recommande l'ajout systématique de magnésium dans un contexte de santé osseuse. L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) juge donc que la pertinence d'un produit combinant ces trois nutriments n'est pas démontrée.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande de ne pas inscrire Calcium et Magnésium avec Vitamine D^MC sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Dennehy C, Tsourounis C.** A review of select vitamins and minerals used by postmenopausal women. Maturitas 2010; 66:370-80.
- **Hanley DA, Cranney A, Jones G, et coll**. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. CMAJ 2010; 182(12):611-8.
- **Institute of Medicine.** Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. [site web] National Academy Press. Washington, DC, 1999. Disponible à http://ods.od.nih.gov/factsheets/magnesium (consulté le 16 mars 2011).
- **Ismail Y, Ismail AA, Ismail AAA**. The underestimated problem of using serum magnesium measurements to exclude magnesium deficiency in adults; a health warning is needed for "normal" results. Clin Chem Lab Med 2010; 48(3):323-7.
- **Reid RL, Blake J, Abramson B, et coll**. Mise à jour sur la ménopause et l'ostéoporose 2009. J Obstet Gynaecol Can 2009; 31(1):S1-S56.

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).

CELSENTRI[MC] – Infection par le VIH – Traitement de première intention

JUIN 2011

Marque de commerce : Celsentri
Dénomination commune : Maraviroc
Fabricant : ViiV
Forme : Comprimé
Teneurs : 150 mg et 300 mg

Ajout d'une indication – Médicament d'exception – Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le maraviroc est un antirétroviral de la classe des antagonistes du corécepteur CCR5. Contrairement aux autres antirétroviraux, le maraviroc cible la cellule humaine plutôt que le virus lui-même. Il se lie de façon sélective au corécepteur CCR5, empêchant la fusion du virus avec le lymphocyte CD4 et bloquant ainsi la première étape de la réplication virale. Le maraviroc n'agit pas sur les virus qui utilisent le corécepteur CXCR4. Il est indiqué « en association avec d'autres agents antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 à tropisme CCR5 chez les adultes ». Jusqu'à récemment, il n'était indiqué que chez des adultes ayant déjà fait l'objet d'un traitement antirétroviral. Il est d'ailleurs inscrit à la section des médicaments d'exception pour le traitement des personnes infectées par le VIH ayant déjà été traitées par des antirétroviraux ou dont la souche présente de multiples résistances. Plusieurs antirétroviraux appartenant à d'autres classes, comme l'atazanavir (Reyataz[MC]), le darunavir (Prezista[MC]), l'éfavirenz (Sustiva[MC]), le lopinavir/ritonavir (Kaletra[MC]) et le raltégravir (Isentress[MC]), sont utilisés pour traiter les personnes infectées par le VIH et n'ayant jamais été traitées.

Il s'agit de la première évaluation pour le maraviroc pour le traitement de première intention de l'infection par le VIH par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Le fabricant demande également le transfert de Celsentri[MC] à la section régulière des listes de médicaments.

BREF HISTORIQUE

Juin 2009 Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception :
- pour le traitement, en association avec d'autres antirétroviraux, des personnes infectées par le VIH à tropisme CCR5 ayant déjà été traitées par des antirétroviraux selon certaines conditions;
- pour le traitement en première intention, en association avec d'autres antirétroviraux, des personnes infectées par le VIH à tropisme CCR5 présentant de multiples résistances selon certaines conditions.

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

Afin d'apprécier la valeur thérapeutique du maraviroc pour le traitement de première intention de l'infection par le VIH, l'étude de Cooper (2010) et l'analyse de Sierra-Madero (2010) ont été analysées.

L'étude randomisée et de non-infériorité de Cooper (MERIT) compare l'efficacité et l'innocuité du maraviroc à celles de l'éfavirenz, tous deux combinés à l'association zidovudine/lamivudine (Combivir[MC]), chez 917 sujets infectés par un virus à tropisme CCR5 et n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux. Ces patients, dont le tropisme viral est identifié par le test phénotypique Trofile[MC], présentent une charge virale d'au moins 2 000 copies/ml et une absence de résistance virale à ces traitements. Le maraviroc est administré à raison de 300 mg une fois par jour ou deux fois par jour et l'éfavirenz, à raison de 600 mg une fois par jour. Les objectifs principaux de cette étude sont l'atteinte, à 48 semaines, d'une charge virale inférieure à 400 copies/ml et inférieure à 50 copies/ml. Il est convenu que la non-infériorité est démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % de la différence entre les groupes est supérieure à - 10 %. En raison d'une efficacité insuffisante, le groupe recevant le maraviroc une fois par jour a été abandonné prématurément à 16 semaines (n = 174). Les principaux résultats, selon l'analyse en intention de traiter modifiée, portant sur 721 individus recevant le maraviroc deux fois par jour ou l'éfavirenz, sont les suivants :

- une charge virale inférieure à 400 copies/ml est obtenue chez 70,6 % des individus recevant le maraviroc comparativement à 73,1 % de ceux recevant l'éfavirenz (différence ajustée de -3,0 %, limite inférieure de l'IC97,5 % : -9,5 %);
- une charge virale inférieure à 50 copies/ml est obtenue chez 65,3 % des individus recevant le maraviroc comparativement à 69,3 % de ceux recevant l'éfavirenz (différence ajustée de -4,2 %, limite inférieure de l'IC97,5 % : -10,9 %);
- une augmentation du décompte de lymphocytes CD4 de l'ordre de 170 cellules/µl avec le maraviroc et de 144 cellules/µl avec l'éfavirenz est observée, ce qui représente une différence de 26 cellules/µl (IC95 % : 7 à 46);
- des abandons liés à un manque d'efficacité sont observés chez 12 % des sujets recevant le maraviroc comparativement à 4 % de ceux recevant l'éfavirenz. À l'inverse, des abandons liés à des effets indésirables sont rencontrés chez 4 % des individus recevant le maraviroc comparativement à 14 % de ceux recevant l'éfavirenz (p < 0,001).

Dans cette analyse à 48 semaines, la non-infériorité du maraviroc est démontrée pour ce qui est de l'atteinte d'une charge virale inférieure à 400 copies/ml, mais ne l'est pas pour l'atteinte d'une charge virale inférieure à 50 copies/ml. Or, l'atteinte d'une charge virale inférieure à 50 copies/ml est l'objectif de traitement visé actuellement. [redacted].

Une seconde analyse des résultats a été menée. À l'aide d'un test de détection du tropisme à sensibilité améliorée (Trofile[MC] *enhanced sensitivity*), les échantillons sanguins prélevés initialement ont été analysés de nouveau. Les résultats permettent d'identifier que 15 % des patients (n = 107) inclus dans l'analyse primaire ne possèdent pas un tropisme CCR5. Ainsi, une analyse en intention de traiter modifiée, réalisée *a posteriori* chez cette population mieux ciblée (n = 614), montre :

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'atteinte d'une charge virale inférieure à 50 copies/ml chez 68,5 % des individus recevant le maraviroc comparativement à 68,3 % de ceux recevant l'éfavirenz (différence de -0,2 %, limite inférieure de l'IC97,5 % : -7,4 %).

Dans cette analyse *a posteriori*, la non-infériorité est démontrée pour l'atteinte d'une charge virale inférieure à 50 copies/ml à 48 semaines. [redacted]. Il était pertinent de procéder à une nouvelle analyse compte tenu de l'amélioration des tests de tropisme. Cependant, les résultats proviennent d'une analyse *a posteriori* liée à un niveau de preuve inférieur à celui de l'analyse prévue au départ. Ainsi, la non-infériorité de la thérapie antirétrovirale incluant le maraviroc par rapport à celle incluant l'éfavirenz ne peut pas être démontrée à la satisfaction de l'INESSS.

L'analyse de Sierra-Madero présente, quant à elle, les données d'efficacité et d'innocuité à 96 semaines chez les individus de l'étude MERIT dont le tropisme a été confirmé par le test de détection Trofile[MC] *enhanced sensitivity*. Or, les pourcentages de sujets obtenus avec une charge virale inférieure à 50 copies/ml à 96 semaines ne démontrent pas la non-infériorité du maraviroc par rapport à l'éfavirenz. La limite inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % (- 11,5 %) est hors de la marge de non-infériorité établie. Toutefois, selon une analyse menée sur un paramètre d'efficacité différent, soit le temps écoulé avant l'échec virologique, le maraviroc satisfait au critère de non-infériorité à 96 semaines.

Par ailleurs, le plus grand nombre d'abandons avec le maraviroc, lié à une réponse insuffisante au traitement, ne favorise pas son usage en première intention. De plus, l'association zidovudine/lamivudine à laquelle le maraviroc était combiné dans l'étude MERIT n'est plus recommandée en première intention; l'usage des associations ténofovir/emtricitabine (Truvada[MC]) ou abacavir/lamivudine (Kivexa[MC]) est plutôt suggéré. À ce sujet, aucunes données d'efficacité et d'innocuité ne sont disponibles pour le maraviroc avec ces associations. Il semble favoriser une augmentation du nombre de lymphocytes CD4 comparativement à l'éfavirenz, mais les répercussions cliniques restent difficiles à apprécier. Quant au profil d'innocuité, le maraviroc est généralement bien toléré et son profil apparaît plus favorable que celui de l'éfavirenz. En effet, le maraviroc occasionne moins d'effets indésirables de grade 3 et 4, tels que ceux sur le système nerveux central, et moins de changements quant au profil lipidique.

En résumé, les résultats initiaux obtenus à 48 semaines ne permettent pas de conclure que l'usage d'une thérapie antirétrovirale à base de maraviroc permet d'obtenir une réponse virologique non-inférieure à celle obtenue avec l'éfavirenz chez des sujets n'ayant jamais été traités. De plus, comme le démontrent les résultats de l'analyse *a posteriori* à 48 semaines, la sensibilité des tests de détection du tropisme influence grandement les résultats. Il apparaît donc essentiel de valider et de comparer la performance diagnostique des tests phénotypiques et génotypiques utilisés actuellement en clinique pour la détection du tropisme. Par ailleurs, l'efficacité virologique du maraviroc à long terme n'est pas confirmée. Ainsi, l'INESSS juge que les données sont insuffisantes pour reconnaître la valeur thérapeutique du maraviroc pour le traitement de première intention de l'infection par le VIH.

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

L'INESSS recommande de ne pas ajouter une indication reconnue pour Celsentri[MC] pour le traitement de première intention de l'infection par le VIH, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cooper DA, Heera J, Goodrich J, et coll.** Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretrovial-naive subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection. J Infect Dis 2010; 201(6):803-13.
- **Sierra-Madero J, Di Perri G, Wood R, et coll.** Efficacy and safety of maraviroc versus efavirenz, both with zidovudine/lamivudine: 96-week results from the MERIT study. HIV Clin Trials 2010; 11(3):125-32.

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).

DAXAS[MC] – Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

JUIN 2011

Marque de commerce : Daxas
Dénomination commune : Roflumilast
Fabricant : Nycomed
Forme : Comprimé
Teneur : 500 mcg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le roflumilast est un anti-inflammatoire non stéroïdien conçu pour cibler l'inflammation systémique et pulmonaire. Le mécanisme anti-inflammatoire du roflumilast repose sur l'inhibition sélective de la phosphodiestérase 4 (PDE4). Le roflumilast, administré par voie orale, est indiqué « à titre de traitement d'appoint aux bronchodilatateurs pour le traitement d'entretien de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) grave associée à la bronchite chronique (c.-à-d., patients qui ont des antécédents de toux et d'expectorations chroniques) chez des adultes ayant des antécédents de poussées fréquentes d'exacerbations ». À la section régulière des listes, on trouve des agonistes β_2 à longue action (BALA), un anticholinergique à longue action (ACLA) ainsi que des corticostéroïdes, tous à prendre par inhalation. Les associations d'un BALA avec un corticostéroïde inhalé se trouvent à la section des médicaments d'exception pour les patients atteints de MPOC d'intensité modérée ou grave qui présentent au moins une exacerbation par année.

Il s'agit de la première évaluation du roflumilast par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'apprécier la valeur thérapeutique du roflumilast, les études de Calverley (2007, 2009) et de Fabbri (2009) ainsi que les analyses de Rabe (2011) et de Rennard (2011) ont été retenues. Les études documentent l'usage du roflumilast administré à raison de 500 mcg une fois par jour, pour le traitement d'entretien de la MPOC chez une population de fumeurs ou d'anciens fumeurs.

Roflumilast en association à des bronchodilatateurs à courte durée d'action

La publication de Calverley (2009) combine les résultats de deux études cliniques randomisées et à double insu, menées selon un devis identique. Ces essais ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du roflumilast à celles d'un placebo sur la fréquence des exacerbations rencontrées chez des adultes atteints de MPOC d'intensité grave ou très grave. Ces sujets présentent une bronchite chronique et un historique d'exacerbations. Ils reçoivent le roflumilast ou le placebo en association à des bronchodilatateurs à courte durée d'action. L'usage de BALA inhalés est permis et environ 50 % des individus en utilisent. Les principaux résultats à 52 semaines provenant des données jumelées 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).

- le VEMS (prébronchodilatateur) est augmenté de 48 ml avec le roflumilast comparativement au placebo (IC95 % : 35 à 62, p < 0,0001);
- la fréquence moyenne des exacerbations par patient par année est de 1,14 avec le roflumilast et de 1,37 avec le placebo (réduction de 0,23 exacerbation ou de 17 %, p = 0,0003);
- pour le questionnaire de qualité de vie EuroQoL (EQ-5D), aucune différence significative des scores n'est observée entre le roflumilast et le placebo;
- les effets indésirables tels que la diarrhée, les nausées, les maux de tête et la perte de poids sont plus fréquents avec le roflumilast qu'avec le placebo.

Il s'agit d'études dont la qualité méthodologique est bonne. Toutefois, les résultats montrent que le roflumilast procure une faible amélioration de la fonction respiratoire et un effet modeste sur la réduction annuelle des exacerbations. Au point de vue clinique, une augmentation de 100 ml à 140 ml du VEMS et une réduction de la fréquence des exacerbations de 22 % (ou une exacerbation par patient par année) sont généralement considérées comme significatives selon les experts consultés (Make 2005). Le roflumilast est associé à divers effets indésirables, dont la perte de poids et la diarrhée, qui peuvent être problématiques chez une population malade et vieillissante.

De plus, une sous-analyse (Rabe), montre que l'ajout du roflumilast à un BALA ne confère pas de bénéfice additionnel cliniquement significatif. En effet, la fréquence moyenne des exacerbations par patient par année est alors réduite de 0,32 ou de 21 % (p = 0,01).

Roflumilast en association à un BALA ou à un ACLA
La publication de Fabbri combine les résultats de deux études cliniques randomisées et à double insu, menées selon un devis identique. Elle compare l'efficacité et l'innocuité du roflumilast à celles du placebo lorsqu'ils sont administrés en addition à un traitement d'entretien par un BALA ou un ACLA : le salmétérol ou le tiotropium. Les adultes sont atteints de MPOC d'intensité modérée ou grave et présentent une bronchite chronique. Des antécédents d'exacerbations ne sont pas requis. Aucun autre médicament utilisé pour le traitement de la MPOC n'est permis au cours de l'étude.

Les principaux résultats à 24 semaines chez les sujets recevant le roflumilast ou le placebo en association au salmétérol sont les suivants :
- le VEMS (prébronchodilatateur) est augmenté de 49 ml avec le roflumilast comparativement au placebo (IC95 % : 27 à 71, p < 0,0001);
- aucune réduction significative de la fréquence moyenne des exacerbations par patient par année n'est observée avec le roflumilast comparativement au placebo (réduction de 0,5 exacerbation ou de 21 %, p = 0,14);
- le pourcentage de patients présentant une exacerbation est inférieur avec le roflumilast comparativement au placebo (28 % contre 34 %, p = 0,04);
- des abandons liés aux effets indésirables sont rencontrés chez 17 % des individus recevant le roflumilast comparativement à 10 % de ceux recevant le placebo (p = 0,002).

Les principaux résultats à 24 semaines chez les sujets recevant le roflumilast ou le placebo en association au tiotropium 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).

- le VEMS (prébronchodilatateur) est augmenté de 80 ml avec le roflumilast comparativement au placebo (IC95 % : 51 à 110, p < 0,0001);
- aucune réduction significative de la fréquence moyenne des exacerbations par patient par année n'est observée avec le roflumilast comparativement au placebo (réduction de 0,4 exacerbation ou de 16 %, p = 0,36);
- le pourcentage de patients présentant une exacerbation est inférieur avec le roflumilast comparativement au placebo (22 % contre 30 %, p = 0,02);
- des abandons liés aux effets indésirables sont rencontrés chez 9 % des individus recevant le roflumilast comparativement à 5 % de ceux recevant le placebo (p = 0,09).

Ces études sont de bonne qualité méthodologique. Toutefois, les résultats montrent que l'usage du roflumilast en addition à un BALA ou à un ACLA ne confère pas de bénéfice additionnel cliniquement significatif sur la fonction respiratoire. L'ampleur du bénéfice observé avec l'une ou l'autre de ces associations n'est pas cliniquement significatif sur le VEMS.

Une comparaison des résultats entre les combinaisons roflumilast/tiotropium et roflumilast/salmétérol pourrait être envisagée. Toutefois, les résultats de cette comparaison indirecte ne peuvent pas être considérés puisque les données proviennent de deux études distinctes portant sur des populations différentes. En effet, les sujets recevant la combinaison roflumilast/tiotropium sont à un stade plus avancé de la MPOC que ceux recevant la combinaison roflumilast/salmétérol puisqu'ils devaient avoir une bronchite chronique qui a nécessité l'usage d'au moins 28 inhalations/semaine d'agonistes β_2 à courte durée d'action au cours de la période précédant la répartition aléatoire.

Finalement, l'efficacité du roflumilast est difficile à juger par ces données à six mois puisque la fréquence des exacerbations est connue pour varier selon les saisons. Des résultats à 12 mois sont pertinents pour l'évaluation dans la MPOC.

Roflumilast en association aux corticostéroïdes inhalés

L'analyse *a posteriori* de Rennard est réalisée à partir de données jumelées provenant d'une étude non publiée et de l'essai de Calverley (2007), qui comparent l'efficacité du roflumilast à celle du placebo chez des individus atteints de MPOC d'intensité grave ou très grave à 52 semaines. Cette analyse vise à identifier des sous-groupes de patients qui pourraient bénéficier du roflumilast pour la réduction de la fréquence des exacerbations. Un des résultats indique que la fréquence moyenne des exacerbations est réduite de 26 % avec le roflumilast chez les patients présentant une bronchite chronique, avec ou sans emphysème. Un autre résultat montre que l'usage du roflumilast en association aux corticostéroïdes inhalés réduit la fréquence moyenne des exacerbations par patient par année comparativement à l'administration du roflumilast seul (réduction de 19 % contre 8 %, p = 0,014). Toutefois, ces données proviennent d'une analyse dont le niveau de preuve est inférieur à celui des études originales et ne permettent pas de conclure définitivement. De plus, certains résultats d'efficacité obtenus n'ont pas été confirmés dans l'étude de Calverley (2009), qui a été réalisée par la suite.

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).

Place dans l'arsenal thérapeutique
Pour permettre de positionner le roflumilast comme traitement d'appoint aux bronchodilatateurs, il aurait été pertinent que l'efficacité du roflumilast administré en association à un BALA ou à un ACLA et à un bronchodilatateur à courte action soit comparée à une trithérapie incluant un BALA, un ACLA et un bronchodilatateur à courte action. En effet, cette dernière thérapie est le comparateur actif qui s'impose dans cette circonstance.

Par ailleurs, pour les patients ayant une MPOC grave associée à la bronchite chronique chez des adultes ayant des antécédents d'exacerbations (O'Donnell 2007), l'INESSS déplore l'absence de données comparatives entre le roflumilast et les corticostéroïdes inhalés lorsqu'ils sont administrés en association à un ACLA, un BALA et un bronchodilatateur à courte durée d'action. En effet, cette thérapie est celle qui est actuellement recommandée pour cette population.

En somme, dans les études contre placebo, qu'il soit en addition à un BALA, à un ACLA ou à un bronchodilatateur à courte durée d'action, le roflumilast ne procure, au point de vue clinique, qu'une faible amélioration de la fonction respiratoire chez les individus atteints de MPOC d'intensité modérée ou grave. Quant aux individus qui présentent une bronchite chronique et des antécédents d'exacerbations, l'effet du roflumilast sur la réduction des exacerbations est jugé modeste. Par ailleurs, aucun de ces essais n'a démontré des avantages significatifs sur la qualité de vie des patients.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande de ne pas inscrire Daxas[MC] sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et coll.** Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. Lancet 2009; 374(9691):685-94.
- **Calverley PM, Sanchez-Toril F, McIvor A, et coll.** Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med Jul 2007; 176(2):154-61.
- **Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et coll.** Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. Lancet 2009; 374(9691):695-703.
- **Make B, Casaburi R et Leidy NK.** Interpreting results from clinicals trials: understanding minimal clinically important differences in COPD outcomes. COPD 2005; 2(1):1-2.
- **O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, et coll.** Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2007 update. Can Respir J 2007; 14: Suppl. B:5B-32B.
- **Rabe KF.** Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Br J Pharmacol [En ligne. Page publiée le 14 jan 2011] DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01218.x.
- **Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM, et coll.** Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast - the importance of defining different subsets of patients with COPD. Respir Res 2011; 27;12(1):18.

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).

PREGNYL[MC] – Cryptorchidie

JUIN 2011

Marque de commerce : Pregnyl
Dénomination commune : Gonadotrophine chorionique
Fabricant : Merck
Forme : Poudre injectable
Teneur : 10 000 unités

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La gonadotrophine chorionique (hCG) est extraite de l'urine de femmes enceintes et son activité est semblable à celle de l'hormone lutéinisante (LH), bien que l'hCG semble exercer une faible activité sur l'hormone folliculo-stimulante (FSH). Elle stimule les cellules interstitielles des testicules qui sécrètent de l'androgène. Chez l'homme, cette stimulation favorise le développement des caractères sexuels secondaires, la descente des testicules et peut induire, à elle seule, une spermatogénèse. Pregnyl[MC] est utilisé pour le traitement de la cryptorchidie prépubertaire non attribuable à une obstruction anatomique. La cryptorchidie est l'absence d'un ou des deux testicules dans le scrotum. L'hCG d'origine urinaire est inscrite en médicament d'exception pour la procréation assistée chez la femme.

Il s'agit de la première évaluation pour Pregnyl[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'apprécier la valeur thérapeutique de l'hCG d'origine urinaire pour le traitement de la cryptorchidie prépubertaire, l'étude de Christiansen (1988) est analysée. Il s'agit d'un essai randomisé qui évalue l'efficacité de l'hCG d'origine urinaire (Pregnyl[MC]), de la gonadoréline (GnRH) ou d'un placebo sur la descente des testicules de 243 garçons âgés entre 1 an et 13 ans. L'hCG est administrée à raison de 1 500 U deux fois par semaine pendant trois semaines.

Certains résultats d'efficacité dont ceux obtenus chez les individus présentant une cryptorchidie unilatérale et ceux observés chez les sujets avec des testicules rétractables (réflexe crémastérien) n'ont pas été considérés. Ces sujets possèdent un autre testicule ou des testicules qui sont fonctionnels et il n'y a habituellement pas d'indication de traitement chez eux. Par ailleurs, des données de descente partielle des testicules sont rapportées avec l'hCG, mais elles ne sont pas retenues. En effet, la descente complète des deux testicules est le seul objectif de traitement.

Ainsi, chez les 134 garçons étudiés, qui sont atteints de cryptorchidie bilatérale et chez qui les testicules ne sont pas rétractables, le résultat le plus important cliniquement est le 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).

- une descente complète des deux testicules est observée chez 23 % des sujets recevant l'hCG d'origine urinaire comparativement à 9 % de ceux recevant la GnRH et à 0 % de ceux recevant le placebo ($p < 0,001$, hCG contre GnRh et placebo).

L'hCG d'origine urinaire montre une efficacité supérieure à celle de la GnRH et du placebo pour provoquer la descente complète des deux testicules, mais cette efficacité est jugée faible comparativement à celle de l'orchidopexie. L'orchidopexie est le traitement de choix de la cryptorchidie et il est rare qu'elle soit contre-indiquée.

En somme, l'INESSS juge que la démonstration de l'efficacité de l'hCG d'origine urinaire pour le traitement de la cryptorchidie prépubertaire est insuffisante.

RECOMMANDATION

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

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Christiansen P, Müller J, Buhl S, et coll.** Treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin or gonadotropin releasing hormone. A double-blind controlled study of 243 boys. Horm Res 1988; 30 (4-5):187-92.

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).

RESTASIS[MC] – Sécheresse oculaire

JUIN 2011

Marque de commerce : Restasis
Dénomination commune : Cyclosporine
Fabricant : Allergan
Forme : Solution ophtalmique
Teneur : 0,05 %

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La cyclosporine en émulsion ophtalmique est un immunomodulateur topique aux effets anti-inflammatoires. Elle est indiquée « pour le traitement de la sécheresse oculaire par déficience aqueuse (insuffisance lacrymale) modérée à modérément grave (degré de gravité 2 à 3 selon les lignes directrices du DEWS), caractérisée par les symptômes suivants d'intensité modérée à modérément forte : coloration cornéenne, diminution de la production de larmes et symptômes visuels fluctuants, comme une vision trouble ». Parmi les produits utilisés pour soulager cette condition, on trouve à la section régulière des listes plusieurs corticostéroïdes ophtalmiques et des anticholinergiques topiques. À la section des médicaments d'exception, on trouve plusieurs larmes artificielles, avec ou sans agent de conservation, et des pommades lubrifiantes, toutes autorisées pour le traitement de la sécheresse oculaire accompagnée d'une diminution marquée de la production de larmes. L'occlusion des points lacrymaux est une technique chirurgicale qui est aussi utilisée pour traiter cette maladie chronique en présence de symptômes d'intensité modérée.

Il s'agit de la première évaluation pour la cyclosporine ophtalmique par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'apprécier la valeur thérapeutique de la cyclosporine pour le traitement de la sécheresse oculaire par dysfonction lacrymale, les études de Sall (2000), de Rao (2010) et de Roberts (2007) ont été revues. De plus, le rapport non publié d'une analyse *a posteriori* (monographie de Restasis[MC]) a été analysé.

Efficacité contre le véhicule lors de sécheresse oculaire d'intensité modérée ou grave

La publication de Sall combine les résultats de deux études cliniques randomisées et à double insu, menées selon un devis identique. Ces essais, d'une durée de six mois, ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la cyclosporine (0,05 %, 0,1 %) à celles de son véhicule (Refresh Endura[MC]) chez des individus atteints de sécheresse oculaire d'intensité modérée ou grave (n = 877), avec ou sans syndrome de Sjögren. La cyclosporine est administrée à raison d'une goutte dans chaque œil, deux fois par jour. L'usage de larmes artificielles sans agent de conservation est permis jusqu'au quatrième mois. Les principaux résultats à six mois pour la cyclosporine 0,05 % 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).

- au test de coloration cornéenne, on observe une amélioration chez les sujets recevant la cyclosporine comparativement à ceux recevant le véhicule ($p = 0,008$);
- au test de Schirmer avec anesthésie, une amélioration est observée chez les sujets recevant la cyclosporine comparativement à ceux recevant le véhicule ($p < 0,05$). Toutefois, aucune amélioration n'est obtenue au test de Schirmer sans anesthésie;
- la vision trouble s'est améliorée davantage chez les sujets recevant la cyclosporine comparativement à ceux recevant le véhicule ($p < 0,01$);
- l'usage de larmes artificielles a été réduit davantage chez les sujets recevant la cyclosporine comparativement à ceux recevant le véhicule ($p < 0,006$).

Il s'agit d'études bien construites qui comportent un grand nombre de sujets et dont les paramètres d'évaluation sont appropriés et validés. La gravité de la sécheresse oculaire est définie par des critères qui diffèrent de ceux des lignes directrices actuelles du *Dry Eye WorkShop* (DEWS 2007). Ainsi, la population étudiée inclut des patients qui ont une sécheresse oculaire beaucoup plus grave (degré de gravité 4) et chez qui le traitement avec la cyclosporine n'est pas recommandé par la monographie, ni par les lignes directrices du DEWS. Les résultats montrent des améliorations sur certains paramètres objectifs et subjectifs à six mois. Toutefois, les bénéfices observés comparativement au véhicule ne sont pas d'une ampleur jugée cliniquement significative. Par ailleurs, la cyclosporine présente un bon profil d'innocuité. L'effet indésirable le plus fréquemment rencontré après son administration est une sensation de brûlure locale.

Efficacité contre le véhicule lors de sécheresse oculaire d'intensité modérée ou modérément grave

[redacted], une analyse *a posteriori* a été réalisée dans le but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la cyclosporine pour l'indication correspondant aux lignes directrices du DEWS. Cette analyse non publiée regroupe les données de trois études, dont celles incluses dans la publication de Sall et une autre étude non publiée. L'efficacité et l'innocuité de la cyclosporine 0,05 % sont comparées à celles de son véhicule (Refresh Endura[MC]) chez 316 individus ayant un diagnostic de sécheresse oculaire d'intensité modérée ou modérément grave (degré de gravité 2 ou 3 selon les lignes directrices du DEWS). Les principaux résultats à six mois, selon l'analyse en intention de traiter, sont les suivants :

- une absence de coloration de la surface totale de l'œil est observée chez 12 % des individus recevant la cyclosporine comparativement à 3,1 % de ceux recevant le véhicule, pour un rapport des risques instantanés (RRI) de 3,80 (IC95 % : 1,46 à 9,89);
- une absence de vision trouble est observée chez 49,6 % des individus recevant la cyclosporine comparativement à 37,7 % de ceux recevant le véhicule, pour un RRI de 1,32 (IC95 % : 1,02 à 1,71);
- une amélioration d'au moins 10 mm/5 min au test de Schirmer avec anesthésie est observée chez 17,1 % des individus recevant la cyclosporine comparativement à 6,2 % de ceux recevant le véhicule, pour un RRI de 2,68 (IC95 % : 1,30 à 5,52).

La cyclosporine améliore de façon statistiquement significative la condition de la surface oculaire, la vision et la fonction lacrymale d'une population présentant une sécheresse oculaire d'intensité modérée ou modérément grave comparativement au placebo, et ce, sur des critères d'évaluation plus stricts que ceux de la publication de Sall. L'ampleur du bénéfice observé 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).

cliniquement significative. Toutefois, ces résultats proviennent d'une analyse *a posteriori* regroupant les données de trois études dont l'une nous est inconnue et dont on ne peut évaluer le devis méthodologique. De plus, le peu d'information disponible ne permet pas de juger que les caractéristiques des patients sont bien réparties dans les groupes. Il s'agit là d'un niveau de preuve faible.

L'étude randomisée de Rao, d'une durée de 12 mois, compare l'usage biquotidien de la cyclosporine 0,05 % avec celui des larmes artificielles (Refresh Endura[MC]) chez 58 individus atteints de sécheresse oculaire de gravité 2 ou 3 selon les lignes directrices de l'*International Task Force* (ITF 2006). À 12 mois, 32 % des sujets recevant les larmes artificielles ont progressé vers un degré plus grave de la maladie comparativement à 6 % de ceux recevant la cyclosporine ($p < 0,01$). De plus, des améliorations sont observées avec la cyclosporine à 12 mois sur le test de Schirmer avec anesthésie, le test du temps de rupture du film lacrymal et le questionnaire *Ocular Surface Disease Index* (OSDI) comparativement aux larmes artificielles ($p < 0,01$). Cependant, il s'agit d'une étude de petite envergure et le débalancement observé quant au nombre d'individus qui ont complété l'étude dans chacun des groupes ne permet pas de conclure à l'efficacité de la cyclosporine.

Efficacité contre l'occlusion des points lacrymaux lors de sécheresse oculaire d'intensité modérée

Une autre étude randomisée, celle de Roberts, compare l'usage de la cyclosporine (0,05 %) seule à l'occlusion des points lacrymaux et à la combinaison des deux traitements chez 30 sujets atteints de sécheresse oculaire d'intensité modérée. Le volume lacrymal, la coloration de la surface oculaire et l'usage de larmes artificielles sont évalués initialement et après un mois, trois mois et six mois de traitement. Il en ressort, sur ce petit nombre de patients, que l'occlusion des points lacrymaux permet d'améliorer plus rapidement le volume lacrymal que l'administration de la cyclosporine seule, qui devient tout aussi efficace à six mois. Toutefois, c'est l'association des deux traitements qui apparaît la plus favorable quant aux paramètres évalués à six mois. Il est à noter que la cyclosporine et l'occlusion des points lacrymaux sont toutes deux recommandées à la même étape de traitement (degré de gravité 2 selon les lignes directrices du DEWS). Toutefois, il n'y a pas de consensus établi concernant le traitement à utiliser en premier.

En résumé, pour la population identifiée par la monographie du produit, les résultats semblent démontrer une amélioration de la condition de la surface oculaire, de la vision et de la fonction lacrymale. Toutefois, la preuve repose principalement sur les résultats d'une analyse *a posteriori* non publiée dont on ne peut apprécier adéquatement la méthodologie. Ainsi, l'INESSS juge que la démonstration de la valeur thérapeutique est insuffisante en ce qui concerne la cyclosporine pour le traitement de la sécheresse oculaire par déficience aqueuse d'intensité modérée ou modérément grave.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande de ne pas inscrire Restasis[MC] sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

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

- **Allergan Inc.** Monographie de produit de Restasis[MC]. Ontario; août 2010.
- **Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et coll.** Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. Cornea 2006; 25(8):900-7.
- **Jackson WB.** Management of dysfunctional tear syndrome: a Canadian consensus. Can J Ophtalmol 2009; 44(4):385-94.
- Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). Ocul Surf 2007; 5(2):163-78. Review.
- **Rao SN.** Topical cyclosporine 0.05% for the prevention of dry eye disease progression. J Ocul Pharmacol Ther 2010; 26(2):157-64.
- **Roberts CW, Carniglia PE et Brazzo BG.** Comparison of topical cyclosporine, punctal occlusion, and a combination for the treatment of dry eye. Cornea 2007; 26(7):805-9.
- **Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, et coll.** Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. Ophthalmology 2000; 107(4):631-9.

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).

SENNA S^{MC} – Constipation

JUIN 2011

Marque de commerce : Senna S
Dénomination commune : Sennosides A & B/docusate de sodium
Fabricant : Jamp
Forme : Comprimé
Teneur : 8,6 mg – 50 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Senna S^{MC} est une association de sennosides A & B, un stimulant du côlon transverse et descendant, et de docusate de sodium, un émollient lubrifiant les selles. Il est indiqué « pour le soulagement de la constipation occasionnelle ». Actuellement, ces deux médicaments sont inscrits sur les listes. Cependant, aucune combinaison de ceux-ci n'est inscrite aux listes. Il s'agit de la première demande d'évaluation pour Senna S^{MC}.

BREF HISTORIQUE

Janvier 1997	Sennosides A & B et docusate de sodium : Ajout à la Liste du RGAM – Médicament d'exception pour le traitement de la constipation liée à une condition médicale Ajout à la Liste – Établissements

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'apprécier la valeur thérapeutique, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a évalué la publication de Patel (2010). Il s'agit d'une étude clinique randomisée, contrôlée avec placebo et effectuée à double insu qui vise à évaluer l'efficacité de Senna S^{MC} pour le traitement de la constipation postopératoire chez des patients ayant subi une chirurgie reconstructive du pelvis. Les principaux résultats sont les suivants :

- le délai entre la chirurgie et l'apparition des premières selles est réduit dans le groupe recevant Senna S^{MC} comparativement au groupe recevant le placebo (3 jours contre 4 jours);
- plus de sujets du groupe placebo ont eu recours au citrate de magnésium afin d'amorcer un mouvement intestinal (43,6 % contre 7,0 %).

Cette étude évalue l'efficacité de Senna S^{MC} dans le contexte de la constipation à court terme après une chirurgie. Elle ne permet pas de déterminer l'efficacité et l'innocuité de Senna S^{MC} dans un contexte de constipation liée à une condition médicale chronique.

Des guides de pratique ont été consultés et plusieurs recommandent l'association d'un stimulant du péristaltisme et d'un émollient pour le traitement de la constipation. La dose recommandée de docusate de sodium est supérieure à celle de sennosides A & B et le ratio émollient/stimulant est plus élevé que celui que l'on trouve dans Senna S^{MC}.

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).

Selon les statistiques de facturation à la RAMQ pour 2010, plus des trois-quarts des utilisateurs de sennosides A & B ont reçu du docusate de sodium de façon concomitante à au moins une reprise. Pour cette même période, les ordonnances de sennosides A & B correspondent à une dose quotidienne moyenne de 22 mg, alors que pour le docusate de sodium, cette dose est de 291 mg. Ainsi, le ratio émollient/stimulant de Senna S^{MC} ne correspond pas au ratio moyen quotidien calculé pour les personnes assurées par la RAMQ.

En conclusion, les données disponibles sont insuffisantes pour démontrer la valeur thérapeutique de Senna S^{MC} comprenant l'association de sennosides A & B et du docusate de sodium aux teneurs fixes de 8,6 mg et 50 mg pour le traitement de la constipation liée à une condition médicale. Ainsi, l'INESSS est d'avis que Senna S^{MC} ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande de ne pas inscrire Senna S^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Association des pharmaciens en établissements de santé.** Guide pratique des soins palliatifs : gestion de la douleur et autres symptômes, 4e édition APES, 2008; 183-91.
- **Hawley PH, Byeon JJ.** A comparison of sennosides-based bowel protocols with and without docusate in hospitalized patients with cancer. J Palliat Med 2008, 11(4):575-81.
- **Patel M, Schimpf MO, O'Sullivan DM, et coll.** The use of senna with docusate for postoperative constipation after pelvic reconstructive surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2010; 202:479.e1-5.

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).

VPRIV[MC] – Maladie de Gaucher de type 1

JUIN 2011

Marque de commerce : VPRIV
Dénomination commune : Vélaglucérase alfa
Fabricant : Shire HGT
Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse
Teneur : 400 U/flacon

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La vélaglucérase alfa est une enzyme produite par une technologie d'activation de gènes. VPRIV[MC] est indiqué « pour l'enzymothérapie substitutive à long terme chez les enfants, les adolescents et les adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 ». L'imiglucérase (Cerezyme[MC]) un autre analogue enzymatique, est également indiquée pour traiter la maladie de Gaucher de type 1. Le miglustat (Zavesca[MC]), un inhibiteur de la formation de glucocérébroside, est une autre option de traitement acceptée par Santé Canada. Ces deux produits ne sont cependant pas inscrits sur les listes car leur valeur thérapeutique n'a pas été reconnue. Il s'agit de la première évaluation pour VPRIV[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

La maladie de Gaucher est une maladie métabolique héréditaire rare qui se caractérise par une accumulation de glucocérébroside dans les lysosomes des macrophages tissulaires de plusieurs organes. Cette maladie est classifiée selon la présence ou non d'une atteinte neurologique. Le type 1 est le plus commun et n'affecte pas le système nerveux central. La maladie se caractérise par un dysfonctionnement cellulaire, notamment dans les tissus osseux, hépatiques et spléniques, ainsi que par de l'anémie et une diminution de la numération globulaire. L'évolution de la maladie est très variable d'une personne à l'autre et l'expression des symptômes n'est pas constante.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'apprécier la valeur thérapeutique deux études publiées (Zimran 2010 et Elstein 2011) ainsi que deux études non publiées (HGT-GCB-039A et TKT-034) ont été analysées.

L'essai de Zimran, une étude non comparative de phase I/II, a pour objectif principal l'évaluation de l'innocuité de VPRIV[MC]. Cet essai d'une durée de 9 mois porte sur 12 adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 n'ayant jamais été traités. VPRIV[MC] est administré toutes les deux semaines à la dose de 60 U/kg pendant 40 semaines. Une phase de prolongation a permis de recueillir des données jusqu'à 48 mois. À certaines conditions, la dose a pu être diminuée à 30 U/kg pendant cette phase de prolongation. Les principaux résultats sont les suivants :

- aucun effet indésirable grave n'a été observé; les effets indésirables les plus fréquents sont les vertiges (22 %) et les maux de tête (4 %);

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 concentration d'hémoglobine est augmentée à 9 mois de 19 % ($p < 0,004$) et à 48 mois de 22 % ($p < 0,003$), comparativement à la valeur de départ;
- la numération plaquettaire est augmentée à 9 mois de 68 % ($p < 0,003$) et à 48 mois de 158 % ($p < 0,004$), comparativement à la valeur de départ;
- le volume du foie est diminué de 43 % ($p < 0,004$) et le volume de la rate de 79 % ($p < 0,004$) à 48 semaines, comparativement à la valeur de départ.

Les résultats de cette étude montrent que ce produit est bien toléré. VPRIV[MC] entraîne une réduction du volume du foie et de la rate ainsi qu'une hausse de la concentration d'hémoglobine et du décompte plaquettaire. Les répercussions sur les objectifs cliniques et la qualité de vie ne sont pas rapportées.

L'essai d'Elstein de phase I/II présente des données de prolongation jusqu'à 57 mois pour 8 des sujets de l'étude de Zimran. Bien que les résultats constatés semblent se maintenir, on ne peut toujours pas en dégager une conclusion d'un point de vue clinique. Des données concernant la densité minérale osseuse sont présentées, mais elles n'ont pas été retenues. En effet, trois personnes recevaient un bisphosphonate et trois autres étaient âgées de 19 ans à 25 ans, âge correspondant à la valeur maximale de la densité minérale osseuse.

L'étude HGT-GCB-039A a fait l'objet d'une présentation dans le cadre d'un congrès de l'American Society of Human Genetics. Il s'agit d'un essai de non-infériorité, randomisé et contrôlé d'une durée de 40 semaines. Le but est d'évaluer l'efficacité comparative de VPRIV[MC] et de Cerezyme[MC] chez 34 sujets âgés de plus de 2 ans. Le critère de non-infériorité est défini par une différence des concentrations moyennes d'hémoglobine dont la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % ne doit pas dépasser une différence de 1g/dl. Une dose de 60 U/kg était administrée toutes les deux semaines. Le principal résultat est :

- [redacted].

Les résultats démontrent que la non-infériorité est atteinte. Toutefois, cette mesure porte sur un paramètre intermédiaire dont la signification clinique est difficilement appréciable.

[redacted]. En 2005, le Conseil du médicament avait refusé l'inscription de Cerezyme[MC] en raison de l'absence de données sur les douleurs osseuses, la qualité de vie et la survie.

Le traitement avec VPRIV[MC] est bien toléré; aucune cessation de traitement n'est liée à la présence d'effets indésirables. Les données disponibles montrent que le remplacement enzymatique avec VPRIV[MC] entraîne une réduction du volume du foie et de la rate ainsi qu'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).

hausse de la concentration d'hémoglobine et du nombre de plaquettes. Ces effets se maintiennent pendant près de cinq ans. Cependant, il est difficile de traduire ces résultats en bénéfices cliniques. Ainsi, des données permettant d'évaluer les répercussions du traitement sur les paramètres de qualité de vie ainsi que sur la réduction des douleurs osseuses seraient souhaitables. En conclusion, les données analysées ne permettent pas de reconnaître la valeur thérapeutique de VPRIV^MC pour le traitement de la maladie de Gaucher de type I.

RECOMMANDATION

L'INESSS recommande de ne pas inscrire VPRIV^MC sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Elstein D, Cohn GM, Wang N, et coll.** Early achievement and maintenance of the therapeutic goals using velaglucerase alfa in type 1 Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis 2011; 46(1):119-23.
- **Shire Human Genetic Therapies Inc.** Monographie de produit de VPRIV^MC. Montréal; octobre 2010.
- **Zimran A, Altarescu, G, Philips, M, et coll.** Phase 1/2 and extension study of velaglucerase alfa replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48-month experience. Blood 2010; 115:4651-6.

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).

4.2 RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS – ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

ACCU-CHEK MOBILE[MC] – Mesure de la glycémie

JUIN 2011

Marque de commerce : Accu-Chek Mobile
Dénomination commune : Réactif quantitatif du glucose dans le sang
Fabricant : Roche Diag
Forme : Bandelette

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le système Accu-Chek Mobile[MC] est un système qui détermine quantitativement la concentration de glucose dans le sang entier grâce à la technologie de la réflectométrie. Il s'agit d'un système qui intègre une cassette de 50 bandelettes, ce qui réduit les manipulations. Les divers systèmes de mesure de la glycémie sont dotés de caractéristiques qui les différencient des autres. Il s'agit d'une première demande d'évaluation pour Accu-Chek Mobile[MC].

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'exactitude et la précision de ce système de mesure ont été évaluées. Les résultats des tests correspondent aux normes fédérales fixées pour ces appareils. Les caractéristiques propres au système Accu-Chek Mobile[MC] sont intéressantes, mais il n'y a pas de données permettant de conclure qu'elles entraînent un bénéfice clinique.

En conclusion, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) est d'avis que le système Accu-Chek Mobile[MC] satisfait au critère de la valeur thérapeutique, car il est exact et précis.

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

Pour le système Accu-Chek Mobile[MC], le prix par bandelette varie de 0,77 $ à 0,88 $ selon le format. Actuellement, le prix unitaire des bandelettes inscrites à la *Liste de médicaments* varie de 0,40 $ à 0,82 $.

Pour sa part, 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 pour l'année 2010, est de 0,73 $ par bandelette. Les prix par bandelette d'Accu-Chek Mobile[MC] sont plus élevés que ce coût moyen pondéré. Au point de vue pharmacoéconomique, le coût additionnel de cette bandelette n'est pas justifié par des bénéfices cliniques supplémentaires. Ainsi, l'INESSS est d'avis que la bandelette de glycémie Accu-Chek Mobile[MC] 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)

Outre les considérations et éléments présentés précédemment, aucun autre point particulier ne caractérise ce dossier.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande de ne pas inscrire la bandelette de glycémie Accu-Chek Mobile[MC] sur la *Liste de médicaments* du régime général, car elle ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

Note : Des références 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).

JURNISTA[MC] – Douleur

JUIN 2011

Marque de commerce : Jurnista
Dénomination commune : Hydromorphone (chlorhydrate d')
Fabricant : Janss. Inc
Forme : Comprimé à libération prolongée (24 heures)
Teneurs : 4 mg, 8 mg, 16 mg et 32 mg

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'hydromorphone, un analgésique opioïde puissant, produit une analgésie en se liant aux récepteurs μ du système nerveux central. La technologie *oral osmotic delivery system* (Oros[MC]) associée à Jurnista[MC] permet une libération systémique continue et contrôlée d'hydromorphone pendant 24 heures, permettant une administration uniquotidienne. Jurnista[MC] est indiqué « pour la prise en charge de la douleur chronique modérée à sévère chez les adultes ayant besoin d'une analgésie opioïde continue 24 heures sur 24 ». L'hydromorphone est inscrite sur les listes de médicaments sous différentes formes, notamment en capsules à libération prolongée sur 12 heures (Hydromorph Contin[MC]). S'ajoutent d'autres analgésiques opioïdes administrés par voie orale comme la morphine à libération prolongée sur 24 heures (Kadian[MC]) ou sur 12 heures (MS Contin[MC], M-Eslon[MC]), l'oxycodone à libération prolongée sur 12 heures (OxyContin[MC]), de même que le timbre transdermique de fentanyl (versions génériques).

Il s'agit de la première évaluation de Jurnista[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Plusieurs publications impliquant Jurnista[MC] sont disponibles (Binsfeld 2010, Hale 2007 et 2010, Hanna 2008, Wallace 2009 et 2010). Cependant, les trois études à répartition aléatoire incluant un comparateur actif sont jugées plus pertinentes pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Il s'agit des études de Hanna, de Binsfeld et de Hale (2007).

Comparaison avec la morphine à libération prolongée sur 12 heures

L'étude de Hanna est un essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé avec la morphine à libération prolongée sur 12 heures (morphine-LP). Elle a pour but d'évaluer l'équivalence analgésique de ces deux produits sur une période de 10 jours à 15 jours chez 163 sujets souffrant de douleurs cancéreuses. Une limite d'équivalence portant sur la différence entre les deux traitements de ±1,5 est prédéfinie. Le paramètre principal d'efficacité est « la pire douleur ressentie dans les 24 dernières heures » évaluée sur une échelle de 11 points. Il s'agit d'un paramètre faisant partie du *Brief Pain Inventory* (BPI). Les principaux résultats de l'étude sont les suivants :

- pour « la pire douleur ressentie dans les 24 dernières heures », les résultats montrent une différence moyenne de -0,80 point (IC95 % : -1,6 à -0,01) à l'analyse selon l'intention 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).

traiter (ITT). La limite d'équivalence prévue est dépassée, mais ce dépassement est en faveur de l'efficacité de Jurnista[MC];

- la consommation d'opioïdes à libération immédiate pendant l'étude est similaire dans les deux groupes, soit chez 48 % des sujets recevant Jurnista[MC] et chez 49 % de ceux recevant la morphine-LP. De plus, la dose moyenne totale de ces traitements d'appoint représente une proportion semblable de la dose quotidienne des produits à l'étude;
- la majorité des sujets de l'étude reçoivent des doses équianalgésiques de Jurnista[MC] et de morphine-LP, soit un rapport de conversion de 1:5;
- le type, la fréquence et la gravité des effets indésirables apparaissent semblables entre les groupes, la signification statistique n'est cependant pas précisée. Également, un taux d'abandons similaire est observé pour le groupe recevant Jurnista[MC] (22 %) et celui recevant la morphine-LP (15 %).

Cette étude comporte certaines limites méthodologiques. Notamment, un seul des éléments du BPI est utilisé par les auteurs en guise de paramètre principal d'évaluation. L'échelle du BPI est validée en tenant compte de l'ensemble des éléments et non de chacun pris séparément (Cleeland 2009). De plus, les abandons s'avèrent fréquents. Malgré ces incertitudes, l'équivalence analgésique de Jurnista[MC] avec la morphine-LP est reconnue chez les sujets souffrant de douleurs cancéreuses.

Comparaison avec l'oxycodone à libération prolongée sur 12 heures

L'étude de Binsfeld est un essai à répartition aléatoire et en devis ouvert comparant l'efficacité de Jurnista[MC] en administration uniquotidienne à celle de l'oxycodone à libération prolongée (oxycodone-LP) en administration biquotidienne. Elle vise à déterminer la non-infériorité de Jurnista[MC] dans le soulagement de la douleur non cancéreuse (majoritairement dorsolombaire) chez 504 sujets. À la suite d'une phase de titration de quatre semaines, les patients entrent dans la phase comparative de 20 semaines et, à la suite de celle-ci, peuvent poursuivre le traitement pour une période additionnelle de 28 semaines. Les entredoses d'analgésiques opioïdes ne sont pas permises. Les principaux résultats de l'étude sont les suivants :

- la différence du score moyen de « l'intensité de la douleur actuellement ressentie » sur l'échelle BPI est de 0,29 (IC95 % : -0,27 à 0,84), ce qui permet de conclure à la non-infériorité de Jurnista[MC] par rapport à l'oxycodone-LP à 20 semaines, selon l'analyse *per protocole*. En effet, la marge de non-infériorité est fixée à 1 pour la différence détectée entre les deux groupes;
- les doses médianes quotidiennes sont de 16 mg pour Jurnista[MC] et de 40 mg pour l'oxycodone-LP, soit un rapport de conversion de 2 : 5, semblable à celui reconnu dans la documentation scientifique;
- le type, la fréquence et la gravité des effets indésirables sont similaires entre les groupes. Les événements sont d'intensité faible ou modérée dans 90 % des cas.

Cette étude comporte certaines limites méthodologiques. Une fois de plus, il est constaté qu'un seul des items du BPI est retenu comme paramètre principal plutôt que la combinaison des quatre. De plus, le devis ouvert de cette étude apporte un biais dont l'interprétation des résultats doit tenir compte. Toutefois, la marge de non-infériorité choisie est jugée appropriée. Ainsi, sur la base de ces données, la non-infériorité de Jurnista[MC] relativement à l'oxycodone-LP est reconnue. De plus, son profil d'innocuité apparaît semblable à celui du comparateur actif.

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 troisième essai randomisé, à devis ouvert, de non-infériorité compare l'efficacité et l'innocuité de Jurnista[MC] administré une fois par jour à celles de l'oxycodone-LP administré deux fois par jour, sur une période de six semaines (Hale 2007). L'étude compte 140 sujets atteints d'arthrose dont la douleur est d'intensité modérée ou grave. La non-infériorité de Jurnista[MC] par rapport à l'oxycodone-LP administré deux fois par jour est démontrée pour deux mesures, soit le soulagement moyen de la douleur et le temps moyen d'obtention d'un soulagement modéré ou complet de cette douleur. Le profil d'effets indésirables est similaire entre les groupes. Toutefois, la méthodologie de cette étude comporte de nombreuses limites : absence d'insu, échelle non validée et pourcentage d'abandons élevé (39 % pour Jurnista[MC] comparativement à 42 % pour l'oxycodone-LP). Ainsi, les conclusions de l'étude de Hale ne sont pas retenues.

En conclusion, les résultats de deux études randomisées portant sur la douleur chronique modérée ou grave révèlent que l'équivalence et la non-infériorité de Jurnista[MC] sont démontrées par rapport à des analgésiques opioïdes reconnus. Bien que la morphine-LP 24 heures ou une autre formulation d'hydromorphone-LP apparaissent comme des comparateurs plus intéressants pour Jurnista[MC], ceux présents dans les études sont jugés valables. Un des deux essais porte sur le soulagement de la douleur cancéreuse, l'autre sur celui de la douleur non-cancéreuse, couvrant ainsi un éventail représentatif des douleurs modérée ou grave. Les conclusions des études sont affectées par certains biais. Toutefois, puisque la pharmacologie et l'usage clinique de l'hydromorphone sont bien connus, l'incertitude associée aux conclusions de ces études est diminuée. En conséquence, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de Jurnista[MC] .

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

À la dose de 40 mg par jour, le coût mensuel du traitement avec Jurnista[MC] est de 291 $. Ce coût est supérieur à celui de l'hydromorphone à libération prolongée sur 12 heures (182 $) et à celui du sulfate de morphine à libération prolongée sur 24 heures (Kadian[MC]), à doses équianalgésiques (135 $).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a fourni une analyse non publiée [redacted]. Cette dernière :

- porte sur un horizon temporel [redacted];
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité semblables provenant de [redacted];
- est réalisée selon une perspective [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).

Résultats de l'étude [redacted] comparant Jurnista[MC] avec d'autres opioïdes à libération prolongée

	Coût différentiel par patient par année pour Jurnista[MC]	
Comparateur	**Fabricant**	**INESSS[a,b]**
Oxycodone-LP (OxyContin[MC])	[redacted]	796 $ à 1 307 $
Hydromorphone-LP (Hydromorph Contin[MC])	[redacted]	1 329 $
Fentanyl (versions génériques)	[redacted]	1 837 $
Sulfate de morphine (24 h) (Kadian[MC])	[redacted]	1 898 $
Sulfate de morphine-LP (MS Contin[MC], M-Eslon[MC])	[redacted]	2 146 $ à 2 599 $
Analyses de sensibilité	[redacted]	nd

a Estimations basées sur les doses équianalgésiques de morphine 200 mg/jour
b Le coût de traitement provient de la soumission du fabricant ainsi que de la liste d'octobre 2010. Il n'inclut pas celui des services professionnels du pharmacien.

Les conclusions du fabricant portent sur [redacted], ce qui limite l'interprétation des résultats. Une comparaison reposant sur les doses équianalgésiques est jugée plus appropriée. Comme présenté dans le tableau ci-haut, il en résulte que le coût de traitement annuel de Jurnista[MC] est supérieur d'environ 800 $ à 2 600 $, comparativement aux autres opioïdes à libération prolongée.

En considérant l'ensemble de ces observations, l'INESSS est d'avis que Jurnista[MC] ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement des sujets atteints de douleur chronique modérée ou grave.

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

Outre les considérations et éléments d'information présentés précédemment, aucun autre point particulier ne caractérise ce dossier. Également, aucun argumentaire éthique distinct ou particulier n'est soumis au regard de cette évaluation.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande de ne pas inscrire Jurnista[MC] sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Binsfeld H, Szczepanski L, Waechter S, et coll.** A randomized study to demonstrate noninferiority of once-daily OROS hydromorphone with twice-daily sustained-release oxycodone for moderate to severe chronic noncancer pain. Pain Pract 2010;10(5):404-15.
- **Cleelan C.** Brief Pain Inventory user's guide. 2009; [En ligne. Page consultée le 4 avril 2011] : http://www.mdanderson.org/education-and-research/departments-programs-and-labs/departments-and-divisions/symptom-research/symptom-assessment-tools/BPI_UserGuide.pdf.

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).

- **Hale M, Khan A, Kutch M, et coll.** Once-daily OROS hydromorphone ER compared with placebo in opioid-tolerant patients with chronic low back pain. Curr Med Res Opin 2010;26(6):1505-18.
- **Hale M, Tudor IC, Khanna S, et coll.** Efficacy and tolerability of once-daily OROS hydromorphone and twice-daily extended-release oxycodone in patients with chronic, moderate to severe osteoarthritis pain: results of a 6-week, randomized, open-label, noninferiority analysis. Clin Ther 2007;29(5):874-88.
- **Hanna M, Thipphawong J.** A randomized, double-blind comparison of OROS(R) hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain. BMC Palliat Care 2008;7:17.
- **Wallace M, Moulin DE, Rauck RL, et coll.** Long-term safety, tolerability, and efficacy of OROS hydromorphone in patients with chronic pain. J Opioid Manag 2009;5(2):97-105.
- **Wallace M, Thipphawong J.** Open-label study on the long-term efficacy, safety, and impact on quality of life of OROS hydromorphone ER in patients with chronic low back pain. Pain Med 2010;11(10):1477-88.

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).

OSMOLITE 1.5 CAL[MC] – Formule nutritive

JUIN 2011

Marque de commerce : Osmolite 1.5 cal
Dénomination commune : Formules nutritives - polymériques restreintes en résidus
Fabricant : Abbott
Forme : Liquide
Teneur : 235 ml

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique – Liste du RGAM

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Osmolite 1.5 cal[MC] est une formule nutritive polymérique restreinte en résidus qui fournit une alimentation complète et équilibrée. Elle est destinée aux individus dont l'apport en liquides doit être restreint, qui doivent être alimentés par sonde ou par voie orale au moyen d'une source unique et qui peuvent bénéficier d'une augmentation de la densité protéique et calorique. Les produits Osmolite 1.0 cal[MC] et Osmolite 1.2 cal[MC] sont inscrits sur la *Liste de médicaments* du RGAM. D'autres formules nutritives polymériques restreintes en résidus sont aussi inscrites, notamment Nutren 1.5[MC], qui fournit un apport calorique équivalent à Osmolite 1.5 cal[MC]. Il s'agit de la première évaluation pour Osmolite 1.5 cal[MC].

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Osmolite 1.5 cal[MC] et Nutren 1.5[MC] sont des formules nutritives de la même catégorie qui procurent un apport calorique équivalent. Ces formules hypercaloriques représentent un atout en raison de leur haute teneur en protéines. Quelques différences distinguent la composition d'Osmolite 1.5 cal[MC] et de Nutren 1.5[MC], soit l'apport en protéines, en lipides, en taurine et en carnitine. Or, ces différences sont négligeables et n'entraîneraient aucun effet clinique significatif chez les patients qui reçoivent ces produits. Ainsi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) reconnaît la valeur thérapeutique d'Osmolite 1.5 cal[MC].

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

Le prix soumis par le fabricant pour la formule prête à servir Osmolite 1.5 cal[MC] est de 41,37 $ pour 24 bouteilles de 235 ml chacune. Le coût par 1 000 kcal est de 4,89 $. Ce coût est supérieur à celui de Nutren 1.5[MC], qui est de 4,72$ pour 1 000 kcal.

Les différences dans la composition des produits ne sont pas jugées cliniquement significatives, en conséquence, elles ne permettent pas de justifier le coût supérieur d'Osmolite 1.5 cal[MC].

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

Outre les considérations et éléments d'information présentés précédemment, aucun autre point particulier ne caractérise ce dossier.

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 de ne pas inscrire Osmolite 1.5 cal[MC] sur la *Liste de médicaments*, car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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).

VALCYTE[MC] – Infection à cytomégalovirus (CMV)

JUIN 2011

Marque de commerce : Valcyte
Dénomination commune : Valganciclovir
Fabricant : Roche
Formes : Comprimé et suspension orale
Teneurs : 450 mg et 50 mg/ml

Modification d'une indication – Médicament d'exception – Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le valganciclovir est un antiviral rapidement transformé en sa forme active, le ganciclovir, après administration orale. Le valganciclovir est indiqué chez les adultes pour « la prévention de la maladie à cytomégalovirus (CMV) chez les patients ayant subi une transplantation d'organe solide et courant un risque de contracter une telle maladie […] ». Un changement à la monographie a été apporté, en mai 2010, pour une prolongation de la prophylaxie jusqu'à 200 jours chez les receveurs d'une transplantation rénale à risque élevé (D+R-) d'infection à CMV. Actuellement, le valganciclovir est inscrit à la section des médicaments d'exception pour divers usages. La durée maximale de l'autorisation pour une prophylaxie, chez les greffés d'organe solide (D+R-), est de 100 jours. Le ganciclovir intraveineux (Cytovene[MC]), inscrit à la section régulière des listes, est aussi utilisé pour la prophylaxie de l'infection à CMV chez les transplantés.

Il s'agit de la première évaluation pour la prolongation à 200 jours de la prophylaxie par le valganciclovir pour la prévention de l'infection à CMV chez les greffés rénaux à risque élevé, soit les D+R-, par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Juin 2004	Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception – pour la prophylaxie de l'infection à CMV chez les personnes D+R- ayant subi une transplantation d'organe solide. La durée maximale de l'autorisation est de 100 jours.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'apprécier la valeur thérapeutique du valganciclovir pour une prolongation à 200 jours de la prophylaxie chez les greffés rénaux (D+R-), les publications de Humar (mai 2010, décembre 2010) qui portent sur la même étude ont été analysées.

L'essai randomisé de Humar (mai 2010) compare, après une année, l'efficacité et l'innocuité d'une prophylaxie de 100 jours par le valganciclovir à celles d'une prophylaxie de 200 jours chez 326 individus. À la suite de la transplantation, le ganciclovir est administré par voie intraveineuse pour une période maximale de dix jours. Le valganciclovir est ensuite administré, à double insu, à raison de 900 mg une fois par jour pour 100 jours ou pour 200 jours. Le tiers

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).

des patients dans chacun des groupes reçoit des anticorps antilymphocytes. Les principaux résultats observés 52 semaines après la transplantation sont les suivants :

- une maladie à CMV, caractérisée par un syndrome viral ou une invasion tissulaire, est apparue chez 16 % des individus recevant 200 jours de prophylaxie comparativement à 37 % de ceux recevant 100 jours ($p < 0,0001$);
- le pourcentage d'individus qui présentent une virémie à CMV est de 37 % avec la prophylaxie de 200 jours comparativement à 51 % avec celle de 100 jours ($p = 0,02$);
- le pourcentage de rejet aigu de greffe ne diffère pas entre les deux groupes;
- le pourcentage de sujets qui ont développé une infection opportuniste est significativement plus faible dans le groupe recevant 200 jours de prophylaxie (13 %) comparativement au groupe recevant 100 jours (27 %) ($p = 0,001$);
- une leucopénie est survenue chez 38 % des individus recevant 200 jours de prophylaxie comparativement à 26 % de ceux recevant 100 jours de prophylaxie. L'usage d'agents stimulants de colonies de granulocytes humains (G-CSF) est cependant similaire dans les deux groupes;
- les hospitalisations dues à une maladie à CMV sont moindres dans le groupe recevant 200 jours de prophylaxie (10 %) comparativement à l'autre groupe (21 %). Cependant, la proportion d'hospitalisations totales est semblable entre les deux groupes.

Il s'agit d'une étude bien construite et qui comporte un grand nombre de greffés rénaux. Toutefois, certaines caractéristiques des patients diffèrent entre les groupes. Les traitements immunosuppresseurs utilisés ne sont pas précisés et l'apparition d'une maladie à CMV n'a pas été comparée selon l'usage d'anticorps antilymphocytes. Une définition du syndrome à CMV différente de celle de l'étude de Paya (2004) est utilisée. Cela pourrait expliquer les résultats différents observés dans ces études. Entre autres, à la suite de 100 jours de prophylaxie par le valganciclovir, une maladie à CMV est apparue à un an chez 37 % des greffés dans l'étude de Humar comparativement à 17 % dans l'étude de Paya. Néanmoins, les résultats montrent que la prolongation à 200 jours de la prophylaxie par le valganciclovir, comparativement à celle de 100 jours, réduit significativement l'apparition d'une maladie à CMV et d'une virémie à CMV au cours de l'année suivant la transplantation rénale. Cependant, aucun effet n'est démontré sur le rejet aigu de greffe, la perte de greffon ou la mortalité. Quant aux effets indésirables associés à cette prolongation, ils ne diffèrent généralement pas de ceux observés avec la prophylaxie de 100 jours.

Par ailleurs, des données de suivi à 2 ans (Humar décembre 2010) de la plupart des patients ($n = 318$) de l'étude décrite précédemment montrent que l'effet de la prophylaxie de 200 jours par le valganciclovir est durable. En effet, à 2 ans, une maladie à CMV est apparue chez 21 % des greffés rénaux recevant 200 jours de prophylaxie comparativement à 39 % de ceux recevant 100 jours ($p < 0,001$). La prévention prolongée permet donc d'éviter, et non seulement de retarder, l'apparition d'une maladie à CMV. Toutefois, aucune différence significative n'est observée entre les groupes sur les pourcentages de rejet aigu de greffe et de perte de greffon ainsi que sur la mortalité.

La validité externe de cette étude est contestable puisque, dans le contexte clinique actuel, il est possible d'amorcer un traitement préemptif lors d'une réactivation du CMV à la suite d'une prophylaxie de 100 jours par le valganciclovir chez les greffés d'organe solide.

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, l'INESSS reconnaît les bénéfices associés à une prolongation à 200 jours de la prophylaxie par le valganciclovir pour la prévention de l'infection à CMV chez les greffés rénaux (D+R-).

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

Le coût pour 100 jours de prophylaxie avec le valganciclovir, à raison d'une dose de 900 mg une fois par jour, est de 4 482 $. Ce coût est doublé (8 964 $) lorsque la prophylaxie est prolongée à 200 jours.

D'un point de vue pharmacoéconomique, une étude non publiée évalue le ratio coût-utilité différentiel de la prolongation de l'usage du valganciclovir de 100 jours à 200 jours pour la prévention d'une maladie à CMV chez les personnes à risque élevé (D+R-) ayant subi une transplantation rénale. Le modèle présente les caractéristiques suivantes :

- [redacted];
- un horizon temporel de 10 ans;
- des données d'efficacité provenant de [redacted];
- des mesures d'utilité provenant de [redacted];
- une perspective d'un ministère de la santé incluant notamment le coût de la prophylaxie, le coût d'une maladie à CMV, le coût d'un rejet aigu de la greffe, le coût d'une perte de greffon et le coût de la dialyse. Une perspective sociétale est également considérée et incorpore en plus une perte en productivité.

Ratio coût-utilité différentiel de la prolongation de la prophylaxie par le valganciclovir de 100 jours à 200 jours chez les greffés rénaux (D+R-), perspective d'un ministère de la santé

Stratégie	Différentiel de coût	Différentiel de QALY	Ratio coût-utilité différentiel
Étude non publiée			
200 jours c. 100 jours	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Analyses de sensibilité	[redacted]		
Courbe d'acceptabilité	[redacted].		
INESSS			
Ratio coût-utilité	[redacted]		

Cette étude pharmacoéconomique respecte les recommandations de l'ACMTS. Étant donné l'incertitude dans l'estimation des pertes de productivité, la perspective d'un ministère de la santé a été privilégiée à la perspective sociétale.

Le ratio coût-utilité de cette étude est faible, mais sous-estimé. Cela s'explique par le fait que des probabilités accrues de perte de greffon et de mortalité, soit 2,7 fois plus élevées, 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).

considérées chez les personnes qui ont eu une maladie à CMV par rapport à celles qui n'en ont pas eu. Toutefois, ces probabilités ne sont pas appuyées adéquatement par les articles scientifiques :

- selon une analyse censurée pour la mortalité, l'étude de Kliem (2008) ne permet pas de démontrer qu'une maladie à CMV augmente le risque d'une perte de greffon (p = 0,0564), le résultat étant à la limite de la signification statistique. La validité de ce dernier est remise en doute, puisque les caractéristiques des sujets ayant eu ou non une maladie à CMV ne sont pas présentées. Cela serait important, particulièrement dans ce type d'étude, afin de comparer les groupes;
- [redacted] ne reflète pas la pratique actuelle puisque les sujets à l'étude ne recevaient pas de prophylaxie. Ainsi, le risque relatif de mortalité de [redacted] chez les individus qui ont eu une maladie à CMV comparativement à ceux qui n'en ont pas eu n'est pas applicable au contexte québécois;
- l'étude de Humar (décembre 2010) à 2 ans ne montre pas de différence statistiquement significative sur la perte de greffon, ni sur le décès entre le groupe recevant 100 jours et celui recevant 200 jours de prophylaxie par le valganciclovir.

Les bénéfices cliniques, tels que ceux sur la perte de greffon et le décès, attribuables à la prolongation de la prophylaxie à 200 jours, apparaissent donc surestimés dans le modèle.

Par contre, deux éléments peuvent affecter à la baisse la valeur du ratio :

- le coût de traitement d'une maladie à CMV considéré [redacted], est sous-estimé. Selon la pratique québécoise, dans laquelle le valganciclovir est administré pendant quatre à six semaines à raison de 900 mg deux fois par jour, le coût de traitement varierait plutôt entre 2 689 $ et 3 765 $;
- l'usage d'une prophylaxie prolongée permettrait d'économiser environ 455 $ en tests de détection de la virémie à CMV (PCR) pendant la période de suivi, ce qui n'a pas été considéré dans l'étude pharmacoéconomique.

Les répercussions de ces aspects sur la valeur du ratio sont toutefois mineures.

En tenant compte de l'ensemble de ces considérations, le ratio coût-utilité devient très élevé et dépasse les valeurs jugées acceptables, particulièrement étant donné la surestimation des bénéfices cliniques. Ainsi, la prolongation de la prophylaxie à 200 jours par le valganciclovir ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique chez les greffés rénaux à risque élevé.

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 prolongation de la prophylaxie à 200 jours par le valganciclovir 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. Certaines conséquences significatives ne peuvent cependant être entièrement traduites par ces critères.

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, actuellement, à la suite des 100 jours de prophylaxie par le valganciclovir, les greffés sont suivis de façon régulière notamment à l'aide de tests de détection de la virémie à CMV, jusqu'à un an suivant la greffe. Ces tests sont accessibles partout au Québec. Le fait de prolonger la prophylaxie à 200 jours pourrait permettre d'éviter sept tests par individu, ce qui réduirait le fardeau sur ces derniers mais, aussi le recours à des ressources tertiaires et quaternaires.

La rareté des organes et l'importance de leur préservation pour la survie des greffés ont été des préoccupations importantes. En effet, l'application de la Loi 125 permettant la création d'un registre de donneurs d'organes solides après décès expose clairement l'importance sociétale accordée au don d'organe au Québec. De plus, la greffe d'organes solides génère des coûts importants en soins de santé et ces coûts varient selon l'organe greffé. En comparaison, le coût associé à la prolongation de la prophylaxie à 200 jours est faible. Cependant, sur la base des données analysées, il est impossible de conclure que la prolongation de la prophylaxie diminuera les pertes de greffon et les décès, ni qu'elle évitera de compromettre les sommes investies.

En somme, l'INESSS est d'avis que l'ensemble de ces considérations ne permet pas de contrebalancer le ratio coût-utilité très élevé associé à une prolongation à 200 jours de la prophylaxie par le valganciclovir chez les greffés rénaux à risque élevé.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande de ne pas modifier l'indication reconnue de Valcyte[MC] pour prolonger à 200 jours la prophylaxie de l'infection à CMV chez les greffés rénaux (D+R-), car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Dmitrienko S, Yu A, Balshaw R, et coll.** The use of consensus guidelines for management of cytomegalovirus infection in renal transplantation. Kidney Int 2007; 72:1014-22.
- **Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, et coll.** The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. Am J Transplant May 2010; 10(5):1228-37.
- **Humar A, Limaye AP, Blumberg EA, et coll.** Extended valganciclovir prophylaxis in D+/R- kidney transplant recipients is associated with long-term reduction in cytomegalovirus disease: two-year results of the IMPACT study. Transplantation Dec 2010; 90(12):1427-31.
- **Kliem V, Fricke L, Wollbrink T, et coll.** Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: results of a randomized clinical trial. Am J Transplant 2008; 8:975-83.
- **Laupacis A, Keown P, Pus N, et coll.** A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. Kidney Int 1996, 50:235-42.
- **Paya C, Humar A, Dominguez E, et coll.** Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 2004; 4(4)611-20.
- **Sagedal S, Rollag H, Hartmann A.** Cytomegalovirus infection in renal transplant recipients is associated with impaired survival irrespective of expected mortality risk. Clin Transplant 2007; 21:309-13.

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 RÉÉVALUATION DE CERTAINS MÉDICAMENTS

5.1 DÉCISIONS ANTÉRIEURES MAINTENUES

AVASTIN[MC] – Glioblastome multiforme

JUIN 2011

Marque de commerce : Avastin
Dénomination commune : Bevacizumab
Fabricant : Roche
Forme : Solution injectable intraveineuse
Teneur : 25 mg/ml

Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui agit sur l'angiogenèse et bloque la croissance tumorale. Il est actuellement inscrit sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer colorectal métastatique. Santé Canada a délivré à Avastin[MC] un avis de conformité conditionnel « en monothérapie, dans le traitement du glioblastome après une récidive ou une progression de la maladie, après un traitement ». Actuellement, l'irinotecan (Camptosar[MC] et autres), le témozolomide (Temodal[MC]) et l'association lomustine (CeeNU[MC]), procarbazine (Matulane[MC]) et vincristine (versions génériques) constituent les options de traitement du glioblastome multiforme récidivant.

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'ajouter une indication reconnue à Avastin[MC] sur les listes de médicaments pour le traitement du glioblastome multiforme récidivant.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2010 Avis de refus – Valeur thérapeutique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation antérieure, la valeur thérapeutique du bevacizumab pour le traitement du glioblastome multiforme récidivant n'a pas été reconnue. Les études évaluées (Friedman 2009, Kreisl 2009 et Vredenburgh 2007) étaient des essais ouverts, sans groupe comparateur, qui ne permettaient pas d'en déterminer adéquatement les bénéfices.

Deux études rétrospectives (Sahebjam 2010 et Hofer 2010), présentées sous la forme d'une affiche lors du dernier congrès de l'European Society for Medical Oncology s'ajoutent maintenant à l'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).

L'étude de Sahebjam inclut 48 personnes atteintes d'un glioblastome multiforme ayant récidivé à la suite d'un traitement associant le témozolomide à la radiothérapie, suivi du témozolomide seul. Le but est de comparer l'efficacité du bevacizumab, en association ou non avec une chimiothérapie, à celle de l'association témozolomide/procarbazine. Parmi les 17 personnes qui ont reçu le bevacizumab, seulement 3 l'ont reçu en monothérapie, comme recommandé par la monographie canadienne. Les résultats montrent que la survie sans progression et la survie globale sont prolongées chez les 17 personnes recevant le bevacizumab comparativement à celles recevant l'association témozolomide/procarbazine.

L'étude de Hofer est une étude de cohorte observationnelle qui a pour but de déterminer l'effet du bevacizumab sur l'état fonctionnel des sujets et sur l'usage des stéroïdes. Elle inclut 225 personnes atteintes d'un gliome de haut grade récidivant traitées avec le bevacizumab, parfois seul (40 sujets), parfois en association avec la chimiothérapie (180 sujets). Parmi les 225 sujets, 176 sont atteints d'un glioblastome multiforme. Les résultats révèlent que l'état fonctionnel des personnes atteintes d'un glioblastome multiforme est stable ou amélioré chez 79 % des sujets et que les stéroïdes ont pu être cessés chez 27 % de ceux-ci. On ne connaît cependant pas les résultats portant sur le bevacizumab en monothérapie.

Il s'agit là d'études rétrospectives, avec les limites inhérentes à ce type de devis, notamment de ne pas être randomisées, ni réalisées à double insu. De plus, elles comprennent un faible nombre d'individus qui ont reçu le bevacizumab en monothérapie. Comme ces études ne sont pas publiées, elles n'ont pas été révisées par des pairs et des informations jugées nécessaires sont manquantes.

Ainsi, les données cliniques analysées, tant les études antérieures que celles nouvellement évaluées, sont insuffisantes pour permettre à l'INESSS de reconnaître la valeur thérapeutique du bevacizumab administré en monothérapie chez des personnes atteintes d'un glioblastome multiforme récidivant. Les bénéfices réels de ce médicament pour le traitement de cette condition ne peuvent être déterminés adéquatement avec les études disponibles.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande de ne pas ajouter une indication reconnue à Avastin[MC] pour le traitement du glioblastome multiforme sur la *Liste de médicaments – Établissements*, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et coll.** Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol 2009; 27(28):4733-40.
- **Hofer S, Elandt K, Greil R, et coll.** Encouraging overall survival with bevacizumab in patients with recurrent high grade glioma treated outside clinical trials. 35th ESMO Congress Milan, Italy. Poster 1057P. [En ligne. Page consultée le 25 nov 2010]: http://www.esmo.org/events/milan-2010-congress.html.
- **Kreisl TN, Kim L, Moore K, et coll.** Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol 2009; 27(5):740-5.
- **Sahebjam S, Ang C, Guiot MC, et coll.** Efficacy, safety and pattern of relapse of bevacizumab (BEV) versus chemotherapy for recurrent glioblastome multiforme (BGM): A McGill University study. 35th ESMO Congress Milan, Italy. Poster 1059P. [En ligne. Page consultée le 25 nov 2010]: http://www.esmo.org/events/milan-2010-congress.html.

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).

- **Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, et coll.** Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. J Clin Oncol 2007; 25(30):4722-9.

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).

BUTRANS – Douleur

JUIN 2011

Marque de commerce : BuTrans
Dénomination commune : Buprénorphine
Fabricant : Purdue
Forme : Timbre cutané
Teneurs : 5 mcg/h, 10 mcg/h, 20 mcg/h

Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La buprénorphine est un analgésique opioïde ayant une activité agoniste partielle. BuTrans[MC] est un système transdermique à matrice qui fournit une libération systémique continue et contrôlée de buprénorphine pendant une période de sept jours. Il est indiqué « pour le traitement des douleurs persistantes d'intensité modérée chez les adultes nécessitant une analgésie opioïde continue de longue durée ». Parmi les opioïdes, le fentanyl (versions génériques) sous forme de timbre cutané est inscrit aux listes de médicaments de même que d'autres opioïdes à libération contrôlée ou à longue durée d'action administrés par voie orale. À la section des médicaments d'exception, on trouve la buprénorphine en association avec le naloxone (Suboxone[MC]) pour le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes.

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 BuTrans[MC] sur les listes de médicaments.

BREF HISTORIQUE

Février 2011 Avis de refus - Valeur thérapeutique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation précédente, les résultats de deux études cliniques contre placebo ont été jugés insuffisants pour reconnaître la valeur thérapeutique de BuTrans[MC]. Ces essais (Gordon mai 2010 et mai-juin 2010) portent sur l'efficacité et l'innocuité de BuTrans[MC] pour soulager la lombalgie chronique d'intensité modérée ou grave. Le différentiel d'efficacité des timbres transdermiques de buprénorphine avec le placebo est statistiquement significatif, mais de faible ampleur dans les deux études. De plus, l'administration concomitante d'analgésiques opioïdes et non opioïdes, d'antidépresseurs et d'anticonvulsivants s'avère un facteur confondant. Finalement, des données comparant BuTrans[MC] à un analgésique dont la valeur thérapeutique est reconnue sont jugées nécessaires.

Dans le cadre des présents travaux, en plus des éléments précédents, les paramètres cliniques pour l'évaluation de la douleur chronique sont revus et l'étude de Breivik (2010) est analysée.

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).

Douleur et paramètres cliniques
Concernant l'évaluation de la diminution de la douleur à l'aide de l'échelle visuelle analogue (ÉVA), la différence cliniquement significative attendue doit être d'au moins 10 mm à 15 mm sur 100 mm, et ce, dans différents contextes de douleur chronique (Bellamy 2006, Wells 1993). De plus, la variabilité intrinsèque de l'ÉVA peut atteindre jusqu'à 20 mm sur 100 mm (Williamson 2005). Ainsi, la différence moyenne escomptée pour estimer une amélioration cliniquement significative d'au moins 15 mm sur l'ÉVA, comme énoncé dans l'évaluation précédente, est toujours jugée pertinente et raisonnable.

De plus, l'utilisation de proportions de répondants qui ont une amélioration de 30 % ou de 50 % de la douleur de base comme indicateur permet d'obtenir un angle d'analyse approprié pour l'évaluation de la douleur chronique. Une diminution de 30 % de la douleur est considérée substantielle, alors qu'une diminution de 50 % représente un soulagement important, selon l'*Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials* (Turks 2008, Dworkin 2009). Avec l'utilisation d'un tel paramètre, il faut, ici encore, que le produit à l'étude se distingue du placebo. En ce qui concerne les études de Gordon, les résultats n'ont pas été présentés de cette façon.

Étude contre placebo
L'étude de Breivik, randomisée et à double insu, compare l'efficacité et l'innocuité des timbres transdermiques de buprénorphine à celles du placebo chez 199 patients atteints d'arthrose dont la douleur est d'intensité modérée ou grave. Une analgésie d'appoint est permise à l'aide d'acétaminophène (500 mg à 4 000 mg par jour). Les résultats ne permettent pas de constater une différence statistiquement significative pour la réduction de l'intensité de la douleur au cours des 24 dernières heures, mesurée à l'aide de l'échelle *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC-OA). L'intensité de la douleur est aussi évaluée quotidiennement sur une échelle ordinale (11 points) et est consignée par le patient. Un résultat en faveur de BuTrans^{MC} est observé, mais l'ampleur de l'effet analgésique entre les sujets du groupe BuTrans^{MC} et ceux recevant le placebo reste faible (0,5 point). Par ailleurs, l'usage de l'analgésie d'appoint est semblable dans les deux groupes. En somme, l'effet est modeste et s'avère semblable à celui observé dans les études déjà évaluées.

En conclusion, l'ensemble de la preuve repose sur des résultats d'études contre placebo, obtenus à partir d'échelles validées, qui n'atteignent pas une différence cliniquement significative. De surcroît, une comparaison avec un analgésique dont la valeur thérapeutique est reconnue est privilégiée. Cela permet d'apprécier les bienfaits et les risques d'une thérapie par rapport à des standards établis, plutôt qu'avec un placebo. Dans le domaine du soulagement de la douleur, il existe d'ailleurs plusieurs comparateurs reconnus. Jusqu'à présent, l'efficacité des timbres de buprénorphine en comparaison avec un analgésique reconnu reste à démontrer.

RECOMMANDATION
En conséquence, l'INESSS recommande de ne pas inscrire BuTrans^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

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

- **Breivik H, Ljosaa TM, Stengaard-Pedersen K, et coll.** A 6-months, randomised, placebo-controlled evaluation of efficacy and tolerability of a low-dose 7-day buprenorphine transdermal patch in osteoarthritis patients naive to potent opioids. Scandinavian Journal of Pain 2010;1(3):122-41.
- **Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et coll.** Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev. 2006; (2):CD005321. DOI: 10.1002/14651858.
- **Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, et coll.** Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. J Pain 2008;19(2):105-21.
- **Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, et coll.** Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain 2001;94:149-58.
- **Gordon A, Callaghan D, Spink D, et coll.** Buprenorphine transdermal system in adults with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase. Clin Ther 2010;32(5):844-60.
- **Gordon A, Rashiq S, Moulin DE, et coll.** Buprenorphine transdermal system for opioid therapy in patients with chronic low back pain. Pain Res Manag 2010 may-june;15(3):169-78.
- **Turk DC, Dworkin RH, McDermott MP, et coll.** Analysing multiple endpoints in clinical trials of pain treatments: IMMPACT recommendations. Pain 2008; 139:485-93.
- **Williamson A, Hoggart B.** Pain: a review of three commonly used pain rating scales. J Clin Nurs 2005; 14:798-804.
- **Wells GA, Tugwell P, Kraag GR, et coll.** Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. J Rheumatol 1993;20:557-60

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).

LANTUS[MC] et LEVEMIR[MC] – Diabète de type 1 et de type 2

JUIN 2011

Marque de commerce : Lantus
Dénomination commune : Insuline glargine
Fabricant : SanofiAven
Forme : Solution injectable sous-cutanée
Teneur : 100 U/ml

Marque de commerce : Levemir
Dénomination commune : Insuline détémir
Fabricant : N.Nordisk
Forme : Solution injectable sous-cutanée
Teneur : 100 U/ml

Maintien d'une décision antérieure – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Ces insulines basales sont des analogues recombinés de l'insuline humaine à action prolongée destinés à l'administration par voie sous-cutanée. Les insulines Lantus[MC] et Levemir[MC] sont indiquées par Santé Canada pour le traitement des patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2 devant prendre de l'insuline basale à action prolongée afin de maîtriser leur glycémie.

Il s'agit d'une réévaluation de ces insulines amorcée par le Conseil du médicament. Elle fait suite à la publication récente d'études comparant ces deux insulines. Les fabricants des insulines Lantus[MC] et Levemir[MC] ont été invités à soumettre des données cliniques et pharmacoéconomiques.

BREF HISTORIQUE

Juin 2005 Lantus[MC] : Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

Juin 2007 Levemir[MC] : Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

L'indication reconnue pour les insulines détémir et glargine est la suivante :

- pour le traitement du diabète lorsqu'un essai préalable avec une insuline à action intermédiaire n'a pas permis de contrôler de façon adéquate le profil glycémique sans causer un épisode d'hypoglycémie grave ou de fréquents épisodes d'hypoglycémie;

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Les publications de Dailey (2010), de Dornhorst (2008), de Heller (2009), de Hollander (2008), de King (2009), de Meneghini (2007), de Pieber (2007), de Raskin (2009), de Rosenstock (2008), de Swinnen (2010) et de Yenigun (2009) ont été analysées.

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).

Études comparatives
Les études de Heller, de Hollander, de Pieber, de Raskin, de Rosenstock et de Swinnen sont des essais cliniques ouverts, randomisés, à devis de non-infériorité qui comparent l'efficacité et l'innocuité des insulines glargine et détémir chez des diabétiques de type 1 ou de type 2.

Principaux résultats comparant l'insuline détémir (D) avec l'insuline glargine (G) chez les diabétiques de type 1 ou de type 2

Étude clinique	$HbA1_c$[a] Différence statistique	Nombre d'unités d'insuline par jour Valeur p	Proportion de personnes avec hypoglycémie[c] Valeur p
Heller 2009 n = 443 52 semaines Diabète de type 1	D : 7,57 % G : 7,56 % 0,01 % (IC95 % : -0,13 à 0,16)	D : 0,47 U/kg G : 0,33 U/kg p = ns	D : 97 % G : 97 % p = ns
Hollander 2008 n = 319 52 semaines Diabète de type 2	D : 7,19 % G : 7,03 % 0,17 % (IC95 % : -0,07 à 0,40)	D : 0,82 U/kg G : 0,59 U/kg p = ns	D : 74% G : 80% p = 0,131
Pieber 2007 n = 320 26 semaines Diabète de type 1	D : 8,16 % G : 8,19 % 0,03 % (IC95 % : -0,25 à 0,19)	D : 0,47 U/kg G : 0,35 U/kg p = nd	D : 80 % G : 77 % p = 0,8
Raskin 2009 n = 385 26 semaines Diabète de type 2	D : 7,13 % G : 6,92 % 0,21 % (IC95 % : 0,01 à 0,40)	D : 0,80 U/kg G : 0,75 U/kg p = 0,1	D : 76 % G : 75 % p = ns
Rosenstock 2008 n = 582 52 semaines Diabète de type 2	D : 7,16 % G : 7,12 % 0,05 % (IC95 % : -0,11 à 0,21)	D : 0,78 U/kg G : 0,44 U/kg p = nd	D : 63 % G : 66 % p = nd
Étude clinique	**Proportion de personnes bien contrôlées[b] Différence statistique**	**Nombre d'unités d'insuline par jour Valeur p**	**Proportion de personnes avec hypoglycémie Valeur p**
Swinnen 2010 n = 973 24 semaines Diabète de type 2	D : 26 % G : 28 % 1,85 % (IC95 % : -3,78 à 7,48)	D : 0,77 U/kg G : 0,44 U/kg p < 0,001	D : 30 % G : 30 % p = nd

a Hémoglobine glyquée à la fin de l'étude
b Proportion de personnes dont l'$HbA1_c$ < 7 % sans hypoglycémie symptomatique avec glycémie plasmatique ≤ 3,1 mmol/l
c Proportion de personnes ayant présenté au moins un épisode d'hypoglycémie
nd Résultat non disponible
ns Résultat non significatif au seuil de 0,05

Les résultats de toutes ces études démontrent la non-infériorité des insulines détémir et glargine sur la base de l'hémoglobine glyquée. Dans la majorité de ces études, le nombre 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).

personnes ayant présenté au moins un épisode d'hypoglycémie ne différait pas d'une insuline à l'autre.

La méthodologie de ces études est jugée adéquate malgré le devis ouvert. Toutefois, une limite importante est constatée. En effet, les protocoles ne permettaient pas l'utilisation d'une même fréquence d'administration pour ces insulines. Cela est conforme aux recommandations des monographies, mais représente un biais puisque le nombre d'unités d'insuline tend à augmenter avec l'augmentation de la fréquence d'injection. En conséquence, ces études ne permettent pas de comparer adéquatement le nombre d'unités de chaque insuline.

L'étude de King est un essai en chassé-croisé dans lequel 36 diabétiques de type 2 sont randomisés. L'insuline détémir et l'insuline glargine ont été administrées à raison d'une injection par jour en concomitance avec des hypoglycémiants oraux. Le but de cette étude est de comparer l'effet de ces deux insulines sur le contrôle glycémique obtenu sur une période de 24 heures. Les principaux résultats sont les suivants :

- la glycémie moyenne des personnes recevant l'insuline détémir est de 7,4 mmol/l et celle des personnes recevant l'insuline glargine est de 7,0 mmol/l. La différence n'est pas significative (p = 0,4);
- le nombre moyen d'unités d'insuline utilisées est de 26,3 U par jour chez les personnes recevant l'insuline détémir et de 26,6 U par jour chez celles recevant l'insuline glargine. La différence n'est pas significative (p = 0,8).

Les résultats démontrent que le contrôle glycémique ainsi que les doses d'insuline utilisées sont semblables lors de l'emploi de l'insuline détémir et de l'insuline glargine. Par conséquent, on n'observe aucune différence significative entre les doses de ces insulines pour obtenir un même effet hypoglycémique. Le devis en chassé-croisé rend l'étude acceptable malgré le faible nombre de sujets. En dépit d'un pourcentage d'abandons de près de 20 %, les résultats sont jugés valables.

Autres publications

Les études de Meneghini, de Dornhorst et de Yenigun sont des analyses de données provenant de la cohorte européenne de l'étude PREDICTIVE. Cette étude ouverte, observationnelle a pour but d'évaluer principalement l'innocuité d'un transfert à l'insuline détémir. Son devis ne permet donc pas la comparaison des insulines détémir et glargine entre elles.

L'étude de Dailey est une analyse qui compare 22 études dont une seule évalue directement les deux insulines basales. Comme la recherche des données s'est échelonnée de janvier 2000 à décembre 2008, plusieurs études randomisées comparant directement ces deux insulines n'ont pas été incluses dans l'analyse. En conséquence, elle ne permet pas d'apprécier l'effet comparatif de ces insulines sur le contrôle glycémique et l'innocuité.

En conclusion, les résultats de ces études démontrent une efficacité similaire de l'insuline glargine et de l'insuline détémir pour contrôler la glycémie sans que l'une ou l'autre ne cause un plus grand nombre d'épisodes d'hypoglycémie. Bien qu'on observe une tendance vers une utilisation plus grande d'unités d'insuline détémir que d'insuline glargine, on ne peut conclure à une différence significative en raison des limites méthodologiques identifiées dans la majorité

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).

des études. L'étude de King est la seule dans laquelle les deux insulines ont la même fréquence d'administration. Ses résultats démontrent qu'un même nombre d'unités d'insuline permet d'atteindre un contrôle glycémique semblable. Les études analysées ne permettent donc pas de dégager une différence quant à la quantité d'insuline détémir et d'insuline glargine nécessaire pour atteindre un même contrôle glycémique.

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

Le coût mensuel du traitement avec l'insuline Lantus[MC] est d'environ 60 $ à raison de 35 unités par jour alors qu'il est de 66 $ pour le même nombre d'unités avec l'insuline Levemir[MC]. Ces coûts sont supérieurs à ceux des insulines NPH.

Au point de vue pharmacoéconomique, les principales études analysées sont celles comparant les insulines détémir et glargine entre elles. Il s'agit des études de Borah (2009), de Guillermin (2011), de Poole (2007), de Pscherer (2010) et de Valentine (2006, 2007, 2008).

L'analyse de Guillermin modélise les complications du diabète à l'aide du modèle CORE en utilisant les données comparatives d'une méta-analyse non publiée pour les diabétiques de type 1 et de type 2. La conclusion selon laquelle les coûts en soins de santé sont moindres avec l'insuline glargine repose essentiellement sur la présomption de l'usage d'une dose moindre d'insuline glargine comparativement à l'insuline détémir pour obtenir la même efficacité. Les études cliniques (Heller, Hollander, Pieber, Raskin, Rosenstock, Swinnen) faisant l'objet de la méta-analyse présentent des biais méthodologiques qui ne permettent pas de retenir les résultats concernant le nombre d'unités nécessaires pour les deux insulines. Ainsi, les conclusions de cette analyse pharmacoéconomique ne sont pas retenues.

L'analyse de comparaison des coûts de Pscherer et l'analyse coût-utilité de Valentine (2006) utilisent les données d'efficacité des essais cliniques de Hollander et de Pieber respectivement. Dans l'analyse de Pscherer, la différence de coûts en faveur de l'insuline glargine provient principalement de la différence d'unités entre ces deux insulines ainsi que de la différence du nombre d'injections par jour. Dans celle de Valentine, le ratio coût-utilité en faveur de l'insuline glargine est attribuable à une différence d'unités entre les deux insulines et à des avantages sur le plan des complications à long terme du diabète. Les conclusions de ces deux analyses ne peuvent être retenues, car ces postulats ne sont pas reconnus.

Les autres analyses coût-utilité de Valentine (2007, 2008) utilisent les données cliniques de l'étude PREDICTIVE chez des diabétiques de type 2. Dans un contexte de transfert de thérapies, la méthodologie de cette étude ne permet pas de réaliser adéquatement une comparaison entre les insulines détémir et glargine. Les conclusions de ces deux études pharmacoéconomiques ne peuvent pas être retenues.

Enfin, il est difficile d'apprécier les analyses pharmacoéconomiques (Borah, Poole) réalisées à partir de banques de données administratives d'autres pays (Etats-Unis, Grande-Bretagne). Des biais d'indication peuvent être présents et le niveau de preuve de ce type d'analyse est plus faible que celui des études présentées précédemment. Dans la situation actuelle, les conclusions de ce type d'études ne peuvent pas être retenues.

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 somme, les études analysées ne permettent pas de dégager une différence au point de vue de la valeur pharmacoéconomique des insulines détémir et glargine. En effet, les conclusions ne peuvent être retenues car elles reposent majoritairement sur des différences qui ne sont pas confirmées en ce qui concerne les complications et surtout sur une potentielle différence de doses requises pour obtenir une baisse semblable d'hémoglobine glyquée.

Finalement, étant donné que l'utilisation des insulines détémir et glargine permet d'atteindre un contrôle glycémique semblable avec probablement un nombre d'unités d'insuline similaire, une minimisation des coûts est pertinente. Lors de l'inscription de l'insuline détémir, le prix par unité était le même pour ces deux insulines. Toutefois, une différence est apparue depuis. Elle est attribuable d'une part à une baisse de prix de l'insuline glargine en 2008 et d'autre part aux augmentations de prix permises annuellement par la Politique du médicament du Québec. Ainsi, il en découle que pour un même nombre d'unités, le coût du traitement avec l'insuline glargine est maintenant légèrement inférieur à celui avec l'insuline détémir. Dans le contexte où il n'y a pas de différence clinique entre ces deux insulines et qu'elles sont actuellement utilisées par un grand nombre de personnes, bien qu'un léger avantage en coûts soit observé avec l'insuline glargine, rien ne les démarque suffisamment l'une de l'autre pour justifier une modification de leur indication reconnue pour le paiement.

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

Outre les considérations et éléments d'information présentés précédemment, aucun autre point particulier ne caractérise ce dossier.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande pour l'insuline Lantus[MC] et l'insuline Levemir[MC] le maintien à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments selon l'indication reconnue existante :

- pour le traitement du diabète lorsqu'un essai préalable avec une insuline à action intermédiaire n'a pas permis de contrôler de façon adéquate le profil glycémique sans causer un épisode d'hypoglycémie grave ou de fréquents épisodes d'hypoglycémie;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Borah BJ, Darkow T, Bouchard J, et coll.** A comparison of insulin use, glycemic control, and health care costs with insulin detemir and insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes. Clin Ther 2009; 31:623-31.
- **Dailey G, Admane K, Mercier F, et coll.** Relationship of insulin dose, A1c lowering, and weight in type 2 diabetes: comparing insulin glargine and insulin detemir. Diabetes Technol Ther 2010; 12(12):1019-27.
- **Dornhorst A, Lüddeke HJ, Koenen C, et coll.** Transferring to insulin detemir from NPH insulin or insulin glargine in type 2 diabetes patients on basal-only therapy with oral antidiabetic drugs improves glycaemic control and reduces weight gain and risk of hypoglycaemia: 14-week follow-up data from PREDICTIVE. Diabetes Obes Metab 2008; 10:75-81.
- **Guillermin AL, Samyshkin Y, Wright D, et coll.** Modeling the lifetime costs of insulin glargine and insulin detemir in type 1 and type 2 diabetes patients in Canada: a meta-analysis and a cost-minimization analysis. J Med Econ 2011; 14(2):207-16.

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).

- **Heller S, Koenen C, Bode B.** Comparison of insulin detemir and insulin glargine in a basal-bolus regimen, with insulin aspart as the mealtime insulin, in patients with type 1 diabetes: a 52-week, multinational, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target noninferiority Trial. Clin Ther 2009; 31:2086-97.
- **Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, et coll.** A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. Clin Ther 2008; 30(11):1976-87.
- **King AB.** Once-daily insulin detemir is comparable to once-daily insulin glargine in providing glycaemic control over 24 h in patients with type 2 diabetes: a double-blind, randomized, crossover study. Diabetes Obes Metab 2009;11:69-71.
- **Meneghini LF, Rosenberg KH, Koenen C, et coll.** Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain in patients with type 2 diabetes who were insulin naive or treated with NPH or insulin glargine: clinical practice experience from a German subgroup of the PREDICTIVE study. Diabetes Obes Metab 2007;9:418-27.
- **Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, et coll.** Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy. Diabet Med 2007;24:635-42.
- **Poole CD, Tetlow T, McEwan P, et coll.** The prescription cost of managing people with type 1 and type 2 diabetes following initiation of treatment with either insulin glargine or insulin detemir in routine general practice in the UK: a retrospective database analysis. Curr Med Res Opin 2007; 23(Suppl.1):S41-S48.
- **Pscherer S, Dietrich ES, Dippel FW, et coll.** Comparison of one-year costs of type 2 diabetes treatment with insulin glargine or insulin detemir in a basal supported oral therapy (BOT) in Germany. Int J Clin Pharmacol Ther 2010; 48(2):129-37.
- **Raskin P, Gylvin T, Weng W et coll.** Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basal-bolus regimen in a randomized controlled clinical study in patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2009; 25:542-8.
- **Rosenstock J, Davies M, Home PD, et coll.** A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. Diabetologia 2008; 51:408-16.
- **Swinnen SG, Dain MP, Aronson R, et coll.** A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs. Diabetes Care 2010; 33(6):1176-8.
- **Valentine WJ, Palmer AJ, Erny-Albrecht KM, et coll.** Cost-effectiveness of basal insulin from a US health system perspective: comparative analyses of detemir, glargine, and NPH. Adv Ther 2006; 23(2):191-207.
- **Valentine WJ, Erny-Albrecht KM, Ray JA, et coll.** Therapy conversion to insulin detemir among patients with type 2 diabetes treated with oral agents: a modeling study of cost-effectiveness in the United States. Adv Ther 2007; 24(2):273-90.
- **Valentine WJ, Goodall G, Aagren M, et coll.** Evaluating the cost-effectiveness of therapy conversion to insulin detemir in patients with type 2 diabetes in Germany: a modelling study of long-term clinical and cost outcomes. Adv Ther 2008; 25(6):567-84.
- **Yenigun M, Honka M.** Switching patients from insulin glargine-based basal-bolus regimens to a once daily insulin detemir-based basal-bolus regimen: results from a subgroup of the PREDICTIVE study. Int J Clin Pract 2009; 63(3):425-32.

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).

MULTAQ[MC] – Fibrillation auriculaire (FA)

JUIN 2011

Marque de commerce : Multaq
Dénomination commune : Dronédarone
Fabricant : SanofiAven
Forme : Comprimé
Teneur : 400 mg

Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La dronédarone est un antiarythmique de classe III, analogue de l'amiodarone. Elle est indiquée « pour le traitement des patients qui présentent ou qui ont déjà présenté une fibrillation auriculaire, afin de réduire le risque d'hospitalisation pour cause d'affection cardiovasculaire attribuable à la fibrillation auriculaire ». La majorité des médicaments employés pour le traitement de la fibrillation auriculaire (FA) ne sont pas officiellement reconnus par Santé Canada pour cette indication. C'est le cas de l'amiodarone (Cordarone[MC] et autres), pour laquelle l'efficacité a toutefois été démontrée dans de nombreuses études. Il s'agit de la troisième évaluation de la dronédarone.

BREF HISTORIQUE

Février 2010 et octobre 2010	Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors des évaluations précédentes, la valeur thérapeutique de la dronédarone la été reconnue sur la base des résultats de plusieurs études, dont ATHENA et DIONYSOS, et de la méta-analyse de Piccini (2009). L'ensemble des données démontre que la dronédarone est plus efficace qu'un placebo pour prévenir les récidives de FA ainsi que pour réduire les hospitalisations causées par un événement cardiovasculaire. Cependant, le Conseil déplorait l'absence de données comparant l'amiodarone à la dronédarone pour les hospitalisations liées à des événements cardiovasculaires, d'autant plus que l'étude DIONYSOS vient confirmer que l'amiodarone est plus efficace que la dronédarone pour prévenir les récidives de FA.

Dans le cadre des présents travaux, une comparaison mixte (Freemantle 2011) a évalué, entre autres, l'efficacité et l'innocuité de la dronédarone par rapport à celles de l'amiodarone chez une population atteinte de FA. Les principaux résultats sont les suivants :

- la mortalité de toutes causes dans le groupe recevant l'amiodarone n'est pas significativement différente de celle du groupe recevant la dronédarone, pour un rapport de cotes (RC) (*odds ratio*) de 2,52 (IC95 % : 0,72 à 8,90);

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 d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) dans le groupe recevant l'amiodarone n'est pas significativement différent de celui du groupe recevant la dronédarone, pour un RC de 1,29 (IC95 % : 0,69 à 2,41);
- les récurrences de FA diminue de façon significative dans le groupe recevant l'amiodarone au groupe recevant la dronédarone, pour un RC de 0,41 (IC95 % : 0,29 à 0,57);
- le nombre d'abandons liés à des effets indésirables dans le groupe recevant l'amiodarone n'est pas significativement différent de celui du groupe recevant la dronédarone, pour un RC de 1,71 (IC95 % : 0,97 à 3,01).

Cette comparaison mixte est intéressante, car elle permet la comparaison entre l'amiodarone et la dronédarone. Le seul résultat statistiquement significatif porte sur la récurrence de FA, pour laquelle un avantage est démontré pour l'amiodarone. Cet élément est en concordance avec les résultats de l'étude DYONYSOS.

Toutefois, plusieurs limites sont constatées dans cette comparaison mixte. En effet, les études incluses ont été réalisées à des périodes différentes : toutes les études sur la dronédarone sont récentes, ce qui n'est pas le cas pour celles concernant l'amiodarone. Or, des modifications ont été apportées au traitement de la FA depuis les dernières années. De plus, certains critères de sélection des participants pouvaient différer d'une étude à l'autre. Les constats qui découlent de ces comparaisons peuvent donc être influencés par plusieurs éléments externes. À noter qu'une seule étude clinique compare directement la dronédarone à l'amiodarone (DIONYSOS) et cette comparaison n'évalue pas la mortalité de toutes causes ou le risque d'AVC. Finalement, la durée des études sur la dronédarone ne permet pas d'évaluer sa toxicité à long terme, ce qui limite la comparaison entre les produits à cet égard. Pour l'ensemble de ces considérations, les résultats de la comparaison mixte de Freemantle doivent être interprétés avec grande prudence.

En conséquence, les résultats de l'étude de Freemantle ont une portée très limitée et ne permettent pas de modifier l'appréciation de l'efficacité de la dronédarone comparativement à celle de l'amiodarone. Cependant, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) reconnaît toujours la valeur thérapeutique de la dronédarone sur la base de son efficacité contre placebo pour prévenir les récidives de FA ainsi que pour réduire les hospitalisations causées par un événement cardiovasculaire.

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

[redacted]. Le coût mensuel du traitement avec la dronédarone est de [redacted]. Il est plus élevé que celui de l'amiodarone, qui varie de 31 $ à 62 $ selon la dose utilisée. La dronédarone est aussi plus coûteuse que tous les autres antiarythmiques.

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude non publiée évalue les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels entre la dronédarone et l'amiodarone chez une population atteinte de FA ayant les caractéristiques de celle de l'étude ATHENA. Il s'agit du modèle économique présenté lors de la première évaluation. Toutefois, les résultats de la comparaison mixte de Freemantle y ont été intégrés. Cette étude :

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).

- porte sur un horizon temporel à vie;
- est menée selon une perspective d'un ministère de la santé, incluant le coût de la médication, le coût lié aux tests de suivi de la prise d'un médicament, le coût lié aux effets indésirables et celui associé au suivi des événements cliniques;
- prend en considération les états de santé suivants : la mortalité de toutes causes, les AVC, la récurrence de FA, l'insuffisance cardiaque et le syndrome coronarien aigu;
- intègre les données d'efficacité de la dronédarone provenant de l'étude ATHENA (Connolly 2009, Hohnloser 2009) et celles de l'amiodarone résultant des rapports de cotes de la comparaison mixte (Freemantle) appliqués aux données de l'étude ATHENA;
- applique les pourcentages d'effets indésirables provenant de l'étude DIONYSOS (Le Heuzey, 2010).

Le modèle incorpore un avantage à l'amiodarone pour la récurrence de FA. Des avantages en faveur de la dronédarone pour la mortalité de toutes causes et les AVC sont également intégrés, bien qu'ils n'étaient pas statistiquement significatifs dans la comparaison mixte. Le ratio qui en découle est bas et donc favorable à la dronédarone. Les résultats d'analyses de sensibilité montrent que les ratios varient considérablement lorsque la valeur de ces deux paramètres est changée.

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de la dronédarone comparativement à l'amiodarone

	Espérance de vie	QALY	Coûts à vie
Étude non publiée			
Dronédarone	9,20 ans	6,51	29 976 $
Amiodarone	8,17 ans	5,77	26 152 $
Différentiel	1,03 an	0,74	3 824 $
Ratio coût-efficacité	3 699 $/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité	5 224 $/QALY gagné		
Analyses de sensibilité	4 917 $/QALY gagné à 37 113 $/QALY gagné		
INESSS			
Ratio coût-efficacité	101 845 $/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité	137 946 $/QALY gagné		

Le ratio coût-utilité présenté par le fabricant apparaît nettement sous-estimé. Les résultats de la comparaison mixte de Freemantle ne permettent pas de reconnaître les bénéfices cliniques de la dronédarone en ce qui a trait à la mortalité de toutes causes et aux AVC comparativement à l'amiodarone. Si on considère seulement l'avantage attribué à l'amiodarone quant aux récurrences de FA et l'innocuité différentielle entre les deux produits, le ratio atteint une valeur qui n'est pas jugée acceptable. Ainsi, selon l'INESSS, la dronédarone 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 de la dronédarone sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé sont partiellement prises en considération dans

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'analyse des aspects économique et pharmacoéconomique. L'amélioration de la qualité de vie et le contrôle du rythme cardiaque, soit le rétablissement ou le maintien du rythme sinusal, chez les personnes symptomatiques font partie des objectifs du traitement de la FA. Toutefois, les traitements médicamenteux utilisés à cette fin entraînent aussi de la toxicité. Le profil d'innocuité de l'amiodarone est préoccupant, car certains effets indésirables sont graves ou irréversibles. À ce titre, on trouve des cas de fibrose pulmonaire, d'aggravation d'arythmies ainsi que d'hépatite pouvant évoluer vers la cirrhose. C'est pourquoi les arrêts de traitement qui en résultent sont fréquents. Pour sa part, la dronédarone présente dans l'ensemble un profil d'effets indésirables moins préoccupant. On trouve principalement des problèmes digestifs, qui entraînent eux aussi de nombreux abandons. Par ailleurs, les études cliniques actuellement disponibles ne permettent pas d'apprécier adéquatement les effets indésirables à long terme de la dronédarone. Dernièrement, Santé Canada a demandé qu'une mise en garde soit ajoutée à la monographie de la dronédarone après que des lésions hépatiques, y compris de l'insuffisance hépatique nécessitant une greffe, aient été rapportées. L'ensemble de ces informations incite à la prudence concernant la dronédarone.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande de nouveau de ne pas inscrire Multaq[MC] sur les listes de médicaments, puisqu'il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C, et coll.** Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. Circulation 2009; 120(13):1174-80
- **Freemantle N, Lafuente-lafuente C, Mitchell S, et coll.** Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide and propafenone, for the management of atrial fibrillation. Europace 2011; 13(3):295-6.
- **Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et coll.** (ATHENA). Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Eng J Med 2009; 360(7):668-78.
- **Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, et coll.** A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. J Cardiovasc Electrophysiol 2010; 21(6):597-605.
- **Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, et coll.** Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2009; 54(12):1089-95.
- **Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et coll.** (EURIDIS and ADONIS). Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. N Eng J Med 2007; 357(10):987-99.

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).

SOLIRIS[MC] – Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)

JUIN 2011

Marque de commerce : Soliris
Dénomination commune : Eculizumab
Fabricant : Alexion
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 300 mg

Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'eculizumab est un anticorps monoclonal qui se fixe spécifiquement à la protéine C5 du complément et qui inhibe l'activation du complément terminal. Il est indiqué « pour le traitement des patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) dans le but de réduire l'hémolyse ». Les traitements actuels de l'HPN sont principalement palliatifs et non spécifiques : transfusions sanguines, anticoagulants et corticostéroïdes. Il s'agit de la troisième évaluation de Soliris[MC].

BREF HISTORIQUE

Octobre 2009 Juin 2010	Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors des évaluations précédentes, la valeur thérapeutique de l'eculizumab a été reconnue. Cette conclusion repose principalement sur l'étude randomisée et contrôlée avec placebo TRIUMPH (Hillmen 2006) ainsi que sur les publications de Hillmen (2007) et de Brodsky (2008). Les principaux constats sont les suivants :

- l'eculizumab stabilise les concentrations sériques d'hémoglobine (Hillmen 2006);
- il diminue le recours aux transfusions sanguines et augmente le pourcentage de personnes qui atteignent l'indépendance transfusionnelle (Hillmen 2006);
- il réduit l'hémolyse intravasculaire, mesurée par la concentration sérique de lactate déshydrogénase (Hillmen 2006);
- une diminution des événements thromboemboliques est observée, mais elle doit être interprétée avec précaution (Hillmen 2007);
- il améliore la qualité de vie des patients (Hillmen 2006);
- l'effet sur la concentration sérique d'hémoglobine, l'hémolyse et la qualité de vie persiste durant au moins un an (Brodsky 2008);
- aucunes données ne démontrent la réduction de la mortalité.

De nouvelles études publiées (Hillmen 2010, Hill 2010, Kelly 2011) et un résumé présenté lors d'un congrès de l'American Society of Hematology (Brodsky 2010) s'ajoutent maintenant à l'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).

Effet sur la fonction rénale
La publication de Hillmen (2010) rapporte l'incidence d'insuffisance rénale chronique (IRC) et l'effet à long terme de l'eculizumab sur celle-ci chez 195 personnes atteintes d'HPN. La clairance de la créatinine est estimée avec la formule MDRD (*modification of diet in renal disease*) au début de l'étude et à 6 mois, 12 mois et 18 mois. Le résultat obtenu permet de classer les sujets à l'étude selon le stade 1 à 5 de la National Kidney Foundation. Les principaux constats sont les suivants :

- au début de l'étude, on estime que 50 % des sujets n'ont pas d'IRC ou ont une IRC de stade 1. Après 18 mois de traitement avec l'eculizumab, la proportion de sujets augmente à 69 %;
- au début de l'étude, on estime de 20 % des sujets ont une IRC de stade 3 à 5. Après 18 mois de traitement avec l'eculizumab, cette proportion demeure inchangée (21 %).

Cette étude de cohorte d'observation montre que l'eculizumab entraîne des bénéfices sur la fonction rénale des personnes souffrant d'HPN. L'effet se maintient jusqu'à 18 mois. L'étude comporte cependant des lacunes, notamment la clairance de la créatinine estimée à l'aide de la formule MDRD, dont plusieurs variables peuvent influencer le résultat..

Effet sur des marqueurs d'hypertension pulmonaire
L'étude de Hill est une analyse *a posteriori* des données de l'étude TRIUMPH. Elle vise à explorer notamment l'effet de l'eculizumab sur la déplétion en oxyde nitrique et sur un marqueur intermédiaire d'hypertension pulmonaire. Les résultats à 26 semaines montrent que :

- la consommation d'oxyde nitrique par l'organisme a diminué de 67 % dans le groupe recevant l'eculizumab tandis qu'elle a augmenté de 15 % dans le groupe recevant le placebo ($p \leq 0{,}03$). Cet effet se constate dès la deuxième semaine de traitement;
- le pourcentage de sujets avec une concentration élevée en *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*, un marqueur d'hypertension pulmonaire, est réduit de 50 % dans le groupe recevant l'eculizumab tandis qu'il augmente de 11 % dans le groupe recevant le placebo ($p < 0{,}005$);
- le score médian de la dyspnée diminue de 50 % dans le groupe recevant l'eculizumab et demeure stable dans le groupe recevant le placebo ($p = 0{,}005$). Ce symptôme a été mesuré à l'aide de l'instrument de mesure de la qualité de vie EORTC-QLQ-C30.

Il s'agit d'une étude à visée exploratoire. La signification clinique des marqueurs intermédiaires demeure obscure. Ainsi, la portée clinique des résultats de cette analyse est difficile à établir.

Données de prolongation à 36 mois
La publication de Brodsky (2010) a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'eculizumab chez une cohorte observationnelle de 195 personnes atteintes d'HPN. À 36 mois, les résultats révèlent que l'eculizumab hausse la concentration sérique d'hémoglobine, réduit le recours aux transfusions sanguines, réduit l'hémolyse, réduit les événements thromboemboliques et diminue la prévalence d'IRC. Cette cohorte d'observation montre que les bénéfices reconnus dans l'étude TRIUMPH se maintiennent jusqu'à trois ans.

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).

Effet sur la mortalité
L'analyse cas-témoin de Kelly a pour but de comparer le risque de décès de 79 personnes atteintes d'HPN et traitées avec l'eculizumab à celui d'une population non malade appariée selon le sexe et l'âge. Après un suivi médian de 39 mois, variant de un mois à 8 ans, les résultats révèlent que le taux de mortalité des personnes traitées avec l'eculizumab est semblable à celui de la population en bonne santé (p = 0,4).

Une seconde analyse a été effectuée. Le taux de survie a été déterminé pour une cohorte de 30 patients atteints d'HPN, répondant aux critères de traitement pour l'eculizumab, mais n'ayant pas reçu le médicament. Après un suivi médian de sept ans, le taux de survie à cinq ans est de 67 % (IC95 % : 41 % à 85 %). Par la suite, des patients en vie ont reçu l'eculizumab et ont été inclus dans la cohorte de 79 sujets. Le nombre exact de ces patients n'est pas précisé dans la publication. Le taux de survie chez cette cohorte de patients ayant reçu l'eculizumab est de 96 % (IC95 % : 88 % à 99 %) (p = 0,03) à cinq ans.

Ces analyses sont intéressantes, mais elles ne permettent pas de tirer des conclusions fermes. Le devis de l'étude est d'un faible niveau de preuve. Concernant la comparaison avec une population non malade, la population est appariée selon seulement deux caractéristiques, le suivi médian est de courte durée (39 mois) et très peu de sujets sont suivis sur une longue période. Concernant la comparaison avec des sujets atteints d'HPN sans traitement avec l'eculizumab, un biais d'indication est introduit.

En conclusion, l'ensemble des données cliniques analysées, tant les études antérieures que celles nouvellement évaluées, démontre que l'eculizumab hausse la concentration sérique d'hémoglobine, réduit le recours aux transfusions sanguines, réduit l'hémolyse et les événements thromboemboliques et améliore la qualité de vie. Les nouvelles données permettent d'affirmer que les bénéfices sont maintenus jusqu'à trois ans. Cependant, elles ne permettent pas de conclure sur l'effet de l'eculizumab sur la fonction rénale, la fonction pulmonaire et la survie. Néanmoins, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) reconnaît toujours la valeur thérapeutique de l'eculizumab pour le traitement de l'HPN.

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

Le prix d'une ampoule de 300 mg d'eculizumab est de 6 742 $. À la posologie recommandée, le coût du traitement annuel varie de 525 876 $ à 539 360 $.

Du point de vue pharmacoéconomique, rappelons qu'une étude coût-efficacité, menée dans le contexte de soins de santé du Royaume-Uni (Connock 2008), a été analysée lors de la première évaluation. Les résultats de ce modèle préliminaire indiquent que le ratio coût-efficacité différentiel de l'eculizumab varie entre 1 M$/année de vie gagnée et 2,8 M$/année de vie gagnée comparativement aux soins standards. Ces ratios dépassent nettement les valeurs habituellement reconnues comme étant acceptables. De plus, considérant la nature des données disponibles, l'incertitude entourant le ratio estimé est très grande.

Dans le cadre de la présente évaluation, le fabricant n'a soumis aucun nouvel élément d'information. Rappelons qu'il a fait valoir que l'efficience de l'eculizumab est difficilement

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).

évaluable en raison d'une insuffisance de données en ce qui a trait à l'épidémiologie de l'HPN et aux ressources utilisées pour son traitement. Pourtant, les données cliniques pourraient permettre d'émettre certaines hypothèses sur la diminution des coûts en soins de soutien associés à l'usage de l'eculizumab. Toutefois, le fabricant ne les a pas documentés. Il souhaite que l'eculizumab soit évalué sans égard à l'aspect pharmacoéconomique, seul l'impact budgétaire, à son avis, devant être pris en considération étant donné le petit nombre de sujets atteints de cette maladie au Québec. Cette approche ne peut être considérée dans notre contexte puisque cela contreviendrait au principe énoncé dans la Loi quant aux critères d'évaluation prévus.

Ainsi, l'INESSS est toujours d'avis que l'eculizumab 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

L'INESSS a tenu compte des conséquences de l'inscription de Soliris[MC], notamment la réduction des transfusions sanguines. Cela permet de diminuer l'utilisation des produits sanguins et des différentes ressources nécessaires à leur administration et ainsi de hausser la qualité de vie des personnes.

Impact budgétaire

En ce qui concerne l'impact budgétaire présenté par le fabricant, il est estimé que [redacted]. Selon ces hypothèses, l'impact budgétaire net de l'inscription de l'eculizumab sur la *Liste de médicaments* serait de [redacted] sur trois ans. Aucune analyse de sensibilité n'a été effectuée.

Impact budgétaire net de l'inscription de Soliris[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]
	Analyses de sensibilité	Le plus faible			nd
		Le plus élevé			nd
INESSS [a]	RAMQ	2 696 800 $	3 708 100 $	4 759 852 $	11 164 752 $
	Analyse de sensibilité	Le plus faible			9 573 640 $

a Le montant n'inclut pas le coût des services professionnels du pharmacien.
nd Non disponible

Selon les hypothèses retenues, des coûts d'environ 11,2 M$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription de l'eculizumab à la section des médicaments d'exception. Les résultats d'une analyse de sensibilité, basée sur la prévalence de personnes traitées dans certains pays où le médicament a été commercialisé,

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).

démontrent que l'inscription de Soliris[MC] pourrait mener à un impact budgétaire de 9,6 M$ pour les trois premières années. Il est déploré que le fabricant n'ait pas documenté les économies potentielles que pourrait procurer l'usage de l'eculizumab sur la diminution de l'utilisation des autres ressources de santé concernées, notamment les coûts associés aux transfusions et à leurs complications ainsi que les coûts des hospitalisations évitées. La prise en considération de ces économies potentielles permettrait de contrebalancer dans une certaine mesure le coût du traitement.

CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Dans le cadre de la présente analyse, un argumentaire éthique a été soumis par le fabricant pour appuyer la demande d'inscription de Soliris[MC]. Cet argumentaire a été rédigé par un éthicien québécois. Celui-ci fait valoir les arguments suivants :

- en ne recommandant pas l'inscription de l'eculizumab sur les listes de médicaments, l'INESSS sacrifierait les intérêts des patients actuels à ceux des patients futurs souffrant d'autres pathologies;
- pour conclure au caractère inéquitable du remboursement de Soliris[MC], l'INESSS devrait être en mesure d'identifier les patients atteints d'une autre condition qui seraient privés de leurs médicaments à la suite de cette décision;
- il serait inéquitable de ne pas rembourser l'eculizumab puisque d'autres le remboursent;
- le coût annuel serait négligeable;
- en l'absence de données cliniques et pharmacoéconomiques robustes, le bénéfice du doute devrait être l'attitude à adopter;
- le remboursement de l'eculizumab stimulerait le développement des médicaments pour les maladies rares.

Dans le cadre de ses travaux, l'INESSS formule ses recommandations à la lumière des critères prévus à la Loi. L'interprétation de ces critères et les modalités d'application de ceux-ci ont fait l'objet de consultations auprès des partenaires concernés, dont l'industrie pharmaceutique et la communauté médicale. Les résultats de ces travaux ont mené à la publication du guide sur la démarche de l'évaluation disponible sur le site Web de l'INESSS. Il s'agit d'une démarche analytique et délibérative faisant appel à de multiples experts, ayant pour finalité de réaliser l'objectif même du régime, qui est « d'assurer un accès équitable et raisonnable aux médicaments requis par l'état de santé des personnes ». Cette démarche fait appel à des critères et à des modalités d'application, élaborés de concert avec les personnes concernées et connus des parties et vise un traitement juste des différents dossiers, selon la complexité de la maladie en cause et les caractéristiques du produit étudié.

La recherche de l'équité exige de comparer les différents traitements (Porter 2009). Pour ce faire, et comme le font plusieurs autres agences à travers le monde (Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé, National Institute for Health and Clinical Excellence, Scottish Medicines Consortium, Australian government), l'INESSS a recours à des analyses pharmacoéconomiques pour comparer l'efficience des différents médicaments. Au Québec, l'évaluation de l'efficience constitue une obligation non seulement sociétale et éthique, mais également légale.

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).

Accepter l'argumentaire éthique soumis par le fabricant exigerait de renoncer à appliquer intégralement les critères prévus à la Loi et génèrerait une iniquité dans le processus, puisque toutes les situations ne seraient pas examinées selon les mêmes critères de base. Le fabricant, en refusant que l'INESSS tienne compte de l'analyse pharmacoéconomique, refuse de prendre acte du fait que l'évaluation d'un médicament doit tenir compte de son efficience. En fait, au Québec, le Législateur a défini que l'évaluation d'un médicament pour fins d'inscription au Régime public d'assurance médicament doit répondre aux exigences prévues à la Loi. Cette démarche est issue d'un processus démocratique établi et reconnu. Pour ce qui est de la comparaison avec les autres juridictions, les modalités de remboursement dudit médicament sont variables et font appel à des politiques dont les fondements sont différents de ceux de l'INESSS et de la Politique du médicament. La comparaison ne peut être effectuée sans une analyse détaillée des caractéristiques différentielles des mécanismes d'évaluation et des politiques qui les entourent.

En conclusion, chacune des considérations éthiques a été soupesée avec soin. L'INESSS est d'avis qu'acquiescer à la requête du fabricant compromettrait la cohérence globale du système d'évaluation et ainsi l'accès raisonnable et équitable aux médicaments requis par l'état de santé des personnes. L'aspect raisonnable et équitable est balisé par les critères d'évaluation prévus à la Loi et leurs modalités d'application. L'INESSS reconnait la gravité de la maladie et de ses complications, mais ne peut pas ignorer le fait que l'efficience de l'eculizumab n'a pas été reconnue. Dans le présent cas, bien que le besoin de santé soit avéré, le coût de traitement exigé par le fabricant excède ce qu'il est raisonnable d'assumer dans le cadre d'un régime public. La justification d'un prix si élevé devrait faire l'objet d'une meilleure documentation de la part du fabricant.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande de ne pas ajouter Soliris[MC] sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brodsky RA, de Castro C, Schrezenmeier H, et coll.** Long term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). 52nd ASH Annual meeting and exposition Orlando, FL. Poster 4237. [En ligne. Page consultée le 19 déc 2010]: http://ash.confex.com/ash/2010/webprogram/Paper31763.html.
- **Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, et coll.** Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2008; 111(4):1840-7.
- **Connock M, Wang D, Fry-Smith A, et coll.** University of Birmingham, department of public health and epidemiology. West Midlands Health Technology Assessment. Prevalence and prognosis of paroxysmal nocturnal heamoglobinuria and the clinical and cost-effectiveness of eculizumab. 2008. (http://www.rep.bham.ac.uk/2008/PNH.pdf)
- **Hill A, Rother RP, Wang X, et coll.** Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 2010; 149(3):414-25.
- **Hillmen P, Elebute M, Kelly RJ, et coll.** Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol 2010; 85:553-9.

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).

- **Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et coll.** Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2007; 110(12):4123-8.
- **Hillmen P, Young NS, Schubert J, et coll.** The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 2006; 355(12):1233-43.
- **Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et coll.** Long term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. Blood [En ligne. Page consultée le 1er avril 2011] DOI: 10.1182/blood-2011-02-333997.
- **Porter ME.** What is value in health? N Engl J Med 2010; 363 (26) : 2477-81.
- **Porter ME, Fleck LM, et coll.** Just Caring. Health Care Rationning and Democratic Deliberation. Oxford University Press, 2009

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 RÉÉVALUATION DE CERTAINS PANSEMENTS

PANSEMENTS BACTÉRIO-ADSORBANTS – Traitement des plaies

JUIN 2011

Marque de commerce : Cutimed Sorbact
Dénomination commune : Pansement bactério-adsorbant
Fabricant : BSN Med

Marque de commerce : Cutimed Sorbact Gel
Dénomination commune : Pansement bactério-adsorbant
Fabricant : BSN Med

Marque de commerce : Cutimed Sorbact Hydroactive
Dénomination commune : Pansement bactério-adsorbant
Fabricant : BSN Med

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La gamme de pansements Cutimed Sorbact[MC] est composée de pansements destinés au traitement des plaies souillées, contaminées ou infectées, et ce, par un mécanisme d'interaction hydrophobe en milieu humide qui permettrait de capturer mécaniquement les micro-organismes. Constitués d'un support imprégné d'une substance hydrophobe, le chlorure de dialkylcarbamoyle, ces pansements fixeraient rapidement les micro-organismes à leur trame. De cette façon, leur réplication s'en trouverait réduite et ceux-ci seraient retirés de la plaie lors du changement de pansement. Les pansements Cutimed Sorbact[MC], en compresses ou en compresses absorbantes, et Cutimed Sorbact Hydroactive[MC] peuvent être utilisés pour le soin des plaies exsudatives. Ce dernier contient une matrice en mousse d'hydropolymères lui conférant une gestion accrue de l'exsudat. Par contre, Cutimed Sorbact Gel convient davantage aux lésions avec un exsudat léger ou modéré ainsi qu'au débridement, car il contient un hydrogel. Il n'existe actuellement aucun autre pansement doté du même mécanisme d'action sur les listes de médicaments. Cependant, des pansements contenant des métaux antimicrobiens (iode et argent) y figurent à titre de médicaments d'exception.

Il s'agit de la première évaluation des pansements précités par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Traitement des plaies en présence d'une colonisation critique

Il importe de rappeler que l'inscription des pansements à base de métaux antimicrobiens visait notamment à diminuer l'usage des antibiotiques systémiques et ainsi à réduire l'apparition 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).

résistance. Ces pansements sont inscrits pour le traitement des brûlures graves et des plaies chroniques avec colonisation critique par un pathogène identifié à l'aide d'une culture.

À la lumière de ce qui précède, la comparaison entre l'effet de la captation mécanique des bactéries des pansements bactério-adsorbants et l'action antimicrobienne des pansements antimicrobiens est l'élément principal à considérer pour les types de plaies précités. Ainsi, plusieurs publications relatives aux pansements à l'étude ont été examinées en vue d'apprécier leur valeur thérapeutique. Seul l'essai de Mussi (2004) a un devis permettant la comparaison entre deux traitements.

L'étude randomisée de Mussi concerne 33 patients hospitalisés souffrant d'au moins un ulcère de pression infecté. Elle compare l'efficacité de Cutimed Sorbact^MC^ à celle d'un pansement médicamenté, tous deux associés à un traitement standard comprenant mobilisation, bonne nutrition, antibiotique systémique et traitement topique avec une solution de povidone iodée. Le groupe traité avec Cutimed Sorbact^MC^ a présenté, par rapport au groupe contrôle, de meilleurs résultats sur certains paramètres, soit :

- amélioration de la coloration du lit de la plaie : 95 % des sujets contre 71 %, p = 0,034;
- dissolution des débris cellulaires : 53 % des sujets contre 43 %, p = 0,048;
- réduction de l'œdème et de l'érythème périlésionnel : 79 % des sujets contre 57 %, p = 0,028;
- durée moyenne de traitement avec les pansements pour observer une amélioration de trois symptômes sur cinq : 9 jours contre 11 jours, p = 0,041.

Bien que les résultats soient en faveur de Cutimed Sorbact^MC^, la validité externe de cette étude est remise en question notamment pour les raisons suivantes :

- absence de renseignement sur la nature du pansement médicamenté utilisé comme comparateur;
- traitement standard différent de celui recommandé actuellement, à savoir les pansements antimicrobiens d'iode ou d'argent;
- aucune définition de l'ulcère infecté;
- absence de résultat d'une culture et du décompte bactérien avant et après le traitement pour confirmer la présence d'une colonisation critique ou d'une infection topique ainsi que l'éradication du pathogène.

Les autres études cliniques analysées offrent un niveau de preuve insuffisant pour divers motifs, tels les types de méthodologie ou de clientèle choisis et les sources de biais. En voici un résumé :

- les publications de Powell (2009) et de Pirie (2009) consistent en la description de cas individuels concernant Cutimed Sorbact^MC^ et Cutimed Sorbact Gel^MC^, respectivement;
- l'étude de Hampton (2007), n'est ni randomisée, ni contrôlée et porte sur seulement 21 patients. Elle vise à évaluer la capacité de Cutimed Sorbact^MC^ à réduire les signes associés à une augmentation de la charge bactérienne (inflammation, exsudat important et odeur) dans des plaies chroniques sans infection clinique. Or, aucune culture ne confirme la présence d'un pathogène. Cela est important dans le contexte où ces symptômes peuvent aussi être compatibles avec une plaie inflammatoire sans colonisation critique.

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'essai non contrôlé de Kammerlander (2008) a pour objectif d'évaluer l'efficacité de Cutimed Sorbact[MC] chez 116 personnes qui présentent des plaies chroniques à haut risque de s'infecter. Or, la nature du devis et l'absence de culture chez la majorité des sujets sont des lacunes importantes, sans oublier que l'administration concomitante d'antibiotiques a pu contribuer à atténuer certains symptômes.

En ce qui concerne le pansement Cutimed Sorbact Hydroactive[MC], aucune étude clinique portant spécifiquement sur son usage n'a été soumise. Bien qu'il soit doté de la même technologie que Cutimed Sorbact[MC], il serait inapproprié d'extrapoler les résultats obtenus dans les essais avec ce dernier au pansement Cutimed Sorbact Hydroactive[MC].

Au vu de la documentation considérée, l'INESSS n'est pas en mesure de conclure que les trois pansements étudiés réduisent la charge bactérienne et éradiquent les pathogènes, avec la même ampleur que le font les pansements antimicrobiens usuels. L'INESSS ne peut donc reconnaître la valeur thérapeutique de la gamme de pansements Sorbact[MC] pour le traitement des plaies en présence d'une colonisation critique.

Traitement des autres plaies

La documentation scientifique disponible ne révèle aucune comparaison entre les pansements bactério-adsorbants et des catégories de pansements sans antimicrobien figurant sur les listes de médicaments. Plusieurs d'entre eux adsorbent, dans une certaine mesure, des bactéries. De telles données auraient permis d'évaluer leur pouvoir d'adsorption relatif et les effets d'une différence sur la guérison des plaies sans infection topique, le cas échéant. Enfin, aucune étude clinique n'est publiée concernant les bienfaits des pansements bactério-adsorbants pour soigner des brûlures graves, en remplacement des pansements d'argent.

En conclusion, l'INESSS ne peut reconnaître la valeur thérapeutique des pansements bactério-adsorbants ni pour le traitement des brûlures graves, ni pour celui des plaies complexes, avec ou sans la présence d'une colonisation critique.

RECOMMANDATION

L'INESSS recommande de ne pas inscrire les pansements Cutimed Sorbact[MC], Cutimed Sorbact Gel[MC] et Cutimed Sorbact Hydroactive[MC] sur les listes de médicaments, car ils ne satisfont pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Claesson M, Bulgakow B, Blomqvist P, et coll.** A promising alternative in the treatment of dermal fungal infections. Medizin & Praxis Spezial "Ulcus cruris" 2006; 55-6.
- **Hampton S.** An evaluation of the efficacy of Cutimed® Sorbact® in different types of non-healing wounds. Wounds UK 2007; 3(4):113-9.
- **Kammerlander G, Locher E, Sues-Bughart, et coll.** An investigation of Cutimed® Sorbact® as an antimicrobial alternative in wound management. Wounds UK 2008; 4(2):10-8.
- **Ljungh A, Yanagisawa N, Wadström T.** Using the principle of hydrophobic interaction to bind and remove wound bacteria. J Wound Care 2006; 15(4):175-80.
- **Mussi C, Salviolo G.** Clinical evaluation of Sorbact® in the treatment of infected pressure sores. Acta Vulnologica 2004; 2(1-2):9-11.

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).

- **Pirie G, Duguid K, Timmons J.** Cutimed® Sorbact® gel: a new infection management dressing. Wounds UK 2009; 5(2):74-8.
- **Powell G.** Evaluating Cutimed® Sorbact®: using a case study approach. Br J Nurs 2009; 18(15):S30, S32-6.

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).

DÉCISIONS RELATIVES AUX DEMANDES D'AJOUT DE FORMATS POUR DES PANSEMENTS DÉJÀ INSCRITS ET AUX DEMANDES POUR DES PANSEMENTS APPARTENANT À UNE CLASSE DÉJÀ INSCRITE

Nom commercial	Fabricant	Décision
Biatain Silicone (17,5 cm x 17,5 cm - 156 cm^2)	Coloplast	Ajout à la Liste du RGAM-médicament d'exception/Liste des établissements
Cutimed Cavity (5 cm x 6 cm - 30 cm^2)	BSN Med	Sous étude
Cutimed Cavity (2 cm x 15 cm - 30 cm^2)	BSN Med	Sous étude
Cutimed Cavity (10 cm x 10 cm - 100 cm^2)	BSN Med	Sous étude
Cutimed Cavity (15 cm x 15 cm - 225 cm^2)	BSN Med	Sous étude
Cutimed Siltec (5 cm x 6 cm - 30 cm^2)	BSN Med	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste des établissements
Cutimed Siltec (10 cm x 10 cm - 100 cm^2)	BSN Med	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste des établissements
Cutimed Siltec (10 cm x 20 cm - 200 cm^2)	BSN Med	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste des établissements
Cutimed Siltec (15 cm x 15 cm - 225 cm^2)	BSN Med	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste des établissements
Cutimed Siltec (20 cm x 20 cm - 400 cm^2)	BSN Med	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste des établissements
Cutimed Siltec B (12,5 cm x 12,5 cm - 64 cm^2)	BSN Med	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste des établissements
Cutimed Siltec B (15 cm x 15 cm - 100 cm^2)	BSN Med	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste des établissements
Cutimed Siltec B (17,5 cm x 17,5 cm - 144 cm^2)	BSN Med	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste des établissements
Cutimed Siltec B (22,5 cm x 22,5 cm - 272 cm^2)	BSN Med	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste des établissements
Cutimed Siltec L (5 cm x 6 cm - 30 cm^2)	BSN Med	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste des établissements
Cutimed Siltec L (10 cm x 10 cm - 100 cm^2)	BSN Med	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste des 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).

Nom commercial	Fabricant	Décision
Cutimed Siltec L (15 cm x 15 cm - 225 cm^2)	BSN Med	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste des établissements
Inadine (5 cm x 5 cm - 25 cm^2)	Systagenix	Sous étude
Inadine (9,5 cm x 9,5 cm - 90 cm^2)	Systagenix	Sous étude
Cutimed Gel	BSN Medical	Sous étude
Mepilex Border Sacrum Ag	Molnlycke	Sous étude
Mepilex Border Sacrum Ag	Molnlycke	Sous étude
Mepilex Border Ag (10 cm x 20 cm)	Molnlycke	Sous étude
Mepilex Border Ag (10 cm x 25 cm)	Molnlycke	Sous étude

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).