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

du 3 juin 2013

Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
3 mai 2013

3 juin 2013

TABLE DES MATIÈRES

1 STATISTIQUES SUR LES TRAVAUX EFFECTUÉS POUR LA MISE À JOUR DES LISTES ENTRANT EN VIGUEUR LE 3 JUIN 2013 6

2 SECTION RÉGULIÈRE DE LA LISTE 8

2.1 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS 8

- *ALLERJECT[MC] – Réactions anaphylactiques 8*
- *HYPER-SAL 7 %[MC] – Fibrose kystique 12*
- *PREZISTA[MC] – Infection par le VIH 14*
- *SEEBRI BREEZHALER[MC] – Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) 16*

3 MÉDICAMENTS D'EXCEPTION 22

3.1 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS D'EXCEPTION 22

- *ACUVAIL[MC] – Douleur et inflammation oculaires 22*
- *JANUVIA[MC] – Diabète de type 2 ..... 26*
- *TAMIFLU[MC] – Traitement et prophylaxie de l'influenza (grippe saisonnière) 32*

3.2 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVELLES INDICATIONS RECONNUES POUR DES MÉDICAMENTS D'EXCEPTION DÉJÀ INSCRITS 37

- *BOTOX[MC] – Hyperactivité neurogène du détrusor 37*
- *INSPRA[MC] – Insuffisance cardiaque chronique 51*

3.3 RECOMMANDATION DE MODIFICATION DES INDICATIONS RECONNUES POUR DES MÉDICAMENTS D'EXCEPTION DÉJÀ INSCRITS 57

- *ERBITUX[MC] – Cancer colorectal métastatique 57*
- *REBIF[MC] – Syndrome cliniquement isolé (première poussée de démyélinisation) 60*
- *TYKERB[MC] – Cancer du sein métastatique 67*

4 AVIS DE REFUS 72

4.1 RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS – VALEUR THÉRAPEUTIQUE 72

- *ESBRIET[MC] – Fibrose pulmonaire idiopathique 72*
- *VPRIV[MC] – Maladie de Gaucher de type 1 ..... 76*
- *XIAFLEX[MC] – Contracture de Dupuytren 83*

4.2 RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS 89

- *DIVIGEL[MC] – Symptômes vasomoteurs associés à la ménopause 89*
- *EDARBI[MC] – Hypertension artérielle (HTA) 95*
- *KALYDECO[MC] – Fibrose kystique 102*
- *OXYNEO[MC] – Traitement de la douleur 111*
- *STRIBILD[MC] – Infection par le VIH – Traitement de première intention 117*
- *VICTOZA[MC] – Diabète de type 2 ..... 124*

5 ÉVALUATION DE MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX 132

- *TREANDA^MC – Leucémie lymphoïde chronique 132*
- *TREANDA^MC – Lymphome non hodgkinien indolent 143*

6 ÉVALUATION DE CERTAINS PANSEMENTS 148

- *AQUACEL AG EXTRA^MC – Traitement des plaies 148*
- *Recommandations relatives aux demandes pour des pansements appartenant à une classe déjà inscrite et aux demandes d'ajout de formats pour des pansements déjà inscrits 151*

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

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

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

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

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

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'INESSS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Spécialités des autres experts consultés dans le cadre des travaux de la mise à jour des listes dont l'entrée en vigueur est prévue le 3 juin 2013 :

Cardiologie, chirurgie plastique, endocrinologie, gynécologie, hémato-oncologie, immunologie clinique allergologie, médecine interne, microbiologie infectiologie, neurologie, pédiatrie, pharmacie, pneumologie, psychiatrie, oncologie médicale, ophtalmologie, 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 3 juin 2013, apparaissent à l'annexe I. Le présent rapport décrit les principaux dossiers traités ainsi que les données statistiques liées à cette mise à jour des listes de médicaments.

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

1 STATISTIQUES SUR LES TRAVAUX EFFECTUÉS POUR LA MISE À JOUR DES LISTES ENTRANT EN VIGUEUR LE 3 JUIN 2013

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

RÉSULTAT DES TRAVAUX	Juin 2013			
	RÉGIME GÉNÉRAL		ÉTABLISSEMENTS	
Recommandations quant à l'inscription				
Nouveaux produits / nouvelles indications	Nombre	Répartition	Nombre	Répartition
Recommandation d'inscription	63	55,3%	66	56,9 %
Section régulière	48	42,1%	45	38,8 %
Médicament d'exception	13	11,4%	16	13,8 %
Ajout indication (RGAM) / critère reconnu (Établ)	2	1,8%	5	4,3 %
Recommandation de refus	18	15,8%	20	17,2 %
Valeur thérapeutique	4	3,5%	6	5,2 %
Autre	14	12,3%	14	12,1 %
Autre*	3	2,6%	3	2,6 %
Demande retirée par le fabricant	1	0,9%	0	0,0 %
Dossiers dont l'étude demeurait en cours **	18	15,8%	18	15,5 %
Sous-total	103	90,4 %	104	89,7 %
Réévaluations - médicaments d'exception	0	0,0%	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)	11	9,6%	12	10,3%
Acceptées	4	3,5%	5	4,3%
Refusées	7	6,1%	7	6,0%
Recommandation de retrait	0	0,0%	0	0,0%
Maintien du statut	0	0,0%	0	0,0%
Sous-total	11	9,6 %	12	10,3 %
TOTAL	114	100,0 %	116	100,0 %

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

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

* Autre : Médicaments ajoutés à la liste des médicaments remboursés par le *Programme de gratuité des médicaments pour le traitement des maladies transmissibles sexuellement (MTS)*.
** 15 produits génériques-multisources, Kuvan et Xalkori (2 teneurs)

Dossiers maintenus à l'étude :

- La demande d'inscription de **Xalkori[MC] (crizotinib)** est maintenue sous étude. Ce médicament est indiqué pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules avancé ou métastatique ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) - positif. Les résultats d'une étude de phase III nous ont été présentés par le fabricant sous forme d'abrégé. L'évaluation se poursuivra, dès la publication de l'étude.
- Le dossier Kuvan[MC] a fait l'objet de travaux complémentaires lors de la présente liste. Plusieurs éléments scientifiques de divers paradigmes ont été identifiés et ont été jugés importants tant par les experts cliniciens consultés que par l'INESSS. Plusieurs questions demeurent cependant difficiles à quantifier et des analyses ultérieures sont nécessaires, pour bien apprécier les répercussions potentielles de cette médication sur le développement psychomoteur de l'enfant et de l'adulte. Les implications pharmacoéconomiques et sociétales propres à ce dossier sont complexes et exigent des analyses novatrices. De plus, l'évaluation se poursuivra dès la réception d'une publication, demandée au fabricant, sur un paramètre clinique important.

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 2013**
Expertise externe[1]	19
Expertise interne[2]	11
Génériques	46
Incomplets	6
Total	**82**

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

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

2 SECTION RÉGULIÈRE DE LA LISTE

2.1 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS

ALLERJECT[MC] – Réactions anaphylactiques

JUIN 2013

Marque de commerce : Allerject
Dénomination commune : Épinéphrine
Fabricant : SanofiAven
Forme : Solution injectable avec applicateur
Teneur : 0,15 mg/dose et 0,3 mg/dose

Ajout aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Allerject[MC] est un auto-injecteur d'épinéphrine à assistance vocale indiqué « pour le traitement d'urgence des réactions anaphylactiques chez les patients que l'on juge exposés à un risque accru d'anaphylaxie, dont ceux qui ont déjà subi une réaction anaphylactique ». Allerject[MC] est offert en deux concentrations. Celle de 0,15 mg/0,15 ml est destinée aux patients qui pèsent entre 15 kg et 30 kg, alors que celle de 0,30 mg/0,30 ml est destinée aux patients qui pèsent 30 kg et plus. Actuellement, l'épinéphrine sous forme de solution injectable avec applicateur à des teneurs de 0,15 mg/dose et de 0,3 mg/dose est inscrite sur les listes. Il s'agit de la première évaluation d'Allerject[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de l'épinéphrine sous forme de solution injectable avec applicateur à des teneurs de 0,15 mg/dose et de 0,3 mg/dose a déjà été reconnue par l'INESSS. Parmi les publications analysées, celles d'Edwards (2012), de Guerlain (2010a) et de Guerlain (2010b) sont celles retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique d'Allerject[MC].

La première étude évaluée (Edwards 2012), présentée sous forme d'abrégé et d'affiche au *Annual Meeting of the American College of Allergy, Asthma and Immunology*, est réalisée chez 71 volontaires sains. Il s'agit d'une étude à répartition aléatoire et à simple insu. L'objectif principal est d'évaluer la biodisponibilité de l'épinéphrine 0,3 mg administrée avec Allerject[MC] par rapport à EpiPen[MC]. Les résultats démontrent qu'il n'y a aucune différence entre les paramètres pharmacocinétiques évalués. Par conséquent, les auteurs concluent qu'Allerject[MC] et EpiPen[MC] sont bioéquivalents.

La deuxième étude (Guerlain 2010a) est réalisée chez 48 sujets. Il s'agit d'un essai simulé ayant pour objectif de comparer la convivialité de quatre auto-injecteurs d'épinéphrine (EpiPen[MC], Twinject[MC] et deux prototypes d'Allerject[MC] avec et sans assistance vocale) et la préférence des patients pour chacun d'eux. Les caractéristiques suivantes sont prises en compte pour l'évaluation de la préférence globale pour un auto-injecteur : l'innocuité, la clarté

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 instructions, la convivialité, la portabilité, la forme et la taille. Il en ressort qu'une proportion significativement plus élevée de participants ont été capables d'utiliser correctement le prototype d'Allerject[MC] muni du système vocal interactif comparativement à EpiPen[MC] et à Twinject[MC], et plus de 70 % des participants l'ont préféré par rapport aux autres auto-injecteurs.

La troisième étude (Guerlain 2010b) est réalisée chez 28 professionnels de la santé. Elle a pour objectif d'évaluer la préférence des professionnels pour Allerject[MC], EpiPen[MC] et Twinject[MC] quant à la prévention des blessures dues aux objets pointus ou tranchants. Il en ressort que tous les participants ont préféré Allerject[MC] comparativement aux autres auto-injecteurs en ce qui a trait à la prévention des blessures. De plus, la majorité des participants ont préféré Allerject[MC] en ce qui concerne la perception de la sécurité, la convivialité, la facilité de la formation sur l'utilisation, la taille et la forme.

L'INESSS est d'avis que l'auto-injecteur Allerject[MC] satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le prix d'Allerject[MC] pour la teneur de 0,15 mg/dose et pour celle de 0,3 mg/dose est de 81 $ par unité, soit identique à celui d'EpiPen[MC] et de Twinject[MC] au format d'une unité par emballage.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts est soumise par le fabricant. Il émet l'hypothèse que l'efficacité d'Allerject[MC] est semblable à celle d'EpiPen[MC] et de Twinject[MC], malgré les particularités des différents auto-injecteurs. Le seul coût considéré dans l'analyse est celui d'un auto-injecteur.

Puisque la valeur thérapeutique de l'épinéphrine sous forme de solution injectable avec applicateur à des teneurs de 0,15 mg/dose et de 0,3 mg/dose est déjà reconnue et qu'Allerject[MC] est bioéquivalent à EpiPen[MC], l'INESSS juge que l'efficacité d'Allerject[MC] est semblable à celle des autres auto-injecteurs d'épinéphrine. L'analyse de minimisation des coûts est donc considérée comme pertinente. Ainsi, le coût de traitement d'Allerject[MC] aux teneurs de 0,15 mg/dose ou de 0,3 mg/dose, qui est de 81 $, est identique à celui d'EpiPen[MC] et à celui de Twinject[MC]. Par conséquent, l'INESSS juge qu'Allerject[MC] satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Analyse d'impact budgétaire

Pour ce qui est de l'impact budgétaire, le fabricant soumet une analyse basée sur l'historique des demandes de remboursement des auto-injecteurs d'épinéphrine. Il estime qu'Allerject[MC] s'accaparerait [redacted] % du marché la première année et [redacted] % les deux années suivantes. Ses parts de marché proviendraient de [redacted]. Le coût moyen par ordonnance pour chaque produit a été calculé en fonction du prix des auto-injecteurs ([redacted] $) et du nombre d'unités par ordonnance provenant d'une base de données de réclamations ([redacted]). Ce coût est établi à [redacted] $ pour les trois produits.

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

Impact budgétaire net de l'ajout d'Allerject[MC] à la *Liste de médicaments*

Scénario RAMQ	An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant[a]	0 $	0 $	0 $	0 $
INESSS[b]	19 $	32 $	34 $	85 $

a Estimation incluant la marge bénéficiaire du grossiste (6,5%), le coût des services professionnels du pharmacien (7,80$) et les copaiements du patient (29 %)

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

Selon l'INESSS, les prévisions du marché estimées par le fabricant semblent réalistes. Par ailleurs, selon les statistiques de remboursement de la RAMQ pour la période du 1er décembre 2011 au 30 novembre 2012, Twinject[MC] distribué en paquet de deux auto-injecteurs détient environ 0,1 % du marché. En considérant la prise des parts de marché de ce format d'acquisition, pour lequel l'auto-injecteur est moins cher, des coûts supplémentaires négligeables seraient imputés au budget de la RAMQ. Notons que cette analyse ne prend pas en considération les patients qui ont besoin d'une deuxième dose d'épinéphrine lors d'une même réaction anaphylactique. Dans ce cas, les coûts pourraient être plus élevés puisque l'auto-injecteur Twinject[MC] offre deux doses d'épinéphrine, alors qu'Allerject[MC], comme EpiPen[MC], n'offre qu'une dose par auto-injecteur. Toutefois, il est plutôt rare qu'une deuxième dose d'épinéphrine soit requise.

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

RECOMMANDATION

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

- L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique de l'épinéphrine sous forme de solution injectable avec applicateur à des teneurs de 0,15 mg/dose et de 0,3 mg/dose.
- L'auto-injecteur à assistance vocale Allerject[MC] présente des différences par rapport à ses comparateurs en ce qui concerne notamment les instructions, la convivialité et la portabilité. Ces différences peuvent être utiles pour certains patients.
- Le coût de traitement d'Allerject[MC] aux teneurs de 0,15 mg ou de 0,3 mg est de 81 $. Il est identique à celui d'EpiPen[MC] et à celui de Twinject[MC].
- L'impact budgétaire de l'ajout d'Allerject[MC] à la *Liste de médicament*s serait négligeable.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Edwards ES, Gunn R, Simons ER, et coll.** Epinephrine 0.3 mg Bioavailability Following a Single Injection With a Novel Epinephrine Auto-Injector in Healthy Adult, With Reference to a Single Injection Using EpiPen[MC] 0.3 mg. J Allergy Clin Immunol. 2012;129 (Suppl): AB129.
- **Guerlain S, Hugine A et Wang L.** A comparison of 4 epinephrine auto-injector delivery systems:usability and patient preference. Ann Allergy Asthma Immunol 2010a; 104:172-177.

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

- **Guerlain S, Wang L et Hugine A.** Intellijject's novel epinephrine autoinjector: sharps injury prevention validation and comparable analysis with EpiPen and Twinject. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010b;105:480-484.

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).

HYPER-SAL 7 %[MC] – Fibrose kystique

JUIN 2013

Marque de commerce : Hyper-Sal 7 %
Dénomination commune : Sodium (chlorure de)
Fabricant : Kego Corp.
Forme : Solution pour inhalation
Teneur : 70 mg/ml (4 ml)

Ajout aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Hyper-Sal 7 %[MC] est une solution de chlorure de sodium en solution pour inhalation à 7 % qui aide à réduire les exacerbations et à améliorer la fonction pulmonaire chez les patients atteints de fibrose kystique. Actuellement, une solution pour injection intraveineuse de chlorure de sodium à 5 %, utilisée en nébulisation, est inscrite sur les listes de médicaments pour soulager ces patients. Il s'agit de la première évaluation d'Hyper-Sal 7 %[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique de la solution de chlorure de sodium à 7 % pour améliorer la fonction pulmonaire et pour réduire les exacerbations chez les patients atteints de fibrose kystique. Ce constat a été réalisé lors de l'évaluation de la solution de chlorure de sodium à 5 % en juin 2010 (Elkins 2006). Ainsi, l'INESSS est d'avis qu'Hyper-Sal 7 %[MC] satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le coût mensuel du traitement avec la solution de chlorure de sodium à 7 %, soit la concentration ayant mené à la reconnaissance de la valeur thérapeutique du chlorure de sodium, est de 59 $. Ce coût est inférieur à celui obtenu avec la solution à 5 % qui est de 158 $, calculé selon une utilisation du produit dans le respect des normes de pratique de l'Ordre des pharmaciens du Québec relatives à sa conservation. Ainsi, Hyper-Sal 7 %[MC] satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant a fourni une analyse d'impact budgétaire basée sur une approche épidémiologique. Il est estimé que la prévalence de la fibrose kystique est d'environ 0,016 % au Québec. Parmi les sujets présentant cette atteinte, il est anticipé que [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % recevraient la solution de chlorure de sodium à 7 % pour chacune des trois premières années, respectivement. Ces parts de 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 d'Hyper-Sal 7 %[MC] à la *Liste de médicaments*

Scénarios RAMQ	An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant[a]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
INESSS[b]	10 858 $	11 921 $	12 924 $	35 703 $

a Le montant inclut la marge bénéficiaire du grossiste (6,25 %).
b Le montant inclut la marge bénéficiaire du grossiste (6,5 %).

Selon l'INESSS, l'impact budgétaire soumis par le fabricant est jugé surestimé. En fonction des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1er décembre 2011 au 30 novembre 2012, en relation avec le code diagnostique de la fibrose kystique, un sac de 250 ml de la solution à 5 % dure en moyenne 7,4 jours. Sur la base de cette utilisation réelle, selon l'hypothèse que 100 % de ces ordonnances seraient transférées à la solution de 7 % au cours des trois premières années suivant son inscription, des coûts additionnels d'environ 36 000 $ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ. Toutefois, si l'utilisation était conforme aux recommandations de l'Ordre des pharmaciens, soit la conservation d'un sac de 250 ml de la solution de chlorure de sodium à 5 % pour une seule journée, des économies de 94 070 $ seraient plutôt réalisées au cours des trois premières années.

RECOMMANDATION

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

- L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique de la solution de chlorure de sodium à 7 % pour aider à réduire les exacerbations et à améliorer la fonction pulmonaire chez les patients atteints de fibrose kystique.
- Le coût de traitement avec Hyper-Sal 7 %[MC] est moindre que celui du traitement avec la solution de chlorure de sodium à 5 %.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Hyper-Sal 7 %[MC] sur les listes de médicaments.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Elkins MR, Robinson M, Barbara RR, et coll.** A Controlled Trial of Long-Term Inhaled Hypertonic Saline in Patients with Cystic Fibrosis. N Engl J Med 2006; 354:229-40.

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).

PREZISTA[MC] – Infection par le VIH

JUIN 2013

Marque de commerce : Prezista
Dénomination commune : Darunavir
Fabricant : Janss. Inc
Forme : Comprimé
Teneur : 800 mg

Ajout aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le darunavir est un antirétroviral de la classe des inhibiteurs de la protéase (IP) qui bloque la réplication du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Administré en association avec 100 mg de ritonavir et d'autres agents antirétroviraux, il est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH. Actuellement, les comprimés de 75 mg, de 150 mg et de 400 mg de darunavir sont inscrits à la section régulière des listes de médicaments alors que celui de 600 mg est inscrit à la section des médicaments d'exception. Il s'agit de la première évaluation de Prezista[MC] à la teneur de 800 mg par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Octobre 2009 Ajout du comprimé de 400 mg de Prezista[MC] aux listes de médicaments

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation de la teneur de 400 mg de darunavir, sa valeur thérapeutique à la dose de 800 mg une fois par jour a été reconnue par l'INESSS (Ortiz 2008). La valeur thérapeutique du darunavir en comprimés de 800 mg s'appuie sur des données comparatives de biodisponibilité et d'innocuité présentées sous la forme d'une affiche au *13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy* (Kakuda 2012).

Ces données proviennent d'une étude ouverte de phase I, à répartition aléatoire, effectuée en chassé-croisé et menée chez 124 adultes non porteurs du VIH. L'objectif principal est d'évaluer la bioéquivalence entre un comprimé de 800 mg de darunavir et deux comprimés de 400 mg de darunavir (tous deux en association avec une faible dose de ritonavir). Il en ressort que la bioéquivalence, à jeun ou non, entre un comprimé de 800 mg et deux comprimés de 400 mg, est démontrée selon les standards de bioéquivalence de Santé Canada. En effet, l'intervalle de confiance à 90 % de la surface moyenne relative de la courbe de concentration (SSC) et celle de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) du comprimé de 800 mg par rapport à deux comprimés de 400 mg sont comprises entre 80 % et 125 %. Par ailleurs, il n'y a aucune différence entre les deux formulations en ce qui concerne le profil d'innocuité.

En conséquence, l'INESSS est d'avis que le comprimé de 800 mg de darunavir satisfait 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).

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

Le coût d'un comprimé de 800 mg de darunavir est de 19,54 $. Ce coût est identique à celui de deux comprimés de 400 mg de darunavir. Étant donné leur équivalence d'efficacité, il en résulte que le comprimé de 800 mg de darunavir satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Analyse d'impact budgétaire

Dans l'analyse d'impact budgétaire du fabricant, il est supposé que les ordonnances de la nouvelle teneur de 800 mg proviendraient de celles des comprimés de 400 mg de darunavir. Étant donné que le coût de traitement associé à la nouvelle teneur est identique à celui de deux comprimés de 400 mg de darunavir, l'impact budgétaire net serait neutre.

Impact budgétaire net de l'ajout de la teneur de 800 mg de Prezista[MC] sur la *Liste de médicaments*

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

L'INESSS adhère aux hypothèses et à la conclusion de cette analyse. Ainsi, l'impact sur le budget de la RAMQ serait nul.

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

RECOMMANDATION

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

- L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique du darunavir utilisé à une dose quotidienne de 800 mg (deux comprimés de 400 mg).
- La bioéquivalence, à jeun ou non, entre un comprimé de 800 mg de darunavir et deux comprimés de 400 mg de darunavir, est démontrée selon les normes de Santé Canada.
- Le coût de traitement avec le comprimé de 800 mg de darunavir est le même que celui avec deux comprimés de 400 mg de darunavir.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire la teneur de 800 mg de Prezista[MC] sur les listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Kakuda TN, Leopold L, Timmers M, et coll**. Bioequivalence of the 800 mg tablet formulation of darunavir compared to the commercially available 400 mg tablet formulation. Presented at the 13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Barcelona, Spain, 16-18 April, 2012.
- **Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, et coll.** Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. AIDS 2008; 22(12):1389-97.

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).

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

JUIN 2013

Marque de commerce : Seebri Breezhaler
Dénomination commune : Glycopyrronium (bromure de) ou glycopyrrolate
Fabricant : Novartis
Forme : Poudre pour inhalation avec applicateur
Teneur : 50 mcg par capsule

Ajout aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le glycopyrronium est un anticholinergique à longue durée d'action (ACLA) ayant un effet bronchodilatateur. Il est indiqué « à raison d'une prise par jour, pour le traitement bronchodilatateur d'entretien à long terme chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), y compris la bronchite chronique et l'emphysème ». Le glycopyrronium n'est pas indiqué pour le soulagement des symptômes soudains et intenses de la MPOC, ni pour le traitement de l'asthme. Un autre ACLA indiqué pour le traitement de la MPOC, le tiotropium (Spiriva[MC]), est inscrit sur les listes de médicaments. Le glycopyrronium est aussi inscrit sur les listes sous forme de solution injectable, mais dans ce cas, il est destiné à d'autres usages. Il s'agit de la première évaluation de Seebri Breezhaler[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études GLOW1 (D'Urzo 2011), GLOW2 (Kerwin 2012), GLOW3 (Beeh 2012) ainsi qu'une méta-analyse en réseau non publiée sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

GLOW1 et GLOW2 sont des études à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées avec un placebo. Elles regroupent des patients âgés de 40 ans ou plus atteints de MPOC modérée ou grave, c'est-à-dire dont la fonction respiratoire, évaluée à partir de la mesure du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS), se situe entre 30 % et 79 % de la valeur prédite. Ces études ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité d'une dose de 50 mcg de glycopyrronium à celles d'un placebo. Les traitements sont inhalés à l'aide de l'appareil breveté Breezhaler[MC]. L'étude GLOW2 comprend également un troisième groupe qui reçoit 18 mcg de tiotropium inhalé à l'aide du dispositif HandiHaler[MC]. Les traitements sont administrés une fois par jour. Les patients sont sevrés de leur bronchodilatateur habituel, mais peuvent continuer de prendre des corticostéroïdes pour inhalation orale ou nasale ainsi que des antihistaminiques. La prise de salbutamol ou d'albutérol est permise à titre de traitement de secours en inhalation. Le paramètre d'évaluation principal est la variation du VEMS après 12 semaines de traitement. Les principaux résultats de ces études 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).

Principaux résultats des études GLOW1 (D'Urzo 2011) et GLOW2 (Kerwin 2012)

Paramètres d'évaluation (différence avec le placebo)	GLOW1 (D'Urzo 2011) 26 semaines		GLOW2 (Kerwin 2012) 52 semaines		
	Glycopyrronium (n = 552)	Placebo (n = 270)	Glycopyrronium (n = 529)	Tiotropium (n = 268)	Placebo (n = 269)
VEMS[a] à la semaine 12	1,408 l (108 ml)[b]	1,301 l	1,469 l (97 ml)[b]	1,455 l (83 ml)[b]	1,372 l
VEMS[a] au jour 1	1,414 l (105 ml)[b]	1,309 l	1,478 l (91 ml)[b]	1,471 l (83 ml)[b]	1,388 l
VEMS[a] à la semaine 26	1,387 l (113 ml)[b]	1,275 l	1,458 l (134 ml)[b, c]	1,408 l (84 ml)[b]	1,324 l
VEMS[a] à la semaine 52	n.d.	n.d.	1,412 l (108 ml)[b]	1,392 l (108 ml)[b]	1,303 l
Variation du score TDI[d, e]	1,84 (1,04)[b]	0,80	2,13 (0,81)[b]	2,26 (0,94)[b]	1,32
Réponse TDI[e, f]	61,3 %[b]	48,3 %	55,3 %[b]	53,4 %[b]	44,2 %
Variation du SGRQ[e, g]	39,50 (-2,81)[b]	42,31	n.d. (-3,32)[b]	n.d. (-2,84)[b]	n.d.
Réponse SGRQ[e, h]	56,8 %[b]	46,3 %	54,3 %[b]	59,4 %[b]	50,8 %
Traitement de secours[e, i]	-1,21 (-0,46)[b]	-0,75	n.d. (-0,37)[b]	n.d. (-0,69)[b]	n.d.
Exacerbations[e, j] RRI (IC95 %)[k]	17,5 % 0,69 (0,005-0,949)[b]	24,2 %	n.d. 0,66 (0,520-0,850)[b]	n.d. 0,61 (0,456-0,869)[b]	n.d.
Hospitalisations[e, l] RRI (IC95%)[k]	1,7 %[b] 0,35 (0,141-0,858)[b]	4,2 %	n.d.	n.d.	n.d.

a Volume expiratoire maximal en une seconde. Ce paramètre est mesuré en période de creux, environ 23h30 après une dose et avant la suivante. Une augmentation de 100 ml représente une amélioration cliniquement significative.
b Différence statistiquement significative par rapport au groupe placebo
c Différence statistiquement significative par rapport au groupe tiotropium
d Le *Transition Dyspnoea Index* quantifie l'essoufflement ressenti lors des activités quotidiennes sur une échelle de -9 à 9. Une augmentation de 1 unité représente une réponse clinique significative.
e Évalué à la fin de l'étude, soit à la semaine 26 pour GLOW1 et à la semaine 52 pour GLOW2
f Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse clinique significative au TDI
g Le *St George's Respiratory Questionnaire* mesure la qualité de vie liée à la santé en général et à des domaines spécifiques de la MPOC. Une diminution de quatre points est une réponse clinique minimale.
h Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse clinique minimale au SGRQ
i Variation du nombre d'inhalations quotidiennes de médicaments de secours (salbutamol ou albutérol)
j Proportion de sujets ayant eu une exacerbation modérée ou grave de la MPOC
k Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 %
l Proportion de sujets ayant été hospitalisés pour une exacerbation grave de la MPOC
n.d. Résultat non disponible

Ces études sont de bonne qualité méthodologique. Leurs résultats démontrent que l'effet bronchodilatateur du glycopyrronium est cliniquement significatif, qu'il persiste jusqu'à 52 semaines de traitement et qu'il a des répercussions favorables sur la qualité de vie ainsi que sur la fréquence et l'intensité des exacerbations. De plus, bien que l'étude GLOW2 n'ait pas la puissance statistique nécessaire pour démontrer une supériorité du glycopyrronium par rapport

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 tiotropium, les résultats portent à croire que l'ampleur de l'effet de ces deux médicaments est comparable.

Afin de mieux apprécier l'efficacité comparative du glycopyrronium et du tiotropium, une méta-analyse en réseau non publiée a été évaluée. Elle a pour objectif de comparer l'efficacité du glycopyrronium à celle d'autres bronchodilatateurs à longue action en monothérapie, incluant le tiotropium à la dose de 18 mcg. Les données d'efficacité du glycopyrronium proviennent [redacted], alors que celles du tiotropium proviennent [redacted]. Les paramètres d'efficacité faisant l'objet de la comparaison sont le VEMS, le SGRQ, le TDI et la fréquence des exacerbations. Les auteurs de l'étude concluent que le glycopyrronium, à raison d'une inhalation de 50 mcg une fois par jour, est [redacted] qu'un placebo et ils prévoient que son efficacité [redacted] à celle du tiotropium pour contrôler la fonction respiratoire des personnes atteintes de MPOC modérée à grave. L'approche méthodologique est jugée adéquate, mais les conclusions de cette analyse ne peuvent être retenues en raison de la différence de gravité et d'autres caractéristiques des populations atteintes de MPOC incluses dans les différents essais.

Quant à l'étude GLOW3, elle a pour but d'évaluer l'effet du glycopyrronium sur l'endurance à l'effort. Il s'agit d'une étude en chassé-croisé au cours de laquelle 108 patients atteints de MPOC sont évalués, tantôt en présence de glycopyrronium, tantôt en présence d'un placebo. Chaque traitement est administré pendant 21 jours, à 14 jours d'intervalle. Le paramètre principal d'évaluation est la mesure du temps d'endurance au vélo, à 80 % de la capacité de travail maximale. Les principaux résultats comparatifs au 21e jour de chaque traitement sont les suivants :

- La différence de temps d'endurance à l'effort entre le groupe recevant le glycopyrronium et le groupe recevant le placebo est de 88,9 secondes en faveur du glycopyrronium ($p < 0,001$).
- Le VEMS en période de creux et la capacité inspiratoire à l'effort sont augmentés, par rapport au placebo, de 0,11 l (IC95 % : 0,06 l à 0,16 l) et de 0,19 l (IC95 % : 0,12 l à 0,25 l), respectivement, chez les personnes recevant le glycopyrronium.
- La capacité résiduelle fonctionnelle et le volume résiduel pulmonaire sont diminués, par rapport au placebo, de 0,46 l (IC95 % : -0,58 l à -0,33 l) et de 0,50 l (IC95 % : -0,63 l à -0,36 l), respectivement, chez les personnes recevant le glycopyrronium.
- Le pointage TDI est augmenté de 2,29 points par rapport au placebo.
- Pour toute la durée de l'étude, le groupe recevant le glycopyrronium aura utilisé en moyenne 7,8 inhalations de médicament de secours de moins que le groupe prenant le placebo (42 inhalations contre 49,8).

La qualité méthodologique de cette étude est jugée acceptable, mais la courte durée de l'évaluation ne permet pas de tirer de conclusions à long terme. De plus, il est difficile d'apprécier l'importance clinique de l'amélioration du temps d'endurance à l'effort puisque les conditions d'évaluation sont peu représentatives des activités de la vie quotidienne des patients souffrant de MPOC. Il s'agit cependant d'une mesure d'efficacité intéressante, car même en l'absence d'exacerbation, ces patients sont limités dans leurs activités et leur qualité de vie s'en trouve diminuée. De plus, l'augmentation de la capacité inspiratoire à l'effort ainsi que la diminution de la capacité fonctionnelle résiduelle et du volume résiduel pulmonaire indiquent que le glycopyrronium diminue l'hyperinflation pulmonaire dynamique à l'effort. Ce déséquilibre

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

entre les volumes inspirés et expirés, caractéristique de la MPOC, est l'un des principaux éléments limitant l'endurance à l'effort chez les patients atteints de cette maladie.

Du point de vue de l'innocuité, les études GLOW montrent que le glycopyrronium est bien toléré. L'incidence d'effets indésirables entre les groupes recevant le glycopyrronium, le tiotropium ou le placebo est la même.

En conclusion, les résultats démontrent que le glycopyrronium, à raison d'une inhalation de 50 mcg une fois par jour, est plus efficace qu'un placebo pour contrôler la fonction respiratoire. Des effets positifs sur la qualité de vie, l'essoufflement, la fréquence et la gravité des exacerbations sont aussi observés et persistent jusqu'à 52 semaines de traitement. De plus, les résultats de l'étude GLOW2 portent à croire que l'efficacité du glycopyrronium pourrait être semblable à celle du tiotroprium administré à raison de 18 mcg une fois par jour. Ainsi, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique du glycopyrronium pour le traitement des personnes souffrant de MPOC modérée ou grave.

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

Le coût mensuel de traitement avec le glycopyrronium, à la dose de 50 mcg une fois par jour, est de 53 $. Celui du tiotropium, à la dose quotidienne de 18 mcg, est de 63 $.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée qui compare le glycopyrronium au tiotropium, chez des patients souffrant de MPOC modérée ou grave, est évaluée. Cette analyse présente les caractéristiques suivantes :

- l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité semblables des deux traitements;
- un horizon temporel d'un an;
- une perspective du ministère de la santé où seuls les coûts directs des médicaments sont considérés. Les coûts sont basés sur les doses recommandées dans les monographies.

Analyse de minimisation des coûts comparant le glycopyrronium au tiotropium pour le traitement de la MPOC modérée ou grave chez l'adulte

Bronchodilatateur	Dose quotidienne recommandée	Coût annuel	
		Fabricant	INESSS[a]
Glycopyrronium (Seebri Breezhaler[MC])	50 mcg	[redacted] $ ([redacted] $/ jour)	646,05 $ (1,77 $/ jour)
Tiotropium (Spiriva[MC] HandiHaler[MC])	18 mcg	[redacted] $ ([redacted] $/ jour)	766,50 $ (2,10 $/ jour)

a Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* d'avril 2013 ou selon le prix soumis par le fabricant, excluant celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste

Sur la base de l'ensemble des données évaluées, l'INESSS estime que l'efficacité et l'innocuité du glycopyrronium sont semblables à celles du tiotropium et considère que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée. Le coût de traitement avec le glycopyrronium et moins élevé que celui du tiotropium d'environ 120 $ par année. Par conséquent, l'INESSS juge que le glycopyrronium satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

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

Analyse d'impact budgétaire

Pour ce qui est de l'impact budgétaire, le fabricant soumet une analyse basée sur l'historique des demandes de remboursement des bronchodilatateurs inhalés à longue durée d'action. Il estime que [redacted] % des ACLA, [redacted] % des agonistes β2 à longue action (BALA) et [redacted] % des médicaments en inhalation combinant un corticostéroïde (ICS) et un BALA sont utilisés dans l'indication de la MPOC. Il suppose que l'arrivée du glycopyrronium [redacted] de ce marché. Le coût moyen pondéré pour chacune des classes de médicaments pour une durée d'utilisation équivalente à 30 jours a été considéré. Il est prévu que le glycopyrronium prendrait des parts de marché de [redacted] % la première année, de [redacted] % la deuxième année et de [redacted] % la troisième année. Ces parts proviendraient à [redacted] pour le traitement de la MPOC.

Impact budgétaire net de l'inscription de Seebri Breezhaler[MC] sur la *Liste de médicaments*

Scénarios[a]		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	RAMQ	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, le plus élevé			[redacted] $
		Pour trois ans, le plus faible			[redacted] $
INESSS	RAMQ	-480 479 $	-878 821 $	-1 309 733 $	-2 669 033 $
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, le plus élevé[b]			-2 134 242 $
		Pour trois ans, le plus faible[c]			-4 169 472 $

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

b Scénario dans lequel les parts de marché de Seebri Breezhaler[MC] sont diminuées et proviennent des ACLA et des BALA seulement

c Scénario dans lequel les parts de marché de Seebri Breezhaler[MC] sont plus élevées

Les constats de l'INESSS sur le marché des bronchodilatateurs inhalés à longue durée d'action prescrits pour la MPOC, basés sur les données de facturation à la RAMQ, diffèrent de ceux du fabricant. De plus, les prévisions présentées par le fabricant sont jugées optimistes. Ainsi, l'INESSS a réalisé une estimation d'impact budgétaire basée sur les nouvelles hypothèses suivantes :

- pour le glycopyrronium, des parts de marché plus faibles et qui proviendraient exclusivement de celles du tiotropium. En effet, les experts consultés sont d'avis que les ordonnances de glycopyrronium provenant du marché des BALA et des combinaisons fixes associant un corticostéroïde et un BALA seraient négligeables;
- une croissance du marché revue à la baisse par rapport à celle du fabricant.

Ainsi, l'INESSS estime que le budget de la RAMQ pourrait bénéficier d'économies d'environ 2,7 M$ pour les trois prochaines années suivant l'inscription de Seebri Breezhaler[MC].

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

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

RECOMMANDATION

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

- Les résultats démontrent que le glycopyrronium est plus efficace qu'un placebo pour contrôler la fonction respiratoire de personnes souffrant de MPOC modérée ou grave. Des effets positifs sur la qualité de vie, l'essoufflement, la fréquence et la gravité des exacerbations sont aussi observés et persistent jusqu'à 52 semaines de traitement.
- Des données indiquent que l'efficacité du glycopyrronium pourrait être semblable à celle du tiotroprium.
- Le coût de traitement avec le glycopyrronium est moins élevé que celui du tiotropium d'environ 120 $ par année.
- Le budget de la RAMQ pourrait bénéficier d'économies d'environ 2,7 M$ pour les trois prochaines années suivant l'inscription de Seebri Breezhaler[MC].

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Beeh KM, Singh D, Di Scala L, et coll.** Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: The GLOW3 trial. International Journal of COPD 2012;7:503-13.
- **D'Urzo A, Ferguson GT, Van Noord JA, et coll.** Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. Respiratory Research 2011;12(156):2-13.
- **Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, et coll.** Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. Eur Respir J 2012;40:1106–14.

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

ACUVAIL[MC] – Douleur et inflammation oculaires

JUIN 2013

Marque de commerce : Acuvail
Dénomination commune : Kétorolac (trométhamine de)
Fabricant : Allergan
Forme : Solution ophtalmique
Teneur : 0,45 % (0,4 ml)

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Acuvail[MC] est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) en solution ophtalmique indiqué « pour traiter la douleur et l'inflammation consécutives à une chirurgie de la cataracte ». Il est offert en fiole à usage unique de 0,4 ml, sans agent de conservation, à une teneur de 0,45 %. Actuellement, le kétorolac en solution ophtalmique (Acular[MC] et versions génériques) à une teneur de 0,5 %, présenté en format de 5 ml et de 10 ml avec agent de conservation, est inscrit sur les listes de médicaments à la section des médicaments d'exception. Il s'agit de la première évaluation d'Acuvail[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du kétorolac sous forme de solution ophtalmique à la teneur de 0,5 % a déjà été reconnue par l'INESSS. Parmi les publications analysées, celle de Donnenfeld (2011) est celle retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique d'Acuvail[MC].

Cette publication regroupe deux essais comparatifs multicentriques d'une durée de deux semaines à répartition aléatoire, à double insu, contre placebo et à méthodologie identique menés auprès de 511 patients. Le paramètre d'évaluation principal consiste à établir, à la suite d'une extraction de cataracte, l'efficacité d'Acuvail[MC] sur le *Summed Ocular Inflammation Score* (SOIS), un score d'inflammation oculaire. Les principaux résultats de l'analyse groupée comparativement au placebo sont les suivants :

- Au 14e jour, la proportion de patients ayant un score SOIS de zéro est plus élevée dans le groupe recevant Acuvail[MC] (52,5 % contre 26,5 %; $p < 0,001$).
- Au 1er jour suivant la chirurgie, la proportion de patients sans douleur est plus élevée dans le groupe recevant Acuvail[MC] (72,4 % contre 39,7 %; $p < 0,001$).
- Le temps médian nécessaire à la résolution de la douleur postopératoire est plus court dans le groupe recevant Acuvail[MC] (1 jour contre 2 jours; $p < 0,001$).
- Dans le groupe recevant Acuvail[MC], une proportion plus importante de patients a terminé l'étude sans usage d'anti-inflammatoires ou d'analgésiques additionnels (81,2 % contre 57,1 %; $p < 0,001$).

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).

- Une proportion plus faible de patients dans le groupe recevant Acuvail[MC] a présenté un échec de traitement (12,7 % contre 26,6 %; p < 0,001).

L'INESSS considère que ces études sont de bonne qualité méthodologique et il reconnaît qu'Acuvail[MC] est plus efficace que le placebo, notamment pour réduire l'inflammation oculaire.

Par ailleurs, selon Santé Canada : « d'après une comparaison indirecte, les taux d'exposition générale au kétorolac obtenus après l'administration de la solution Acuvail[MC] par voie oculaire ne sont probablement pas significativement différents des taux obtenus avec la solution ophtalmique de kétorolac trométhamine à 0,5 % ».

En conclusion, l'INESSS est d'avis qu'Acuvail[MC] satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le prix d'Acuvail[MC] en paquet de 30 unidoses est de 7,25 $. Le coût de traitement selon la posologie recommandée est de 8,70 $ (36 unités). Le coût de traitement avec les fioles multidoses de kétorolac et de diclofénac varie de 8 $ à 25 $.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant justifie le prix d'Acuvail[MC] à l'aide d'une comparaison des coûts par rapport aux autres AINS en solution ophtalmique inscrits sur les listes de médicaments, soit le kétorolac 0,5 % et le diclofénac 0,1 %. Le type d'analyse est justifié par les hypothèses qu'Acuvail[MC] détient une efficacité semblable à celle des autres produits de cette catégorie, qu'il détient un profil d'innocuité favorable par rapport aux solutions de kétorolac 0,5 % et que sa posologie biquotidienne est un avantage. Le coût d'Acuvail[MC] est calculé selon une utilisation anticipée de 45 unités par traitement, alors que des coûts moyens par ordonnance sont calculés à partir de données d'utilisation pour les produits comparateurs.

Analyse de minimisation des coûts comparant Acuvail[MC] aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens en solution ophtalmique pour le traitement de la douleur et de l'inflammation consécutives à une chirurgie de la cataracte

Médicament	Coût de traitement[a]	
	Fabricant	INESSS
Diclofénac 0,10 % (Voltaren Ophta[MC])	[redacted] $[b]	s.o.
Kétorolac 0,50 % (Acular[MC] et versions génériques)	[redacted] $ à [redacted] $[b]	18,82 $[c]
Kétorolac 0,45 % (Acuvail[MC])	[redacted] $[d]	8,70 $[e]

a Coût excluant les frais de services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste
b Coût moyen calculé selon les données de [redacted]
c Coût moyen pondéré établi selon les statistiques de facturation de la RAMQ avec concomitance des codes diagnostiques de cataracte pour la période du 1er décembre 2011 au 30 novembre 2012
d Coût basé sur l'utilisation de 45 fioles unidoses
e Coût basé sur l'utilisation de 36 fioles unidoses
s.o. Sans objet

À la lumière des données évaluées, l'INESSS estime que l'efficacité d'Acuvail[MC] est semblable à celle du kétorolac en solution ophtalmique à une teneur de 0,5 % et qu'une analyse de minimisation des coûts est pertinente. Ainsi, le coût de traitement d'Acuvail[MC] est comparé 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).

celui du kétorolac 0,5 %. Selon les données de facturation de la RAMQ pour la période du 1er décembre 2011 au 30 novembre 2012, le coût de traitement moyen pondéré du kétorolac 0,5 % est de 18,82 $ par patient. Alors, à la posologie recommandée, le coût de traitement avec Acuvail[MC] est moins élevé que le coût moyen pondéré du kétorolac 0,5 %. Par conséquent, l'INESSS juge qu'Acuvail[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)

Acuvail[MC] se distingue de ses principaux comparateurs puisqu'il ne contient pas d'agent de conservation (chlorure de benzalkonium), lequel contribue aux sensations de brûlure et de picotement lors de l'instillation et mène à une toxicité accrue à long terme. Acuvail[MC] se distingue aussi par son régime posologique simplifié et par le fait qu'il est disponible en fiole à usage unique afin de réduire les risques de contamination lors de l'instillation.

Analyse d'impact budgétaire

Pour ce qui est de l'impact budgétaire, le fabricant soumet une analyse basée sur l'historique des demandes de remboursement des AINS en solution ophtalmique. Il estime qu'Acuvail[MC] s'accaparerait [redacted] % du marché la première année, [redacted] % la deuxième année et [redacted] % la troisième année suivant son inscription sur la *Liste de médicaments*. Ses parts de marché proviendraient à [redacted] % de celles des solutions de kétorolac et à [redacted] % de celles du diclofénac. Le coût d'Acuvail[MC] est basé sur une utilisation de [redacted] unités par traitement, tandis que des coûts moyens par ordonnance ont été calculés pour le kétorolac 0,5 % et pour le diclofénac selon des données d'utilisation.

Impact budgétaire net de l'ajout d'Acuvail[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	Pour trois ans, scénario le plus faible			[redacted] $
		Pour trois ans, scénario le plus élevé			[redacted] $
INESSS[b]	RAMQ	-7 328 $	-9 160 $	-10 991 $	-27 479 $
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, scénario le plus faible			-48 723 $[c]
		Pour trois ans, scénario le plus élevé			57 498 $[d]

a Estimation excluant la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien
b Estimation incluant le coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,35 $ et la marge bénéficiaire du grossiste
c Scénario selon lequel les patients recevraient une seule boîte d'Acuvail[MC] par traitement (30 unités)
d Scénario selon lequel les patients recevraient deux boîtes d'Acuvail[MC] par traitement (60 unités)

L'INESSS juge que certaines hypothèses émises par le fabricant ne sont pas réalistes. Ainsi, il a réalisé une estimation d'impact budgétaire basée sur les nouvelles hypothèses suivantes :

- une réduction de la proportion des parts de marché d'Acuvail[MC] provenant de celles du diclofénac;
- un coût de traitement pour Acuvail[MC] basé sur le nombre de doses requises par la posologie recommandée;

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

- des coûts de traitement moyens pour les autres AINS en solution ophtalmique basés sur les données de facturation de la RAMQ pour la période du 1er décembre 2011 au 30 novembre 2012.

Ainsi, l'INESSS estime que le budget de la RAMQ pourrait bénéficier d'économies d'environ 27 500 $ pour les trois prochaines années suivant l'inscription d'Acuvail[MC].

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

RECOMMANDATION

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

- L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique du kétorolac sous forme de solution ophtalmique à une teneur de 0,5 % pour le traitement de la douleur et de l'inflammation consécutives à une chirurgie de la cataracte.
- L'efficacité d'Acuvail[MC] est supérieure à celle du placebo selon le *Summed Ocular Inflammation Score* (SOIS), un score d'inflammation oculaire.
- À la posologie recommandée, le coût d'Acuvail[MC] est moins élevé que le coût moyen pondéré du kétorolac 0,5 %.
- Le budget de la RAMQ pourrait bénéficier d'économies d'environ 27 500 $ pour les trois prochaines années suivant l'inscription d'Acuvail[MC].

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

- pour le traitement de l'inflammation oculaire pour les personnes chez qui les corticostéroïdes ophtalmiques ne sont pas indiqués.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Donnenfeld ED, Nichamin LD, Hardten DR, et coll.** Twice-Daily, Preservative-Free Ketorolac 0.45 % for Treatment of Inflammation and Pain After Cataract Surgery. Am J Ophtalmol. 2011;151(3):420-426.

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).

JANUVIA[MC] – Diabète de type 2

JUIN 2013

Marque de commerce : Januvia
Dénomination commune : Sitagliptine
Fabricant : Merck
Forme : Comprimé
Teneurs : 25 mg et 50 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La sitagliptine est un hypoglycémiant oral appartenant à la classe des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Son effet sur la glycémie résulte de l'augmentation des sécrétines actives qui stimulent la sécrétion d'insuline et inhibent la production de glucagon. Elle est indiquée pour le traitement du diabète de type 2. Le comprimé de 100 mg de sitagliptine est inscrit à la section des médicaments d'exception des listes selon certaines conditions. C'est aussi le cas de deux médicaments de la même classe thérapeutique que la sitagliptine, la linagliptine (Trajenta[MC]) et la saxagliptine (Onglyza[MC]). Le fabricant demande que les comprimés de 25 mg et de 50 mg de sitagliptine soient inscrits selon les mêmes conditions que le comprimé de 100 mg. Il s'agit de la première demande d'évaluation pour les teneurs de 25 mg et de 50 mg de Januvia[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Pertinence

Selon la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI), l'hyperglycémie devrait faire l'objet d'un traitement intensif afin de prévenir l'apparition d'atteintes rénales et d'en freiner la progression. À cet effet, on recommande aux diabétiques de maintenir leur concentration sérique d'hémoglobine glyquée ($HbA1_c$) à des valeurs inférieures à 7 % (National Kidney Foundation 2007). Cependant, la détérioration de la fonction rénale peut retarder l'élimination de certains médicaments hypoglycémiants et accroître le risque d'hypoglycémie. Un ajustement posologique est souvent nécessaire en présence d'insuffisance rénale modérée ou grave. Les teneurs de 25 mg et de 50 mg de sitagliptine ont été commercialisées dans le but de fournir plus d'options thérapeutiques à ces patients.

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose quotidienne de sitagliptine chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 à < 50 ml/min), la dose de 50 mg est recommandée, alors que chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou au stade terminal requérant une dialyse, on recommande une dose de 25 mg par jour, indépendamment de l'heure de la dialyse.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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
Parmi les publications analysées, trois études comparant l'efficacité et l'innocuité de la sitagliptine à celles du glipizide (Arjona Ferreira 2012, Chan 2008, Arjona Ferreira 2013) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Insuffisance rénale modérée ou grave
Les études d'Arjona Ferreira (2012) et de Chan (2008) regroupent des patients diabétiques de type 2 atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave, non-dialysés et dont la glycémie est mal contrôlée. Il s'agit d'études à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de 54 semaines. Chez les patients recevant la sitagliptine, la dose est adaptée à la fonction rénale : les sujets ayant une atteinte modérée reçoivent 50 mg par jour et ceux ayant une atteinte grave reçoivent 25 mg par jour. Pour les patients recevant le glipizide, la dose de départ est de 2,5 mg par jour et elle peut être augmentée jusqu'à 10 mg, deux fois par jour, selon le contrôle glycémique.

L'étude d'Arjona Ferreira (2012) regroupe 426 patients. Le paramètre d'évaluation principal est la réduction de l'$HbA1_c$ et le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) est inférieure ou égale à 0,4 % pour la différence d'efficacité entre les traitements. Après 54 semaines de traitement, les principaux résultats sont les suivants :

- L'$HbA1_c$ est diminuée de 0,8 % dans le groupe recevant la sitagliptine et de 0,6 % dans celui recevant le glipizide, pour une différence de -0,11% (IC95 % : -0,29 % à 0,06 %). Ce résultat permet de satisfaire au critère de la non-infériorité.
- La proportion de sujets présentant des hypoglycémies est de 6,2 % chez ceux recevant la sitagliptine et de 17,0 % chez ceux recevant le glipizide ($p < 0,001$).

L'étude de Chan évalue principalement l'innocuité. La sitagliptine est d'abord comparée à un placebo pendant 12 semaines puis au glipizide pendant 42 semaines. Les principaux résultats sont les suivants :

- Des épisodes d'hypoglycémie sont rapportés chez 4,6 % des patients recevant la sitagliptine (3 sur 65) et 23,1 % des patients du groupe placebo/glipizide (6 sur 26). Pour le groupe sitagliptine, ces événements sont survenus durant les 12 premières semaines de l'étude, alors que pour le groupe placebo/glipizide, 5 de ces cas, incluant 2 épisodes graves, sont survenus durant la phase de 42 semaines, lors du traitement avec le glipizide.
- Après 12 semaines de traitement, on observe une diminution de l'$HbA1_c$ de 0,6 % dans le groupe recevant la sitagliptine et de 0,2 % dans celui recevant le placebo, pour une différence de -0,4% (IC95 % : -0,7 % à -0,1 %).
- Après 54 semaines, l'$HbA1_c$ est diminuée de 0,7 % dans le groupe recevant la sitagliptine et de 1,0 % dans celui recevant le glipizide. Aucune analyse statistique de cette comparaison n'a été effectuée.

Insuffisance rénale au stade terminal requérant une dialyse
L'étude d'Arjona Ferreira (2013) porte sur 129 diabétiques de type 2 dialysés. Dans cette étude à double-insu, les patients sont répartis pour recevoir une dose de 25 mg de sitagliptine ou une dose de 2,5 mg de glipizide, laquelle pourra être augmentée jusqu'à 10 mg, selon le contrôle glycémique. Le paramètre d'évaluation principal est la réduction de l'$HbA1_c$. Après 54 semaines de traitement, les principaux résultats 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).

- L'$HbA1_c$ est diminuée de 0,72 % dans le groupe recevant la sitagliptine et de 0,87 % dans celui recevant le glipizide. Cette comparaison n'a pas fait l'objet d'analyses statistiques.
- Des hypoglycémies sont rapportées chez 6,3 % des sujets recevant la sitagliptine et chez 10,8 % des sujets recevant le glipizide.

La qualité méthodologique de ces études est adéquate, malgré certaines limites. D'abord, le glipizide n'est pas un comparateur idéal puisqu'il n'est pas commercialisé au Canada. Par ailleurs, deux des études analysées comportent un grand nombre d'abandons, ce qui limite l'appréciation des résultats (Chan, Arjona Ferreira 2013). Au surplus, les auteurs de l'étude d'Arjona Ferreira (2013) ne sont pas parvenus à recruter suffisamment de patients pour leur permettre de tester l'hypothèse de non-infériorité ou de supériorité entre les traitements. En dépit de ces limites, le traitement avec la sitagliptine, aux doses recommandées, semble bien toléré et permet d'améliorer le contrôle glycémique des diabétiques de type 2 souffrant d'insuffisance rénale modérée, grave ou terminale.

En conclusion, les nouvelles teneurs de 25 mg et de 50 mg de sitagliptine sont pertinentes pour les patients diabétiques présentant une dégradation de leur fonction rénale. Les résultats d'études cliniques démontrent que leur usage, aux doses recommandées, semble bien toléré et permet d'améliorer le contrôle glycémique. Ainsi, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique des comprimés de 25 mg et de 50 mg de Januvia[MC] pour le traitement des patients diabétiques de type 2 souffrant d'insuffisance rénale modérée, grave ou terminale.

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

Le prix d'un comprimé de 25 mg ou de 50 mg de sitagliptine est de 2,62 $, soit le même prix qu'un comprimé de 100 mg de sitagliptine. Le coût mensuel du traitement avec la sitagliptine, sans égard à la dose, est de 78,53 $. Il est supérieur à celui de la linagliptine et de la saxagliptine, qui est de 67,50 $ et de 69,00 $, respectivement.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant soumet une analyse de minimisation des coûts non publiée comparant le coût de traitement avec la sitagliptine à une dose de 25 mg ou de 50 mg à celui des autres hypoglycémiants chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Toutefois, cette analyse est incomplète puisqu'aucune hypothèse n'est émise quant à l'efficacité comparative des produits évalués. Elle ne peut donc pas être retenue par l'INESSS.

Actuellement, les patients atteints de diabète de type 2 et présentant une détérioration de leur fonction rénale disposent de quelques options de traitement pour contrôler leur glycémie. Dans la classe des inhibiteurs de la DPP-4, la linagliptine à la dose de 5 mg et la saxagliptine à la dose de 2,5 mg peuvent être utilisées par les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée ou grave. Ces deux molécules pourraient donc être des comparateurs pertinents. Toutefois, pour les patients diabétiques de type 2 chez qui la sitagliptine 100 mg permet un bon contrôle glycémique et chez qui une détérioration de la fonction rénale surviendrait, il est d'usage de diminuer la dose plutôt que de changer de médicament. En présence de doses adaptées à la fonction rénale, il est rarement justifié de modifier un traitement hypoglycémiant efficace, car la transition vers une nouvelle molécule peut déstabiliser la glycémie des patients et les exposer à des effets indésirables, notamment des épisodes d'hypoglycémie. Pour ces patients, les nouvelles teneurs de 25 mg et de 50 mg de sitagliptine sont pertinentes et efficaces. C'est pourquoi l'INESSS juge que, dans ce cas, la sitagliptine 100 mg est un comparateur valable.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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, le coût mensuel de traitement avec les teneurs de 25 mg ou de 50 mg de sitagliptine est identique à celui de la teneur de 100 mg, soit 78,53 $ par mois. Par conséquent, l'INESSS juge que les teneurs de 25 mg et 50 mg de sitagliptine satisfont aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire du fabricant est basée sur le marché des hypoglycémiants utilisés par les patients diabétiques de type 2 souffrant d'insuffisance rénale. Ce marché est évalué à l'aide de données de prévalence provenant de la littérature et des parts de marché des produits estimées par des experts. Il est considéré que [redacted] % des patients diabétiques sont atteints du type 2 et que [redacted] % d'entre eux souffrent d'insuffisance rénale de stade modéré, grave ou terminal. Le fabricant prévoit que la sitagliptine à la dose de 50 mg s'accaparerait [redacted] % du marché des hypoglycémiants chez les insuffisants rénaux modérés la première année suivant son inscription, [redacted] % la deuxième année et [redacted] % la troisième année. La teneur de 25 mg de sitagliptine prendrait les mêmes pourcentages de parts de marché, mais chez les patients en insuffisance rénale grave ou terminale. Leurs ordonnances proviendraient [redacted]. L'analyse inclut le coût des bandelettes de glycémie car le fabricant prévoit [redacted] avec la prise des parts de marché [redacted].

Impact budgétaire net de l'ajout des teneurs de 25 mg et 50 mg de sitagliptine dans la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*

Scénario		Année 1	Année 2	Année 3	Total
Fabricant[a]	RAMQ	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, scénario le plus faible			[redacted] $
		Pour trois ans, scénario le plus élevé			[redacted] $
INESSS[b]	RAMQ	0 $	0 $	0 $	0 $

a Estimation qui exclut la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien
b Estimation qui inclut la marge bénéficiaire du grossiste et un coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,35 $

L'INESSS estime que la majorité des patients atteints de diabète de type 2 et souffrant d'insuffisance rénale sont présentement traités par le gliclazide, la répaglinide, une glitazone, un inhibiteur de la DPP-4 ou l'insuline. L'INESSS a réalisé une estimation d'impact budgétaire basée sur les nouvelles hypothèses suivantes :

- les parts de marché des teneurs de 25 mg et de 50 mg de sitagliptine proviendraient principalement de la sitagliptine 100 mg encore utilisée chez cette clientèle;
- aucune prise de parts de marché provenant des insulines et donc aucun impact sur l'utilisation des bandelettes de glycémie;
- des parts de marché provenant de celles des autres inhibiteurs de la DPP-4 légèrement plus élevées, mais difficilement quantifiables.

Ainsi, l'INESSS estime que l'ajout des teneurs de 25 mg et 50 mg de sitagliptine à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* aurait un impact négligeable sur 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).

budget de la RAMQ pour les trois prochaines années. De plus, l'arrivée de ces teneurs pourrait faire croître les parts de marché de la sitagliptine, même chez les patients ayant une fonction rénale normale, car certains médecins pourraient être tentés de prescrire la sitagliptine au détriment des autres inhibiteurs de la DPP-4, puisque celle-ci offre des teneurs adaptées à tous les niveaux d'insuffisance rénale. Des coûts supplémentaires seraient ainsi générés puisque le coût de la sitagliptine est plus élevé que celui des autres inhibiteurs de la DPP-4.

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

RECOMMANDATION

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

- L'INESSS considère que les nouvelles teneurs de 25 mg et de 50 mg de sitagliptine sont pertinentes et que leur usage, aux doses recommandées, semble bien toléré et permet d'améliorer le contrôle glycémique de patients diabétiques de type 2 souffrant d'insuffisance rénale modérée, grave ou terminale.
- Le prix d'un comprimé de 25 mg ou de 50 mg de sitagliptine est de 2,62 $, soit le même prix qu'un comprimé de 100 mg de sitagliptine.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire les teneur de 25 mg et de 50 mg de Januvia[MC] sur les listes de médicaments, selon l'indication reconnue suivante :

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

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, et coll.** Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate-to-Severe Chronic Renal Insufficiency. Diabetes Care. 2012 Dec 17. [Epub ahead of print]
- **Arjona Ferreira JC, Corry D, Mogensen CE, et coll.** Efficacy and Safety of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and ESRD Receiving Dialysis: A 54-Week Randomized Trial. Am J Kidney Dis. 2013 Jan 23. pii: S0272-6386(12)01510-7. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.11.043. [Epub ahead of print]
- **Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, et coll**. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Curr Med Res Opin. 2011 May;27(5):1049-58.
- **Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, et coll.** Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. Diabetes Obes Metab. 2008 Jul;10(7):545-55.

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

- **National Kidney Foundation.** KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease.Am J Kidney Dis 49:S1-S180, 2007 (suppl 2)
- **National Kidney Foundation.** KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. Am J Kidney Dis. 2012;60(5):850-886.

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).

TAMIFLU[MC] – Traitement et prophylaxie de l'influenza (grippe saisonnière)

JUIN 2013

Marque de commerce : Tamiflu
Dénomination commune : Oseltamivir (phosphate d')
Fabricant : Roche
Forme : Suspension orale
Teneur : 6 mg/ml

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'oseltamivir est un inhibiteur sélectif de la neuraminidase des virus influenza de type A et de type B. Cet antiviral empêche la libération des particules virales récemment formées par les cellules infectées et, par conséquent, la dissémination du virus dans l'organisme. Tamiflu[MC] est indiqué pour le traitement et la prévention de l'influenza. Actuellement, les capsules de 30 mg, de 45 mg et de 75 mg d'oseltamivir sont inscrites à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. Il s'agit de la première évaluation de Tamiflu[MC] sous forme de poudre pour suspension orale à la teneur de 6 mg/ml par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Octobre 2005	Ajout à la *Liste – Établissements* – Médicament d'exception : Caps., 75 mg
Octobre 2010	Ajout à la *Liste – Établissements* – Médicament d'exception : Caps., 30 mg et 45 mg
Octobre 2011	Ajout à la Liste du RGAM – Médicament d'exception : Caps., 30 mg, 45mg et 75 mg

ASPECT ADMINISTRATIF

En mars 2002, Santé Canada a émis un avis de conformité pour l'oseltamivir en poudre pour suspension orale à la teneur de 12 mg/ml, et ce, pour le traitement des enfants âgés d'un an ou plus. Cette formulation permettait également de faciliter l'administration du médicament chez les personnes ayant de la difficulté à avaler les capsules. Cependant, en juillet 2011, Santé Canada a été informé de problèmes de dosage avec cette suspension. Le fabricant a donc développé une nouvelle poudre pour suspension orale d'oseltamivir à la teneur de 6 mg/ml. Santé Canada a émis un avis de conformité pour cette nouvelle formulation en avril 2012, puisqu'elle permettait d'améliorer la précision du dosage et de limiter la formation de mousse observée lors de la reconstitution de la poudre pour suspension orale d'oseltamivir à la teneur de 12 mg/ml.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de l'oseltamivir a déjà été reconnue par l'INESSS. En effet, lors des évaluations antérieures, il a reconnu la valeur thérapeutique de l'oseltamivir, pour le traitement de l'influenza de type A et de type B, à partir d'études à répartition aléatoire et contrôlées avec placebo, tant chez les adultes (Nicholson 2000, Treanor 2000) que chez les enfants (Whitley

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

2001). Il avait alors été jugé que le traitement avec l'oseltamivir entraîne des bénéfices cliniques significatifs, mais modestes sur la durée de la symptomatologie de l'influenza. Une publication de l'OMS (2010) appuyait également ces conclusions. L'INESSS a aussi reconnu la valeur thérapeutique de l'oseltamivir pour la prophylaxie de l'influenza de type A et de type B tant chez les enfants (Hayden 2004) que chez les personnes âgées vivant en centre d'hébergement (Peters 2001). Il avait alors été jugé que l'oseltamivir est efficace à prévenir la propagation de l'influenza dans des familles ou des communautés dans lesquelles se trouve une personne infectée et symptomatique.

En ce qui a trait à l'appréciation de la valeur thérapeutique de la poudre pour suspension orale d'oseltamivir à la teneur de 6 mg/ml, l'INESSS a retenu trois études de bioéquivalence, réalisées à devis ouvert chez 18 personnes saines. Ces études font partie d'un document regroupant des données pharmacocinétiques soumis par le fabricant à Santé Canada. Il en ressort que :

- La bioéquivalence entre la suspension orale d'oseltamivir à la teneur de 12 mg/ml et celle à 6 mg/ml est démontrée selon les normes de Santé Canada. En effet, l'intervalle de confiance à 90 % de la surface moyenne relative de la courbe de concentration (SSC) et celui de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de la suspension orale à 12 mg/ml par rapport à celle à 6 mg/ml sont compris entre 80 % et 125 %.
- Selon la SSC, la suspension orale d'oseltamivir à la teneur de 6 mg/ml est bioéquivalente aux capsules de 75 mg d'oseltamivir.
- Selon la SSC, la suspension orale d'oseltamivir à la teneur de 12 mg/ml est bioéquivalente aux capsules de 75 mg d'oseltamivir.

À la lumière de ces résultats, Santé Canada reconnaît la bioéquivalence entre les deux formulations de poudre pour suspension orale d'oseltamivir et entre celles-ci et les capsules de 75 mg.

Par ailleurs, le changement apporté à la poudre pour suspension orale à la teneur de 6 mg/ml, par rapport à celle de 12 mg/ml, ne réside que dans la modification de la quantité de poudre. De plus, la poudre pour suspension orale à la teneur de 6 mg/ml permettrait d'améliorer la précision du dosage et de limiter la formation de mousse lors de la reconstitution par rapport à celle à la teneur de 12 mg/ml. Ainsi, l'INESSS est d'avis que la poudre pour suspension orale d'oseltamivir à la teneur de 6 mg/ml satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le prix de la poudre pour suspension orale d'oseltamivir à la teneur de 6 mg/ml est de 19,50 $ pour une quantité de 65 ml après reconstitution. Le prix d'une capsule d'oseltamivir est de 1,95 $ pour la teneur de 30 mg, 3,00 $ pour la teneur de 45 mg et 3,90 $ pour la teneur de 75 mg. Le coût de traitement selon le poids des patients et selon la posologie recommandée varie de 27,85 $ à 47,35 $ autant pour la poudre d'oseltamivir à la teneur de 6 mg/ml que pour les capsules. Lorsque le pharmacien prépare une suspension orale à partir des capsules de 75 mg d'oseltamivir, le coût de traitement varie de 36,83 $ à 60,23 $. Les coûts de traitement incluent le coût des services professionnels du pharmacien.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant soumet une analyse de minimisation des coûts non publiée comparant le coût de traitement de la poudre pour suspension orale

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

d'oseltamivir à la teneur de 6 mg/ml à celui des capsules d'oseltamivir. Elle est justifiée par l'hypothèse que l'oseltamivir à la teneur de 6 mg/ml, à la dose appropriée, est d'efficacité semblable aux capsules. Les coûts de traitement sont calculés selon la posologie recommandée pour les différentes catégories de poids.

Analyse de minimisation des coûts comparant les différentes formes et teneurs d'oseltamivir

Poids du patient	Coût de traitement			
	Fabricant[a]		INESSS[b, c]	
	Oseltamivir 6 mg/ml	Capsules d'oseltamivir	Oseltamivir 6 mg/ml	Capsules d'oseltamivir
≤ 15 kg	[redacted] $	[redacted] $	29,12 $	29,12 $
> 15-23 kg	[redacted] $	[redacted] $	49,89 $	40,30 $
> 23-40 kg	[redacted] $	[redacted] $	49,89 $	49,89 $
> 40 kg	[redacted] $	[redacted] $	49,89 $	49,89 $

a Estimation incluant le coût des services professionnels du pharmacien (7,00 $) et la marge bénéficiaire du grossiste (8 %)

b Estimation incluant le coût moyen des services professionnels du pharmacien (8,35 $) et la marge bénéficiaire du grossiste (6,5 %)

c Selon les données de facturation de la RAMQ pour la période du 1er décembre 2011 au 30 novembre 2012, aucune ordonnance d'oseltamivir n'a été distribuée avec un code de service de préparation magistrale

L'INESSS juge que le type d'analyse et les comparateurs retenus sont pertinents. Il en résulte que le coût de traitement avec la poudre d'oseltamivir pour suspension orale à la teneur de 6 mg/ml est identique à celui des capsules d'oseltamivir pour toutes les catégories de poids, à l'exception des patients pesant entre 15 kg et 23 kg. Dans ce cas, le coût de traitement avec l'oseltamivir à la teneur de 6 mg/ml est plus élevé de 9,59 $ par traitement par rapport à celui avec les capsules de 45 mg d'oseltamivir. Selon les données de facturation de la RAMQ pour la période du 1er décembre 2011 au 30 novembre 2012, environ 7 % des ordonnances d'oseltamivir seraient pour des patients de cette catégorie de poids. Puisque le nombre de patients dans cette catégorie de poids est faible et compte tenu des avantages que la poudre pour suspension orale apporte, son prix est acceptable. Il est aussi à noter que pour les patients ne pouvant avaler, le coût de traitement avec les capsules pourrait être plus élevé compte tenu des frais liés à la mise en suspension des capsules. Par conséquent, l'INESSS juge que la poudre pour suspension orale d'oseltamivir à la teneur de 6 mg/ml satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

La suspension orale à la teneur de 6 mg/ml constitue une option intéressante pour les enfants et les adultes qui ont de la difficulté à avaler les capsules ou qui ont besoin de doses plus faibles. Par ailleurs, l'INESSS est d'avis que l'usage de la version commerciale est à privilégier car cela contribue à réduire les risques d'erreur inhérents à la fabrication d'une préparation magistrale.

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

Analyse d'impact budgétaire

Pour ce qui est de l'impact budgétaire, le fabricant soumet une analyse basée sur des données épidémiologiques sur la grippe en fonction de l'âge des patients et des différentes catégories de poids. À partir de ces données, un nombre de patients susceptibles de recevoir un traitement d'oseltamivir est déterminé. Il est estimé que [redacted] patients seraient traités sur une période de 3 ans, soit environ [redacted] personnes par année. Le fabricant prévoit que la suspension orale d'oseltamivir à la teneur de 6 mg/ml s'accaparerait [redacted] % du marché des capsules par année pour les trois premières années suivant son inscription sur la *Liste de médicaments*.

Impact budgétaire net de l'ajout de la suspension orale d'oseltamivir à la teneur de 6 mg/ml 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] $
	Établissements	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, scénario le plus faible			[redacted] $
		Pour trois ans, scénario le plus élevé			[redacted] $
INESSS[b]	RAMQ	31 $	31 $	31 $	93 $
	Établissements	0 $	0 $	0 $	0 $

a Estimation excluant le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste
b Estimation incluant le coût moyen des services professionnels du pharmacien (8,35 $) et la marge bénéficiaire du grossiste (6,5 %)
n.d. Non disponible

Selon les données de facturation de la RAMQ, le nombre de patients traités par année avec l'oseltamivir serait moins élevé que celui estimé par le fabricant. De plus, l'INESSS juge que d'autres hypothèses émises par le fabricant ne sont pas réalistes. Ainsi, il a réalisé une estimation d'impact budgétaire basée sur les nouvelles hypothèses suivantes :

- une réduction du nombre de patients traités avec l'oseltamivir;
- des proportions de patients par tranche d'âge basées sur les données de facturation de la RAMQ du 1er décembre 2011 au 30 novembre 2012.

Ainsi, l'INESSS estime que l'ajout de la suspension orale d'oseltamivir à la teneur de 6 mg/ml à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* pourrait générer des coûts supplémentaires négligeables sur le budget de la RAMQ pour les trois prochaines années. L'impact budgétaire pour les établissements devrait aussi être négligeable puisque le coût de traitement avec la suspension orale d'oseltamivir est identique à celui des capsules pour la majorité des patients.

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

RECOMMANDATION

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

- L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique de l'oseltamivir pour le traitement et la prophylaxie de l'influenza.
- Santé Canada a déjà établi la bioéquivalence entre les deux formulations de poudre pour suspension orale d'oseltamivir et entre celles-ci et les capsules de 75 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).

- La poudre pour suspension orale d'oseltamivir à la teneur de 6 mg/ml permet d'améliorer la précision du dosage et de limiter la formation de mousse observée avec celle dosée à 12 mg/ml.
- Dans la majorité des cas, le coût de traitement avec la poudre d'oseltamivir pour solution orale à la teneur de 6 mg/ml est identique à celui des capsules d'oseltamivir.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Tamiflu[MC] en poudre pour suspension orale à la teneur de 6 mg/ml à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. De plus, il recommande que son inscription soit précédée d'une étoile (*) pour favoriser le traitement de la demande d'autorisation dans les plus brefs délais. L'indication reconnue serait la même que celle des autres formulations d'oseltamivir déjà inscrites sur les listes.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et coll.** Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. J Infect Dis. 2004; 189(3):440-9
- **Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, et coll.** Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. Lancet. 2000 May 27; 355(9218):1845-50.
- **Peters PH Jr, Gravenstein S, Norwood P, et coll.** Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. J Am Geriatr Soc. 2001; 49(8):1025-31.
- **Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et coll.** Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. JAMA. 2000; 283(8):1016-24.
- **Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et coll.** Oral oseltamivir treatment of influenza in children. Pediatr Infect Dis J. 2001; 20(2):127-3.

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

BOTOX[MC] – Hyperactivité neurogène du détrusor

JUIN 2013

Marque de commerce : Botox
Dénomination commune : OnabotulinumtoxinA
Fabricant : Allergan
Forme : Poudre injectable intramusculaire
Teneurs : 50 UI, 100 UI et 200 UI

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Botox[MC] est un complexe de neurotoxine de *Clostridium botulinum* de type A. À la suite d'injections de cette toxine par endoscopie dans le détrusor, celle-ci agit en bloquant la transmission des influx nerveux à la jonction neuromusculaire, résultant ainsi en une paralysie musculaire temporaire localisée. Botox[MC] est inscrit sur les listes de médicaments à titre de médicament d'exception pour le traitement de l'hyperhidrose axillaire grave et de plusieurs conditions de spasticité, selon certaines conditions. Le présent avis porte sur le traitement de l'incontinence urinaire causée par l'hyperactivité neurogène du détrusor, associée à la sclérose en plaques (SEP) ou à une lésion sous-cervicale du rachis, chez l'adulte qui ne répond pas de façon satisfaisante aux anticholinergiques ou qui y est intolérant. Pour cette population, il n'existe actuellement aucune option pharmacologique. Dans de rares cas, des interventions chirurgicales peuvent être envisagées, mais pour la plupart, des mesures palliatives comme l'usage de protections pour l'incontinence sont utilisées. Il s'agit de la première évaluation de Botox[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études de Cruz (2011), de Ginsberg (2012) et de Schurch (2005 et septembre 2007) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique, auxquelles s'ajoutent celles que l'INESSS a répertoriées concernant l'usage à long terme de Botox[MC].

Évaluation de l'efficacité d'un premier traitement de Botox[MC]

Trois études à répartition aléatoire et à double insu (Cruz, Ginsberg et Schurch 2005) comparent l'efficacité et l'innocuité de Botox[MC] à celles d'un placebo pour le traitement de l'incontinence urinaire liée à l'hyperactivité neurogène du détrusor, chez des personnes atteintes de SEP ou qui présentent une lésion sous-cervicale du rachis. Les sujets admissibles ont au moins 14 épisodes d'incontinence urinaire par semaine, ne sont pas adéquatement traités avec des anticholinergiques et sont capables d'effectuer eux-mêmes des cathétérismes intermittents. Chaque participant reçoit 30 injections intradétrusoriennes d'un placebo ou de Botox[MC], à raison d'une dose totale de 200 UI ou de 300 UI de toxine.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 principaux résultats d'efficacité, obtenus 6 semaines après un premier traitement de Botox[MC] à la dose approuvée par Santé Canada (200 UI) ou d'un placebo, sont présentés dans le tableau suivant.

Comparaison des principaux résultats d'efficacité d'un traitement avec Botox[MC] et avec un placebo chez les sujets atteints d'hyperactivité neurogène du détrusor, attribuable à la sclérose en plaques ou à une lésion sous-cervicale du rachis[a]

Paramètres d'évaluation	Cruz (2011)		Ginsberg (2012)		Schurch (2005)	
	Botox[MC] 200 UI (n = 92)	Placebo (n = 92)	Botox[MC] 200 UI (n = 135)	Placebo (n = 149)	Botox[MC] 200 UI (n = 19)	Placebo (n = 21)
Nombre initial moyen d'épisodes d'incontinence urinaire (IU)/semaine	32,5	36,7	32,3	28,3	13,3[b]	21[b]
Semaine 6						
Variation du nombre moyen d'épisodes d'IU/semaine[c] (valeur p)[d]	-21,8 (p < 0,01)	-13,2	-21 (p ≤ 0,008)[e]	-8,8	-6,3[b] (p < 0,05)	-1,4[b]
Proportion de sujets ayant une diminution ≥ 50 % du nombre d'épisodes d'IU/semaine (valeur p)[d]	77,2 % (p < 0,001)	39,1 %	75 % (p < 0,001)	38 %	n.d.	n.d.
Proportion de sujets sans IU (valeur p)[d]	38 % (p < 0,001)	7,6 %	36 % (p < 0,001)	10 %	n.d.	n.d.

a Analyses effectuées sur la population en intention de traiter
b Valeurs calculées par l'INESSS à partir des résultats exprimés en variation quotidienne dans la publication
c Paramètre d'évaluation principal des trois études. Toutefois, dans celle de Schurch, les observations aux semaines 2, 12, 18 et 24 sont aussi des paramètres d'évaluation principaux.
d Valeur p résultant de la comparaison avec le placebo
e Cette valeur p concerne à la fois les variations obtenues avec la dose de 200 UI et la dose de 300 UI. La publication ne fait pas mention de la valeur spécifique à la dose de 200 UI.
n.d. Résultat non disponible

Outre l'effet des traitements sur la fréquence des épisodes d'incontinence urinaire, les études rapportent ceux sur des paramètres urodynamiques qui constituent des mesures objectives de la fonction vésicale, telles la pression intradétrusorienne et la capacité cystométrique maximale. Il s'avère que Botox[MC] procure des effets bénéfiques significatifs sur ces paramètres secondaires si on les compare à ceux du placebo.

L'analyse de ces études révèle certaines limites, en l'occurrence :

- Le nombre initial moyen d'épisodes d'incontinence urinaire est plus élevé dans les études de Cruz et de Ginsberg que celui habituellement observé dans la pratique clinique, ce qui peut contribuer à une surestimation de l'efficacité de Botox[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).

- Le nombre initial moyen d'épisodes d'incontinence urinaire dans l'étude de Schurch (2005) n'est pas du même ordre de grandeur dans les deux groupes, ce qui pourrait être la source d'un biais de sélection.
- Les critères d'évaluation pour conclure à une réponse significative cliniquement, au regard de la réduction du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire, ne sont pas clairement définis.

En dépit de ces constats, ces études sont jugées de bonne qualité méthodologique. Pour la population ciblée, les résultats en lien avec le premier traitement de Botox^MC^ démontrent que son efficacité est supérieure à celle d'un placebo, notamment pour diminuer les symptômes d'incontinence urinaire causée par une hyperactivité neurogène du détrusor. En effet, environ 35 % des participants aux études de Cruz et de Ginsberg traités avec Botox^MC^ sont devenus continents contre environ 10 % de ceux recevant le placebo. De plus, la différence entre les deux groupes, au regard de la réduction du nombre hebdomadaire d'épisodes d'incontinence urinaire à la semaine 6, est significative sur le plan statistique dans les trois études. Bien qu'il y ait un certain débalancement du nombre initial d'épisodes d'incontinence dans l'étude de Schurch (2005), les résultats en faveur de Botox^MC^, observés à la semaine 6 de cet essai, se confirment dans les deux autres études.

Évaluation du maintien de l'efficacité de Botox^MC^ après des traitements multiples

Les protocoles des études de Cruz et de Ginsberg prévoient la possibilité de recevoir un second traitement de Botox^MC^ à certaines conditions, et ce, à partir de la douzième semaine. Pour y être admissibles, les sujets doivent avoir obtenu une réponse insuffisante au premier traitement, soit une réduction du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire inférieure à 30 % (Cruz) ou à 50 % (Ginsberg). En conséquence, les devis de ces essais ne sont pas utiles pour évaluer le maintien à long terme de l'effet de Botox^MC^ chez des gens qui ont bien répondu lors du premier traitement.

Dans ces circonstances, d'autres publications ont été évaluées afin de mieux apprécier les bénéfices à long terme de l'usage de Botox^MC^ : Chenet (2007), Gaillet (2012), Giannantoni (2009), Grosse (2005), Karsenty (2006), Khan (2011) et Kuo (2011). Ce sont des études de suivi de cohorte de patients traités par des injections répétées de Botox^MC^ pour contrer notamment les symptômes cliniques de l'hyperactivité neurogène du détrusor, dont les principales caractéristiques sont les suivantes :

- Il s'agit d'études rétrospectives (n = 2) ou prospectives (n = 5).
- Le nombre de sujets varie de 17 à 137; ils sont atteints de SEP ou présentent une lésion sous-cervicale du rachis.
- La dose de Botox^MC^ par traitement est de 300 UI, sauf dans l'étude de Kuo où elle est de 200 UI.
- Les critères choisis pour pouvoir recevoir des traitements subséquents sont la plupart du temps précisés, mais peuvent différer d'une étude à l'autre. Il peut s'agir notamment de la récurrence des épisodes d'incontinence urinaire, de l'augmentation de la fréquence quotidienne des cathétérismes ou de la détérioration des paramètres urodynamiques.
- Le nombre minimal de traitements prévu était de trois ou le suivi de la cohorte pouvait aller jusqu'à six ans, selon l'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).

Les principaux résultats de ces études sont les suivants :

- Le pourcentage de personnes continentes après un premier traitement avec Botox^{MC} est d'environ 35 % dans les études de Cruz, de Ginsberg et de Kuo avec la dose de 200 UI, mais il a varié entre 58 % et 100 % dans les autres essais où la dose de 300 UI était utilisée.
- Cet effet se maintient fréquemment après l'administration de plusieurs traitements subséquents.
- Plus spécifiquement, les résultats de l'étude de Kuo, qui évalue notamment la persistance de l'amélioration des symptômes urinaires à l'aide du questionnaire validé *Urogenital Distress Inventory-6 short form* (UDI-6), indiquent que les bénéfices observés après le premier traitement se maintiennent après chacun des trois autres traitements, injectés à des intervalles fixes de six mois.
- De façon générale, le pourcentage de personnes qui, après avoir répondu au premier traitement, ne continuent pas le traitement au fil du temps, en raison de son inefficacité, est plutôt faible; il varie de 5 % à 10 %. L'abandon résulte assez souvent de la difficulté à pouvoir faire les cathétérismes en raison de la progression de la maladie sous-jacente.
- Le nombre moyen de traitements par personne se situe entre 5 et 7 alors que le délai entre les traitements varie d'environ 6 mois à 11 mois, selon les études.

Chacune de ces études comporte des limites méthodologiques. De fait, plusieurs d'entre elles concernent un petit nombre de sujets ou certaines sont rétrospectives. Par ailleurs, la dose de 300 UI de Botox^{MC} n'est pas approuvée par Santé Canada pour l'usage demandé. Cependant, l'INESSS est prêt à considérer les résultats de ces essais, principalement pour les raisons suivantes :

- Botox^{MC} est utilisé depuis longtemps et, autrefois, à des doses supérieures à 200 UI, ce qui explique la multitude d'études portant sur les traitements répétitifs avec la dose de 300 UI.
- Les résultats des études de Cruz, de Ginsberg et de Schurch (2005) révèlent que l'ampleur de l'efficacité des deux doses de Botox^{MC} (200 UI et 300 UI), par rapport à celle du placebo, est semblable pour les paramètres cliniques et urodynamiques en ce qui concerne le premier traitement, bien que les devis ne permettent pas de les comparer avec certitude.
- Les résultats de l'étude de Kuo avec la dose de 200 UI et ceux des études avec la dose de 300 UI mettent en évidence le maintien de l'effet de Botox^{MC} lors de traitements multiples, quelle que soit la dose.
- Une constance se profile entre les études quant aux résultats concernant le nombre de traitements efficaces et le délai entre ceux-ci, contribuant ainsi à renforcer leur crédibilité.

Au regard de cette documentation, il est permis de croire que l'effet de Botox^{MC} perdure au fil des traitements, sur une période pouvant aller jusqu'à six ans chez certains patients.

Innocuité

Les études de Cruz et de Ginsberg révèlent que les effets indésirables les plus fréquents durant le premier traitement avec Botox^{MC}, à la dose de 200 UI, sont les infections urinaires et la rétention urinaire. Celles-ci surviennent plus souvent avec la toxine qu'avec le placebo. Ainsi, 56 % et 49 % des sujets traités avec Botox^{MC}, dans les essais de Cruz et de Ginsberg respectivement, ont eu des infections urinaires contre 40 % et 34 % de ceux traités avec le placebo. Ces différences sont statistiquement significatives dans l'étude de Cruz, alors

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

qu'aucune analyse statistique n'a été réalisée dans l'autre. Enfin, la rétention urinaire s'est manifestée chez 20 % de la population ayant reçu Botox[MC] contre 3 % seulement de celle qui a reçu le placebo. Les cathétérismes intermittents, visant à vidanger la vessie et à diminuer la pression intradétrusorienne, peuvent contrecarrer les conséquences néfastes de cette rétention, d'où l'obligation pour les patients d'avoir la capacité d'effectuer cette technique de soins.

Qualité de vie

Les conséquences d'un traitement de Botox[MC] sur la qualité de vie sont abordées dans les études de Cruz et de Ginsberg et dans celle de Schurch (septembre 2007). Cette dernière consiste en une analyse *post hoc* de l'essai de Schurch (2005) portant sur 59 sujets, dont 53 ont une lésion sous-cervicale du rachis. La qualité de vie est évaluée à l'aide d'un questionnaire validé spécifique à l'incontinence urinaire, en l'occurrence l'*Incontinence Quality of Life* (I-QOL). Il comporte 22 éléments appréciés à l'aide d'une échelle de Likert de 5 points en vue de coter trois sous-domaines : les comportements limitatifs et d'évitement, les conséquences psychosociales et l'embarras social. La différence de pointage requise pour conclure à une amélioration cliniquement significative d'ampleur modérée est d'au moins 11 points (Schurch mai 2007). Notons qu'une augmentation du score résulte en une amélioration de la qualité de vie. L'essai de Schurch (septembre 2007) est celui dont les résultats sur la qualité de vie sont les plus détaillés, c'est pourquoi ils sont présentés dans les tableaux qui suivent.

Conséquences de l'usage de Botox[MC] sur la qualité de vie en présence d'incontinence urinaire liée à l'hyperactivité neurogène du détrusor (Schurch septembre 2007)

Paramètres relatifs au score total obtenu au questionnaire I-QOL[a]	Botox[MC] 200 U (n = 19)	Placebo (n = 21)
Score médian initial	48,9	42,6
VARIATIONS MÉDIANES DU SCORE[b, c]		
Semaine 6	35,2	13,7
Semaine 12	35,2	2,9
Semaine 24	37,5	1,7
PROPORTION DE SUJETS AYANT UNE AMÉLIORATION CLINIQUEMENT SIGNIFICATIVE[d]		
Semaine 6	71 %	35 %
Semaine 12	71 %	30 %
Semaine 24	76 %	40 %

a Questionnaire *Incontinence Quality of Life*. Plus le score total est élevé, meilleure est la qualité de vie liée à la santé.

b La variation est calculée par rapport au score initial. Le calcul des variations a été effectué par l'INESSS.

c Toutes les comparaisons des résultats obtenus avec Botox[MC], par rapport à ceux obtenus avec le placebo, sont statistiquement significatives ($p < 0,05$) (analyse en intention de traiter avec les sujets pour qui des données de qualité de vie sont disponibles).

d Une amélioration cliniquement significative d'ampleur modérée correspond à une variation minimale du score de 11 points par rapport à la valeur initiale (Schurch mai 2007).

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 de l'usage de Botox^{MC} sur la qualité de vie en fonction des différents sous-domaines évalués par le questionnaire I-QOL[a] (Schurch septembre 2007)

Paramètres relatifs au score obtenu pour chaque sous-domaine évalué par le questionnaire I-QOL	Sous-domaines					
	Comportements limitatifs et d'évitement		Conséquences psychosociales		Embarras social	
	Botox^{MC} 200 UI	Placebo	Botox^{MC} 200 UI	Placebo	Botox^{MC} 200 UI	Placebo
Score initial médian	53,1	51,6	61,1	43,1	30	17,5
VARIATIONS MÉDIANES DU SCORE DE CHAQUE SOUS-DOMAINE[b, c]						
Semaine 6	34,4	3,5	22,2	20,8	50	22,5
Semaine 12	31,3	-1,6	22,2	4,1	50	25
Semaine 24	34,4	-3,2	25	6,9	50	20

a Questionnaire *Incontinence Quality of Life*. Plus le score total d'un sous-domaine est élevé, meilleure est la qualité de vie liée à celui-ci.

b La variation est calculée par rapport au score initial. Le calcul des variations a été effectué par l'INESSS.

c Les variations obtenues avec Botox^{MC}, par rapport à celles obtenues avec le placebo, sont statistiquement significatives ($p < 0,05$), à l'exception de celles observées à 24 semaines pour les conséquences psychosociales et l'embarras social (analyse en intention de traiter avec les sujets pour qui des données de qualité de vie sont disponibles). Les items de chaque sous-domaine sont appréciés à l'aide d'une échelle de Likert de 5 points.

Les résultats de l'étude de Schurch (septembre 2007) révèlent une atteinte de la qualité de vie jugée non négligeable. De fait, le score médian total initial au questionnaire I-QOL varie de 43 à 49 sur une possibilité de 100. Aux semaines 6, 12 et 24, les améliorations du score total sont toujours en faveur de Botox^{MC} et elles se maintiennent. Elles sont de l'ordre de 35 points, donc de beaucoup supérieures à la variation cliniquement significative d'ampleur modérée. Par contre, le placebo n'a pas su maintenir aux semaines 12 et 24 l'amélioration de 13,5 points constatée à la semaine 6. En ce qui concerne les conséquences observées dans les différents sous-domaines, Botox^{MC} entraîne une augmentation des scores de telle sorte qu'ils atteignent au moins 80 points aux semaines 6, 12 et 24. Encore là, les résultats du groupe placebo sont de moindre importance. Par ailleurs, l'influence de Botox^{MC} sur le score total au questionnaire I-QOL, constatée dans les études de Cruz et de Ginsberg, est cohérente avec celle observée dans l'étude de Schurch (septembre 2007).

Effet sur la qualité de vie à plus long terme

Les conséquences sur la qualité de vie sur une période de 24 mois, découlant de traitements multiples avec Botox^{MC} à la dose de 200 UI, sont évaluées dans l'étude de Kuo à l'aide du questionnaire *Incontinence Impact Questionnaire short form* (IIQ-7) et d'un index de qualité de vie adapté de l'*International Prostatic Symptom Score*. Les résultats démontrent que la qualité de vie s'est améliorée de façon constante, car le score au questionnaire IIQ-7, initialement de 13,35, a augmenté de 6 points au 24e mois alors que l'index de qualité de vie a augmenté de 2,26 points par rapport à sa valeur initiale de 4,51, pour la même période. En outre, les résultats de l'étude de Giannantoni témoignent que l'amélioration de la qualité de vie, mesurée à l'aide du score au questionnaire I-QOL, observée 4 mois après le premier traitement, se maintient jusqu'au 72e mois; le score moyen est passé de 22,4 à 77,7 au 4e mois, pour atteindre 83,9 au 72e mois ($p < 0,001$ à chaque mesure).

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

À la lumière des résultats sur la qualité de vie, il ressort qu'un traitement avec Botox^{MC} procure des bénéfices importants à cet égard et qu'ils peuvent se maintenir après de multiples traitements.

En conclusion, un traitement avec Botox^{MC} à la dose de 200 UI est plus efficace qu'un placebo pour améliorer les symptômes de l'hyperactivité neurogène du détrusor et la qualité de vie des personnes qui vivent avec la sclérose en plaques ou une lésion sous-cervicale du rachis, lorsque les anticholinergiques sont inefficaces, non tolérés ou contre-indiqués. De fait, les résultats des études principales révèlent notamment un pourcentage important de personnes qui sont devenues continentes avec Botox^{MC}. De plus, son efficacité thérapeutique et ses bienfaits sur la qualité de vie se maintiennent après plusieurs traitements et le délai entre ceux-ci est relativement constant chez les personnes qui ont bien répondu après le premier. Par ailleurs, les effets indésirables les plus fréquents avec ce traitement sont des infections urinaires et de la rétention urinaire. Bien que la nature de ces effets soit préoccupante, les experts consultés sont d'avis qu'ils constituent rarement un frein à l'usage de Botox^{MC}. En conséquence, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de Botox^{MC} pour la clientèle précitée.

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

Le prix d'une fiole de 200 UI de Botox^{MC} est de 714 $. Lorsque la marge bénéficiaire du grossiste, les coûts d'anesthésie et des ressources médicales sont considérés, le coût d'un traitement peut varier d'environ 1 300 $ à 2 100 $. Le coût des meilleurs soins de soutien, qui consiste en celui des protections, des condoms pour l'incontinence, des cathétérismes intermittents et des anticholinergiques, varie considérablement d'une personne à l'autre selon l'intensité de l'affection et est donc difficilement quantifiable. Comme intervention de dernier recours, une chirurgie peut être envisagée. Les coûts totaux, pour le système de santé, associés à cette dernière sont considérables.

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude coût-utilité non publiée est analysée. Elle compare Botox^{MC} et les meilleurs soins de soutien aux meilleurs soins de soutien seulement chez des patients souffrant d'incontinence urinaire attribuable à l'hyperactivité neurogène du détrusor associée à la SEP ou à une lésion sous-cervicale du rachis et qui ne répondent pas de façon satisfaisante ou qui sont intolérants aux médicaments anticholinergiques. Cette analyse présente les caractéristiques suivantes :

- un modèle de Markov principalement composé de quatre états de santé correspondant à l'ampleur de la réponse aux traitements exprimée en pourcentage de réduction du nombre hebdomadaire d'épisodes d'incontinence urinaire par rapport au nombre initial. Il s'agit des états « moins de 50 % de réduction », considéré comme l'échec au traitement, « de 50 % à 99 % de réduction », « 100 % de réduction » et la mort. À la 126e semaine, une faible proportion de patients qui sont dans l'état d'échec au traitement subissent une chirurgie. Ces patients peuvent soit rester dans l'état d'échec, se retrouver dans l'état de « 50 % à 99 % de réduction » ou dans celui de « 100 % de réduction »;
- un horizon temporel de 5 ans;
- des probabilités de transition entre les différents états de santé provenant des études cliniques pivots (Cruz et Ginsberg);
- des valeurs d'utilité dérivées d'une transposition des résultats de qualité de vie liée à l'incontinence (scores I-QOL) des études de Cruz et de Ginsberg. Les données ayant

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

permis cette transposition proviennent des résultats d'une autre étude non publiée, menée chez une cohorte de patients souffrant d'incontinence urinaire attribuable à l'hyperactivité neurogène du détrusor associée à la SEP ou à une lésion sous-cervicale du rachis et qui ont répondu à deux questionnaires de qualité de vie, le I-QOL et le EQ-5D, afin de permettre l'estimation des valeurs d'utilité à partir des valeurs obtenues au I-QOL;

- une perspective sociétale incluant les coûts médicaux directs, soit ceux des médicaments, des ressources médicales, du traitement des effets indésirables, des cathéters et des protections pour l'incontinence; ainsi que les coûts indirects, tels ceux associés à la perte de productivité.

Ratio coût-utilité différentiel du traitement avec Botox^MC (associé aux meilleurs soins de soutien) comparativement aux meilleurs soins de soutien chez les personnes ciblées souffrant d'incontinence urinaire causée par l'hyperactivité neurogène du détrusor

Fabricant		
	QALY différentiel moyen par patient	**Coût différentiel total moyen par personne**
Botox^MC contre les meilleurs soins de soutien	[redacted]	[redacted] $
Ratio coût-utilité différentiel	[redacted] $/QALY gagné	
Analyses de sensibilité		
Univariée	De [redacted] à [redacted] $/QALY gagné	
Probabiliste	La probabilité est de [redacted] % que le ratio soit inférieur à 50 000 $/QALY gagné	
INESSS		
Ratio coût-utilité différentiel	> 95 000 $/QALY gagné	
Analyses de sensibilité		
Univariée	De > 50 000 $ à > 136 000 $/QALY gagné	

a [redacted]

Le type d'analyse pharmacoéconomique retenu est considéré comme pertinent. Toutefois, l'INESSS juge que certaines hypothèses doivent être modifiées pour que le modèle soit plus représentatif de la pratique et des résultats des études cliniques. Selon les experts consultés, une faible proportion de personnes qui reçoivent des injections de Botox^MC décident de ne pas poursuivre leur traitement à cause de l'intervention ou des douleurs qui y sont associées, et ce, même s'ils ont obtenu des bénéfices. Un pourcentage d'abandons du traitement a donc été ajouté au modèle. Les paramètres suivants ont aussi été modifiés :

- l'intervalle entre les traitements a été réduit afin qu'il corresponde à celui observé dans les études cliniques, ce qui a pour effet d'augmenter le coût total de traitement;
- les coûts indirects associés à la perte de productivité ont été ajustés pour tenir compte de la réalité de ces patients.

À la suite de ces modifications, le ratio coût-utilité différentiel obtenu dépasse les 95 000 $/QALY gagné. Par ailleurs, cette étude présente d'autres limites importantes qui génèrent de l'incertitude dans les résultats. Parmi celles-ci, notons l'hypothèse selon laquelle les personnes [redacted] à partir de la 12e semaine de modélisation, ce qui pourrait surestimer l'efficacité de Botox^MC au-delà de cette période. D'ailleurs, l'horizon temporel est un paramètre qui entraîne beaucoup de variabilité

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

dans les résultats. De surcroît, des analyses de sensibilité ont soulevé des questionnements sur la validité du modèle, ce qui contribue également à augmenter l'incertitude entourant les ratios estimés.

D'autre part, la question de la qualité de vie et des valeurs d'utilité a fait l'objet d'une analyse particulière. En effet, il a été constaté que les valeurs d'utilité retenues dans le modèle pharmacoéconomique étaient peu sensibles à l'amélioration des aspects de la qualité de vie liés à l'incontinence urinaire des patients ciblés, mesurée à l'aide du questionnaire I-QOL dans les études principales. Ceci pourrait s'expliquer notamment par le fait que les patients atteints de lésions médullaires ou de SEP présentent un état médical qui en soit nuit grandement à la qualité de vie. Cet élément aurait pour effet de réduire l'effet de l'amélioration de leur qualité de vie en lien avec l'amélioration de l'état d'incontinence par rapport à leur qualité de vie générale.

Afin d'évaluer les conséquences d'une variation des valeurs d'utilité sur l'estimation des ratios, des analyses de sensibilité ont été menées. Il appert que l'utilité est un des paramètres qui influence grandement les ratios coût-utilité calculés par ce modèle. De fait, le ratio différentiel diminue significativement si le bénéfice sur la qualité de vie, et par conséquent sur l'utilité, résultant du fait de devenir continent, est augmenté. Quoique l'INESSS soit d'avis que la méthode utilisée par le fabricant pour dériver les données d'utilité semble conservatrice, elle présente certaines limites en raison de la nature des données de qualité de vie disponibles et des particularités de la clientèle visée, qui sont abordées à la section suivante. En effet, il est difficile de déterminer si le gain d'utilité modélisé, correspondant au passage de l'état d'échec au traitement à celui de continence, est représentatif du gain réel de qualité de vie que ces patients obtiennent lorsqu'ils n'ont plus d'épisodes d'incontinence. Il aurait été intéressant d'avoir des données d'utilité tirées directement des questionnaires de qualité de vie remplis par les patients des études cliniques.

En somme, le ratio coût-utilité incrémental de Botox^{MC} comparé aux meilleurs soins de soutien est très élevé et il provient d'un modèle générant beaucoup d'incertitude. Toutefois, les délibérations entourant l'analyse pharmacoéconomique ont mis en lumière des interrogations à l'égard des aspects de la qualité de vie de ces patients. De l'avis de l'INESSS, dans le contexte des patients atteints de lésions médullaires ou de SEP, il a été jugé pertinent d'accorder une valeur particulière à la qualité de vie liée à l'incontinence urinaire chez ces patients. Le rapport entre le coût et l'efficacité de Botox^{MC} pourrait être plus favorable que celui estimé lorsque l'ampleur du gain de qualité de vie, et par le fait même d'utilité, est supérieur. Néanmoins, il demeure élevé et empreint d'incertitude. Par conséquent, l'INESSS juge que Botox^{MC} ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement de l'incontinence urinaire, causée par l'hyperactivité neurogène du détrusor, chez les sujets atteints de SEP ou présentant une lésion sous-cervicale du rachis.

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 ayant une atteinte neurologique les plus susceptibles d'avoir recours à Botox^{MC} pour contrôler les symptômes en lien avec l'hyperactivité neurogène du détrusor sont celles qui ont une lésion sous-cervicale du rachis. Elles présentent plusieurs facteurs de comorbidité, tels des problèmes de locomotion et de fonction des bras et des mains ou un dysfonctionnement

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

vésical, intestinal ou sexuel. Il en découle que la qualité de vie globale de base de cette clientèle est très amoindrie par rapport à la population en général. À titre d'exemple, rappelons que l'étude de Schurch (septembre 2007) révélait une atteinte de la qualité de vie non négligeable. De fait, le score total initial au questionnaire I-QOL variait de 43 à 49 sur une possibilité de 100. Les domaines les plus atteints concernaient les conséquences psychosociales et les comportements limitatifs et d'évitement. Eu égard à ce qui précède, il est alors permis de croire que la valeur accordée par les blessés médullaires à une quelconque intervention thérapeutique peut dépendre de leurs propres priorités.

À l'aide d'une revue systématique portant sur 24 études visant au total 5 262 personnes ayant une lésion médullaire, Simpsons (2012) a tenté de déterminer les différents domaines de la vie auxquels elles attribuent de l'importance, de même que leurs priorités à l'égard de leur santé. Plusieurs publications avancent que la notion de la qualité de vie de ces personnes est complexe. En matière de santé, de 3 à 39 fonctions ont été évaluées dans 11 essais. Les résultats de cette revue systématique révèlent que les paraplégiques privilégient le recouvrement des fonctions sexuelle, vésicale, intestinale et des membres supérieurs, dans un ordre qui fluctue d'une étude à l'autre, mais qui par contre, figurent toujours parmi les quatre premiers domaines choisis comme étant prioritaires. En ce qui a trait aux domaines particuliers de la vie évalués dans 12 études, les personnes priorisent les relations familiales et amicales, la santé et les fonctions physiques. Après un traumatisme médullaire, les aspirations et les valeurs changent donc. Plus encore, on constate dans la publication d'Anderson (2004) que l'ordre des priorités diffère dans le temps après la survenue du handicap; une modification s'observe trois ans après l'événement. De fait, les fonctions vésicales et intestinales viennent au troisième rang au début, alors qu'ensuite elles se trouvent au deuxième rang après la sexualité. Un phénomène de résilience semble s'installer par rapport à certaines atteintes fonctionnelles.

Il n'existe actuellement pas d'outil de mesure de la qualité de vie adapté aux particularités de l'échelle de valeurs des paraplégiques énoncées ci-dessus, si bien qu'il est difficile d'apprécier avec certitude la pleine mesure des bénéfices que procure un traitement comme Botox[MC] sur leur qualité de vie globale. C'est pourquoi on peut suspecter que l'ensemble de ces particularités n'a pu être modulé spécifiquement dans le modèle pharmacoéconomique. Plusieurs des priorités choisies peuvent être influencées par les inconvénients de l'incontinence urinaire, notamment les relations interpersonnelles et la sexualité. De fait, les experts consultés ont rapporté que les principales inquiétudes confiées par leurs patients, en lien avec leur problème d'incontinence urinaire, sont la peur de mouiller leurs vêtements ou de dégager des odeurs désagréables. De plus, l'étude de Valtonen (2006) rapporte que les hommes ayant une lésion médullaire qui sont incommodés par de l'incontinence urinaire éprouvent plus d'insatisfaction dans leur vie sexuelle que ceux qui n'ont pas d'incontinence. En outre, White (1992 et 1993) a constaté que, parmi les 17 préoccupations des blessés médullaires à l'égard de leur activité sexuelle, l'incontinence urinaire arrive au premier rang chez la femme et au troisième chez l'homme.

Dans un autre ordre d'idée, le traitement médicamenteux usuel recommandé pour l'incontinence urinaire liée à une hyperactivité neurogène du détrusor est l'usage d'agents anticholinergiques avec, lorsqu'ils sont requis, des auto-cathétérismes pour faciliter la vidange vésicale et diminuer ainsi la pression intradétrusorienne. Selon Del Popolo (2012), les personnes aux prises avec ce problème nécessitent généralement des doses plus élevées d'anticholinergiques que lorsque l'hyperactivité vésicale est idiopathique (niveau 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).

preuve : 1b). Bien qu'une panoplie d'anticholinergiques fassent partie de l'arsenal thérapeutique, certaines personnes sont susceptibles de les cesser en raison d'un contrôle insuffisant de leurs symptômes ou d'une intolérance. Pour ces cas, aucune autre option pharmacologique n'était disponible avant l'approbation par Santé Canada de Botox[MC] pour cet usage. Les personnes très symptomatiques et réfractaires aux anticholinergiques devaient se résigner aux soins de support en permanence, tel l'usage des protections, pouvant notamment constituer un fardeau financier, ou entrevoir une chirurgie correctrice pouvant donner lieu à des complications ou à une résolution partielle du problème.

À la lumière de l'ensemble des constats précités, l'INESSS estime qu'il est raisonnable que Botox[MC] puisse être couvert pour les personnes aux prises avec une lésion sous-cervicale du rachis ou avec la SEP, qui ont un problème d'incontinence urinaire causée par l'hyperactivité neurogène du détrusor.

Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire présentée par le fabricant est basée sur des données épidémiologiques canadiennes. Il est estimé que 0,24 % des personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments seraient atteintes de SEP et que [redacted] % d'entre elles souffriraient d'incontinence urinaire, tandis que 0,25 % de la population vivrait avec une lésion médullaire et que [redacted] % de celle-ci serait incommodée par l'incontinence urinaire. Le fabricant estime que [redacted] % de ces personnes auraient une réponse inadéquate aux anticholinergiques. Il est prévu que [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % de cette population recevraient le traitement, respectivement pour les trois prochaines années. Le coût annuel de traitement avec Botox[MC] est basé sur une dose de 200 UI par traitement et sur un nombre moyen de [redacted] traitement par année. L'analyse prend aussi en compte le coût du traitement antibiotique de prophylaxie et une réduction de [redacted] % de l'utilisation des anticholinergiques, en lien avec l'usage de Botox[MC].

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

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant[a]	RAMQ[b]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	RAMQ (anticholinergiques)	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	Analyse de sensibilité[c]	Pour 3 ans, total le plus faible			[redacted] $
		Pour 3 ans, total le plus élevé			[redacted] $
	Établissements	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
INESSS	RAMQ[d]	-64 224 $	-104 028 $	-146 430 $	-314 682 $
	Établissements	1 392 250 $	2 255 111 $	3 174 295 $	6 821 656 $

a Estimation, selon le fabricant, pour la portion publique du RGAM seulement, excluant la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien
b Estimation incluant les coûts de Botox[MC] et du traitement antibiotique prophylactique
c Analyse de sensibilité combinant les coûts de Botox[MC], du traitement antibiotique prophylactique et des anticholinergiques
d Estimation des coûts du traitement antibiotique prophylactique et des anticholinergiques, incluant la marge bénéficiaire du grossiste et le coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,35 $
n.d. Non disponible

L'INESSS est en accord avec les données épidémiologiques et les hypothèses émises par le fabricant. Toutefois, puisque les injections de Botox[MC] se feraient en milieu hospitalier, l'analyse

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

d'impact budgétaire doit considérer la totalité de la population du Québec pour l'estimation de l'impact de Botox[MC], plutôt que seulement les personnes assurées à la portion publique du régime général d'assurance médicaments. Ainsi, il est prévu que l'ajout de la nouvelle indication générerait des coûts supplémentaires d'environ 6,8 M$ sur le budget des établissements et des économies d'environ 314 000 $, principalement dues à la réduction de l'utilisation d'anticholinergiques, sur celui de la RAMQ. Le nombre de patients traités serait d'environ 7 200 personnes pour cette période de 3 ans. Il est à noter que le coût des anesthésiques liés aux procédures d'injection n'est pas considéré dans cette analyse, alors l'impact budgétaire prévu pour les hôpitaux serait plus élevé. Cependant, comme un certain nombre de personnes reçoivent déjà des traitements avec Botox[MC] dans les établissements pour l'indication évaluée, l'impact budgétaire net pourrait être moindre.

RECOMMANDATION

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

- L'injection de 200 UI de Botox[MC] à l'intérieur du détrusor par endoscopie est plus efficace que celle d'un placebo pour réduire le nombre d'épisodes d'incontinence urinaire et pour améliorer les paramètres urodynamiques. Entre autres, un pourcentage important de personnes sont devenues continentes après ce traitement. De plus, les bénéfices obtenus après le premier traitement se maintiennent après les subséquents.
- Botox[MC] améliore, de façon cliniquement significative, la qualité de vie des sujets traités et les bienfaits observés après le premier traitement se maintiennent après les subséquents.
- Le ratio coût-utilité incrémental de Botox[MC] (associé aux meilleurs soins de soutien) comparativement aux meilleurs soins de soutien est élevé et il provient d'un modèle générant beaucoup d'incertitude.
- Il est difficile de déterminer si le gain d'utilité modélisé, correspondant au passage de l'état d'échec au traitement à celui de continence, est représentatif du gain réel de qualité de vie que ces patients obtiennent lorsqu'ils n'ont plus d'épisodes d'incontinence. On peut suspecter que l'ensemble des particularités de la qualité de vie n'a pu être modulé spécifiquement pour ces patients dans le modèle.
- La couverture de Botox[MC] par les hôpitaux, pour les personnes ciblées dans les études pivots, porteuses de multiples facteurs de comorbidité responsables d'un effet néfaste important sur leur qualité de vie, est raisonnable particulièrement en raison de la difficulté à pouvoir mesurer les répercussions de son efficacité sur celle-ci, en tenant compte des priorités que ces personnes ont exprimées.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Botox[MC] sur la *Liste de médicaments – Établissements* seulement, car son injection dans le détrusor requiert un plateau technique hospitalier. La nouvelle indication reconnue serait la suivante :

- pour le traitement de l'incontinence urinaire, causée par l'hyperactivité neurogène du détrusor, chez des personnes atteintes de sclérose en plaques ou présentant une lésion sous-cervicale du rachis lorsque les anticholinergiques ne procurent pas une réponse satisfaisante, après l'essai optimal d'au moins deux produits de cette classe de médicaments, à moins d'une intolérance ou d'une contre-indication. Les personnes visées doivent être aptes à faire des auto-cathétérismes.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 la poursuite du traitement, le médecin devra démontrer une réduction d'au moins 50 % des épisodes d'incontinence urinaire.

L'intervalle minimal entre les traitements doit être de 6 mois. La dose maximale autorisée est de 200 UI par traitement.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Anderson KD.** Targeting recovery: Priorities of the spinal cord-injury population. J Neurotrauma2004;21(10):1371-83.
- **Chenet A, Perrouin-Verbe B, Le Normand L, et coll.** Efficacy of repeat injections of botulinum A toxin to the detrusor in neurogenic bladder overactivity. Ann Readapt Med Phys 2007;50(8):651-60.
- **Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, et coll.** Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Eur Urol. 2011;60(40):742-50.
- **Del Popolo G, Mencarini M, Nelli F, et coll.** Controversy over the pharmacological treatments of storage symptoms in spinal cord injury patients: a literature overview. Spinal Cord. 2012;50(1):8-13.
- **Gaillet S, Bardot P, Bernuz B, et coll.** Five years follow-up study and failures analysis of Botulinum toxin repeated injections to treat neurogenic detrusor overactivity. Prog Urol 2012;22(17):1064-70.
- **Giannantoni A, Mearini E, Del Zingaro M, et coll.** Six-year follow-Up of botulinum toxin A intradetrusorial injections in patients with refractory neurogenic detrusor overactivity: Clinical and urodynamic results. Eur Urol. 2009;55(3):705-11.
- **Ginsberg A, Gousse A, Keppenne V, et coll.** Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. J Urol. 2012;187:2131-9.
- **Grosse J, Kramer G, Stöhrer M.** Success of repeat detrusor injections of botulinum A toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. Eur Urol 2005;47(5):653-9.
- **Karsenty G, Reitz A, Lindemann G, et coll.** Persistence of therapeutic effect after repeated injections of botulinum toxin A to treat incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. Urology 2006;68(6):1193-7.
- **Khan S, Game X, Kalsi V, et coll.** Long-term effect on quality of life of repeat detrusor injections of botulinum neurotoxin-A for detrusor overactivity in patients with multiple sclerosis. J Urol. 2011;185(4):1344-9.
- **Kuo HC, Liu SH.** Effect of repeated detrusor onabotulinumtoxinA injections on bladder and renal function in patients with chronic spinal cord injuries. Neurourol Urodyn. 2011;30(8):1541-5.
- **Schurch B, de Sèze M, Denys P, et coll.** Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. J Urol. 2005;174(1):196-200.
- **Schurch B, Denys P, Kozma CM, et coll.** Botulinum toxin A improves the quality of life of patients with neurogenic urinary incontinence. Eur Urol. 2007 Sep;52(3):850-8.
- **Schurch B, Denys P, Kozma CM, et coll.** Reliability and validity of the Incontinence Quality of Life Questionnaire in patients with neurogenic urinary incontinence. Arch Phys Med Rehabil. 2007 May;88(5):646-52.
- **Simpson LA, Eng JJ, Hsieh JT, et coll.** The health and life priorities of individuals with spinal cord injury: a systematic review. J Neurotrauma. 2012;29(8):1548-55.
- **Valtonen K, Karlsson AK, Siösteen A, et coll.** Satisfaction with sexual life among persons with traumatic spinal cord injury and meningomyelocele. Disabil Rehabil. 2006;28(16):965-76.

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

- **White MJ, Rintala DH, Hart KA, et coll.** Sexual activities, concerns and interests of men with spinal cord injury living in the community. Am J Phys Med Rehabil. 1992;71(4):225-31.
- **White MJ, Rintala DH, Hart KA, et coll.** Sexual activities, concerns and interests of women with spinal cord injury living in the community. Am J Phys Med Rehabil. 1993;72(6):372-8.

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).

INSPRA[MC] – Insuffisance cardiaque chronique

JUIN 2013

Marque de commerce : Inspra
Dénomination commune : Éplérénone
Fabricant : Pfizer
Forme : Comprimé
Teneurs : 25 mg et 50 mg

Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'éplérénone est un antagoniste sélectif des récepteurs des minéralocorticoïdes qui bloque l'action de l'aldostérone. L'activation de ce récepteur par l'aldostérone entraîne des effets délétères chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires. L'éplérénone est indiquée notamment « comme adjuvant au traitement classique pour réduire le risque de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque systolique chronique de classe II de la New York Heart Association (NYHA) et une dysfonction systolique ventriculaire gauche ». L'éplérénone est le seul médicament approuvé par Santé Canada pour cette indication. L'efficacité d'un autre antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes, la spironolactone (Aldactone[MC] et version générique), en ajout au traitement usuel, est documentée pour réduire la morbidité et la mortalité chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque grave (classes III ou IV de la NYHA; fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ≤ 35 %). De fait, la spironolactone est couramment utilisée en clinique pour cette dernière indication.

Le patient atteint d'insuffisance cardiaque de classe II présente une limitation légère de ses capacités physiques, ne présente pas de symptômes au repos, mais des efforts normaux provoquent de la fatigue, des palpitations ou de la dyspnée. Selon les plus récentes lignes directrices de la Société canadienne cardiovasculaire (McKelvie 2013), le traitement usuel d'un patient atteint d'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ventriculaire gauche se compose d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et d'un bêtabloquant. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) sont principalement utilisés au lieu des IECA chez les patients intolérants.

L'éplérénone est déjà inscrite sur les listes de médicaments à la section des médicaments d'exception pour les personnes ayant récemment subi un infarctus aigu du myocarde. Il s'agit de la première évaluation d'Inspra[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque de classe II.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, l'INESSS a retenu l'étude EMPHASIS-HF (Zannad 2011) afin d'apprécier la valeur thérapeutique de l'éplérénone.

L'étude EMPHASIS-HF est un essai multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé avec placebo, d'une durée médiane de 21 mois. Son objectif est d'évaluer l'effet de

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

l'éplérénone comparativement à celui du placebo, tous deux en ajout à un traitement usuel, sur la morbidité et la mortalité chez 2 737 patients atteints d'insuffisance cardiaque systolique chronique de classe II de la NYHA. Afin d'être admissibles à l'étude, les patients devaient notamment présenter une FEVG ≤ 30 %, ou si la FEVG était entre 31 % et 35 %, le QRS devait être supérieur à 130 msec. Les patients devaient également recevoir le traitement usuel pour l'insuffisance cardiaque incluant un bêtabloquant en combinaison avec un IECA ou un ARA (ou plus rarement, les deux). La prise de l'éplérénone était amorcée à 25 mg une fois par jour. Après quatre semaines, cette dose pouvait être augmentée à 50 mg une fois par jour. Des ajustements de doses étaient effectués selon la fonction rénale du patient ou en présence d'effets indésirables en cours de traitement. Cette étude a été interrompue précocement à la suite d'une analyse intérimaire des données qui démontrait un bénéfice significatif du traitement.

Les résultats d'EMPHASIS-HF démontrent que :

- L'utilisation de l'éplérénone est associée à une diminution du paramètre d'évaluation principal composé de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque comparativement au placebo (18,3 % contre 25,9 %; rapport des risques instantanés (RRI, *hazard ratio*) 0,63; IC95 % : 0,54 à 0,74).
- L'ajout de l'éplérénone est associé à un bénéfice significatif sur d'autres paramètres de morbidité et de mortalité, notamment la mortalité sans égard à la cause, la mortalité cardiovasculaire, les hospitalisations sans égard à la cause et les hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque.
- L'éplérénone est associée à une incidence accrue d'hyperkaliémie, définie par une concentration sérique de potassium supérieure à 5,5 mEq/l (11,8 % contre 7,2 %; p < 0,001). En revanche, le médicament a mené à une incidence plus faible d'hypokaliémie, définie par une concentration sérique de potassium inférieure à 3,5 mEq/l (7,5 % contre 11,0 %; p = 0,002).

L'étude est de bonne qualité méthodologique. La répartition des patients dans chacun des groupes est adéquate selon les caractéristiques de base connues. Le traitement usuel est un comparateur pertinent pour la population ciblée. De fait, pour cette étude, la spironolactone n'est pas jugée comme étant un bon comparateur, car son efficacité chez les patients de classe II n'est pas documentée. Toutefois, alors qu'il est logique de supposer que certains patients ont évolué vers une classe plus avancée durant la période de suivi d'EMPHASIS-HF, aucune donnée sur cette progression n'est disponible. Il est donc possible d'affirmer que dans la pratique réelle, certains sujets sous traitement usuel seul qui ont progressé en classe III ou IV auraient reçu la spironolactone; l'efficacité différentielle observée de l'éplérénone dans EMPHASIS-HF est potentiellement surestimée chez les sujets qui progressent. De plus, l'interruption précoce de l'étude peut également entraîner une surestimation de l'effet du traitement. Cependant, les résultats obtenus avec l'éplérénone sont considérables, non seulement pour l'objectif principal, mais également pour la majorité des objectifs secondaires.

L'INESSS est d'avis que la preuve est actuellement insuffisante pour extrapoler les bénéfices documentés avec l'éplérénone à la spironolactone dans l'indication demandée. De fait, certaines différences pharmacologiques caractérisent l'éplérénone comparativement à la spironolactone, notamment une affinité moindre pour les récepteurs aux androgènes, aux progestérones et aux glucocorticoïdes. Il est connu que cette différence d'affinité explique certains effets indésirables associés à la spironolactone, notamment la gynécomastie.

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

Cependant, l'effet de cette différence pharmacologique sur l'efficacité comparative de ces deux agents demeure inconnu. Une comparaison directe entre les deux médicaments permettrait de définir la place de chacun en clinique.

En conclusion, l'INESSS est d'avis que l'éplérénone satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe II avec une dysfonction systolique ventriculaire gauche.

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

Le coût mensuel du traitement avec l'éplérénone, à raison d'une dose de 25 mg ou de 50 mg une fois par jour, est de 77 $. Administrée en ajout au traitement usuel, la prise de l'éplérénone est amorcée chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque de classe II; l'administration se poursuit en présence d'une évolution vers les classes III et IV. La spironolactone, également en ajout au traitement usuel, est utilisée chez les patients qui présentent une atteinte plus grave (classe III ou IV); son coût mensuel varie de 1 $ à 2 $.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-efficacité et coût-utilité non publiée est évaluée. Elle a pour objectif d'estimer les ratios différentiels de l'éplérénone en ajout au traitement usuel comparativement à ce dernier employé seul pour la prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe II. L'analyse :

- se base sur un modèle de simulation à événements discrets dans lequel sont inclus plusieurs états de santé : état de départ, hospitalisation (insuffisance cardiaque ou autres causes cardiovasculaires), fibrillation auriculaire, défibrillateur cardiaque ou thérapie de resynchronisation cardiaque, effets indésirables, abandon du traitement ainsi que décès (cardiovasculaire ou non cardiovasculaire);
- porte sur un horizon temporel à vie;
- s'appuie sur les données d'efficacité, d'innocuité et d'abandon qui proviennent de l'étude EMPHASIS-HF;
- intègre les valeurs d'utilité spécifiques aux états de santé qui proviennent de la documentation scientifique;
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé, dans laquelle sont considérés les coûts directs en médicaments, en hospitalisations, en dispositifs médicaux, en suivi de la maladie et en prise en charge des effets indésirables.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 de l'éplérénone en ajout au traitement usuel par rapport au traitement usuel employé seul pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique de classe II de la New York Heart Association

Comparativement au traitement usuel employé seul	Fabricant	INESSS
Coût différentiel total moyen (par patient)	6 803 $	n.d.
Année de vie gagnée (AVG) différentielle moyenne (par patient)	1,15	n.d.
QALY différentiel moyen gagné (par patient)	0,93	n.d.
Ratio coût-efficacité différentiel	5 940 $/AVG	>11 000 $/AVG
Ratio coût-utilité différentiel	7 347 $/QALY gagné	>12 000 $/QALY gagné
Analyse de sensibilité Déterministe ($/QALY gagné) Probabiliste	 De dominant[a] à 8 060 La probabilité est de 100 % que le ratio soit inférieur à 50 000 $/QALY gagné.	 De 12 276 à 18 544 n.d.

a Scénario dans lequel l'éplérénone en ajout au traitement usuel est plus efficace et à un coût moindre que le traitement usuel employé seul.
n.d. Résultat non disponible

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

- La valeur d'utilité associée à l'insuffisance cardiaque est jugée trop élevée. Elle l'est d'autant plus puisqu'une certaine proportion de sujets progresse vers les classes III et IV, auxquelles sont associées des valeurs d'utilité encore plus faibles.
- L'évolution de l'insuffisance cardiaque vers les classes III et IV n'est pas modélisée et ceci porte atteinte à la validité externe car la spironolactone, en ajout au traitement usuel, est utilisée en pratique chez les sujets qui présentent une atteinte de cette gravité. Ainsi, puisque des bénéfices cliniques sont encourus avec la spironolactone, disponible à faible coût, les résultats d'efficacité et les coûts totaux découlant de la modélisation pour le groupe de comparaison (traitement usuel) ont pu être sous-estimés.

À la demande de l'INESSS, le fabricant a réalisé des analyses de sensibilité afin de tester la sensibilité des ratios estimés à des variations sur ces facteurs. Les résultats démontrent notamment que les ratios augmentent peu lorsque la valeur d'utilité liée à l'insuffisance cardiaque est diminuée ou lorsque le traitement avec la spironolactone est modélisé chez les sujets qui se trouvent en classe III et IV dans la cohorte recevant le traitement usuel seul. Ainsi, puisque les ratios coût-utilité et coût-efficacité différentiels de l'éplérénone en ajout au traitement usuel comparativement au traitement usuel employé seul se trouvent dans les valeurs jugées acceptables, l'éplérénone satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque de classe II.

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

Selon l'étude EMPHASIS-HF, l'emploi de l'éplérénone mène à une diminution de la mortalité et du nombre d'hospitalisations liées à la maladie cardiaque, ce qui constitue des bénéfices tangibles pour l'ensemble des composantes du système de santé. En effet, une sous-analyse des données d'hospitalisation de l'étude montre que le taux d'hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque est de 10,70 par 100 patients-année avec l'éplérénone comparativement à 16,99 par 100 patients-année avec le placebo (Rogers 2012).

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant a fourni une analyse d'impact budgétaire basée sur une approche épidémiologique. Il est estimé que la prévalence et la proportion d'incidence annuelle de l'insuffisance cardiaque chronique sont respectivement de 1,6 % et de 0,16 % au Québec. Parmi les sujets atteints d'insuffisance cardiaque de classe II et ayant une faible FEVG (soit [redacted] % des cas d'insuffisance cardiaque chronique), il est anticipé que [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % recevraient l'éplérénone en ajout à leur traitement usuel. Ces parts de marché [redacted]. Une probabilité annuelle de mortalité d'environ [redacted] % et une observance de [redacted] % sont considérées.

Impact budgétaire net de l'ajout d'une nouvelle indication reconnue à l'éplérénone dans 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	Pour trois ans, le plus élevé			[redacted] $
		Pour trois ans, le plus faible			[redacted] $
INESSS[b]	RAMQ	1 453 669 $	1 636 482 $	1 910 171 $	5 000 322 $

a Le montant inclut le coût des services professionnels du pharmacien (7,89 $) et la marge bénéficiaire du grossiste (6,5 %).

b Le montant inclut le coût moyen des services professionnels du pharmacien (8,35 $) et la marge bénéficiaire du grossiste (6,5 %).

L'INESSS retient la majorité des hypothèses émises par le fabricant. Toutefois, parmi les sujets qui présentent une insuffisance cardiaque chronique, la proportion de ceux qui se trouvent en classe II est revue à la baisse. De plus, en fonction des bénéfices cliniques observés et de l'indication reconnue par l'INESSS, qui cible les sujets ayant une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure ou égale à 35 %, les parts de marché sont révisées à la hausse. En tenant compte de ces éléments, ainsi que d'une observance au traitement supérieure à celle retenue par le fabricant, il est estimé que 1 937 patients recevraient l'éplérénone et que des coûts additionnels d'environ 5 M$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ au cours des trois premières années.

RECOMMANDATION

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

- Les résultats de l'étude EMPHASIS-HF démontrent un bénéfice marqué de l'ajout de l'éplérénone au traitement usuel quant à la réduction de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque comparativement au traitement usuel seul.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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'ajout de l'éplérénone est associé à un bénéfice significatif sur d'autres paramètres de morbidité et de mortalité, notamment la mortalité sans égard à la cause, la mortalité cardiovasculaire, les hospitalisations sans égard à la cause et les hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque.
- L'effet des différences pharmacologiques entre l'éplérénone et la spironolactone sur l'efficacité comparative des agents demeure inconnu. L'INESSS est d'avis que la preuve est actuellement insuffisante pour extrapoler les bénéfices documentés avec l'éplérénone à la spironolactone dans l'indication demandée.
- Le coût mensuel du traitement avec l'éplérénone est de 77 $ à raison d'une dose de 25 mg ou de 50 mg une fois par jour.
- Le ratio coût-utilité différentiel de l'éplérénone en ajout au traitement usuel par rapport au traitement usuel employé seul est acceptable, et ce, même lorsque la valeur d'utilité liée à l'insuffisance cardiaque est revue à la baisse ou lorsque le traitement avec la spironolactone, chez les sujets qui se retrouvent en classe III et IV à la suite de l'évolution de leur condition, est modélisé.

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

- pour les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque chronique de classe II de la New York Heart Association (NYHA) qui présentent une dysfonction systolique ventriculaire gauche (avec une fraction d'éjection ≤ 35 %), en complément de la thérapie standard;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **McKelvie RS, Moe GW, Ezekowitz JA, et coll.** The 2012 canadian cardiovascular society heart failure management guidelines update: focus on acute and chronic heart failure. Can J Cardiol 2013;29(2):168-81.
- **Rogers JK, McMurray JJ, Pocock SJ, et coll.** Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms: analysis of repeat hospitalizations. Circulation 2012;126(19):2317-23.
- **Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et coll.** Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011;364(1):11-21.

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

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

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

ERBITUX[MC] – Cancer colorectal métastatique

JUIN 2013

Marque de commerce : Erbitux
Dénomination commune : Cétuximab
Fabricant : B.M.S.
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 2 mg/ml (50 ml)

Modification d'une indication reconnue à la Liste – Établissements – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le cétuximab est un anticorps monoclonal en partie humanisé qui se lie spécifiquement au récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Il est indiqué, entres autres, en monothérapie pour le traitement du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR chez les patients réfractaires aux chimiothérapies à base d'irinotécan et d'oxaliplatine et qui ont reçu un traitement par fluoropyrimidine, dont les tumeurs présentent le gène *KRAS* (*Kirsten Rat Sarcoma*) de type sauvage (non muté). Il est actuellement inscrit à la *Liste de médicaments - Établissements* pour le traitement du cancer de la tête et du cou ainsi que pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique, selon certaines conditions. Le panitumumab (Vectibix[MC]), inscrit à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments – Établissements,* peut également être administré pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique. Il s'agit d'une réévaluation d'Erbitux[MC] réalisée à l'initiative de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) dans le but de procéder à la modification de l'indication reconnue pour le paiement.

BREF HISTORIQUE

Juin 2009, octobre 2009 et avril 2010	Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique
Février 2012	Projet pilote en oncologie : Avis de refus à défaut d'une entente de partage de risques financiers Décision du ministre : Ajout à la Liste – Établissements – Médicament d'exception

L'indication reconnue est la suivante :

- en monothérapie, pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR chez les personnes :
  - présentant un gène *KRAS* non muté;

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

- présentant un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2;
- réfractaires aux chimiothérapies à base d'irinotécan et d'oxaliplatine et qui ont reçu un traitement par fluoropyrimidine;

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du cétuximab, utilisé en monothérapie, pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique chez les personnes porteuses d'un gène *KRAS* non muté a été reconnue sur la base de l'étude de Jonker (2007) et de l'analyse de Karapetis (2008).

Afin d'assurer la cohérence entre l'indication reconnue pour le cétuximab et celle pour le panitumumab au regard de l'arrêt de la thérapie lors de la progression et des doses maximales à administrer, l'INESSS est d'avis qu'une modification de l'indication reconnue pour le cétuximab s'impose.

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

Du point de vue pharmacoéconomique, le changement proposé à l'indication reconnue de ce produit n'entraîne pas de modification aux conclusions de l'analyse appréciée antérieurement. L'INESSS juge que le cétuximab ne satisfait toujours pas aux critères économique et pharmacoéconomique. En effet, les doses maximales spécifiées avaient déjà été tenues en compte lors de l'évaluation.

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

En ce qui a trait à l'analyse d'impact budgétaire, les prévisions de coûts additionnels annoncées précédemment ne sont pas modifiées. En effet, l'arrêt de la thérapie lors de la progression de la maladie avait déjà été tenu en compte.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de modifier l'indication reconnue d'Erbitux[MC] sur la *Liste de médicaments – Établissements*, celle-ci deviendrait :

- ♦ en monothérapie, pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR chez les personnes :
  - présentant un gène *KRAS* non muté;
  - présentant un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2;
  - réfractaires aux chimiothérapies à base d'irinotécan et d'oxaliplatine et qui ont reçu un traitement par fluoropyrimidine;

  La durée initiale de traitement est de 3 mois.

  Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie. Le statut

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2. Les durées de traitement subséquentes sont de 4 mois.

La dose maximale pour le cétuximab est de 400 mg/m^2 la première semaine de traitement et de 250 mg/m^2 les semaines suivantes.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et coll.** Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med 2007;357(20):2040-8.
- **Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker D, et coll.** K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 2008;359(17):1757-65.

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).

REBIF[MC] – Syndrome cliniquement isolé (première poussée de démyélinisation)

JUIN 2013

Marque de commerce : Rebif
Dénomination commune : Interféron bêta-1a
Fabricant : Serono
Formes : Solution injectable sous-cutanée et solution injectable sous-cutanée en seringue
Teneurs : 22 mcg/0,5 ml (1,5 ml), 44 mcg/0,5 ml (1,5 ml) et 22 mcg (6 MUI), 44 mcg (12 MUI), respectivement

Modification d'une indication reconnue – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'interféron bêta-1a (Rebif[MC]) est un agent immunomodulateur administré par voie sous-cutanée (S.C.) indiqué pour le traitement de la sclérose en plaques (SEP) de formes rémittente et progressive secondaire. Il est indiqué également pour le traitement des patients qui ont subi un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif et d'un résultat anormal à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) révélant des lésions typiques de la SEP, qui présentent un risque élevé d'évoluer vers une sclérose en plaques certaine. Tout comme Rebif[MC], l'interféron bêta-1a par voie intramusculaire (I.M.) (Avonex Pen[MC] et Avonex PS[MC]), l'interféron bêta-1b (Betaseron[MC] et Extavia[MC]) et l'acétate de glatiramère (Copaxone[MC]) sont inscrits sur les listes de médicaments à titre de médicaments d'exception notamment pour un usage en présence d'un syndrome cliniquement isolé. Il s'agit de la troisième évaluation de Rebif[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) en lien avec le syndrome cliniquement isolé. Elle vise à apprécier la pertinence de modifier, dans l'indication reconnue pour son paiement, la dose autorisée, en raison d'un changement de posologie dans la monographie du produit. Dans le passé, celle qui était approuvée était 22 mcg une fois par semaine; elle a été remplacée par 44 mcg trois fois par semaine.

BREF HISTORIQUE

Juillet 1998	Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception (SEP rémittente)
Juillet 2001	Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception (SEP progressive secondaire et syndrome cliniquement isolé)
Octobre 2003	Modification d'une indication reconnue – Médicament d'exception (SEP rémittente, SEP progressive secondaire et syndrome cliniquement isolé)

L'indication actuellement reconnue, relative au syndrome cliniquement isolé, est la suivante :

- pour le traitement des personnes ayant présenté une première poussée clinique aiguë de démyélinisation documentée;

  Le médecin doit fournir, au début du traitement, les résultats d'une résonance magnétique démontrant :
  - la présence de 4 lésions ou plus de la substance blanche dont une lésion localisée dans le cervelet, le corps calleux ou dans la région périventriculaire;
    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).

- le diamètre d'une de ces lésions est de 6 mm ou plus;

La durée maximale de l'autorisation initiale est de 12 mois. Lors de demandes subséquentes, le médecin doit fournir l'évidence d'un effet bénéfique par l'absence de nouvelle poussée clinique.

Les autorisations sont données à raison de 22 mcg 1 fois par semaine.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La publication retenue pour évaluer la valeur thérapeutique de la nouvelle posologie recommandée (44 mcg trois fois par semaine), en présence d'un syndrome cliniquement isolé, est l'étude REFLEX (Comi 2012). De plus, une analyse non publiée, portant sur des comparaisons indirectes entre les immunomodulateurs prescrits pour cette indication, a été considérée.

L'essai de Comi, d'une durée de 24 mois, à répartition aléatoire et à double insu, compare l'efficacité et l'innocuité de Rebif^MC à celles d'un placebo pour retarder le développement d'une SEP chez 517 adultes ayant éprouvé un événement clinique isolé de démyélinisation évocateur de cette maladie. Leur score d'atteinte fonctionnelle à l'échelle *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) doit être égal ou inférieur à 5. Au départ, le résultat à l'IRM doit révéler au moins deux lésions cliniquement silencieuses en T2, mesurant au moins 3 mm, dont au moins une est ovoïde, périventriculaire ou infratentorielle. Une telle configuration à l'imagerie reflète généralement un haut risque d'évoluer vers une SEP au cours des deux années suivantes. Les injections sous-cutanées de Rebif^MC sont données à raison de 44 mcg une fois par semaine ou trois fois par semaine. Pour préserver l'insu, chaque groupe recevait, au total, trois injections par semaine contenant le médicament, le placebo ou une combinaison des deux, et ce, selon le groupe. Notons que si l'état du patient évoluait vers une SEP considérée comme cliniquement certaine, confirmée par la survenue d'un deuxième événement de démyélinisation ou d'une augmentation de 1,5 point du score à l'échelle EDSS maintenue pendant au moins trois mois, les patients recevaient alors, en devis ouvert, Rebif^MC à raison de 44 mcg trois fois par semaine, et ce, jusqu'à la fin de l'étude. Dans cet essai, la pose d'un diagnostic formel de SEP repose sur les critères de McDonald de 2005 qui tiennent compte, outre les critères cliniques précités, de la dissémination spatiale et temporelle des lésions détectables à l'IRM. Les principaux résultats exposés ci-dessous ne concernent que ceux relatifs à l'administration du médicament trois fois par semaine. Ils reposent sur une analyse en intention de traiter.

- Le délai médian d'apparition d'une SEP, selon les critères de McDonald, est de 310 jours [redacted] avec Rebif^MC et de 97 jours [redacted] avec le placebo.
- L'estimation, à partir de la méthode de Kaplan-Meier, de la probabilité cumulée de conversion en une SEP sur 2 ans selon les critères de McDonald est de 62,5 % avec Rebif^MC contre 85,8 % avec le placebo, pour un rapport des risques instantanés (RRI, *hazard ratio*) de 0,49 (IC95 % : 0,38 % à 0,64 %).
- L'estimation, à partir de la méthode de Kaplan-Meier, de la probabilité cumulée de conversion en une SEP cliniquement certaine sur 2 ans est de 21,6 % avec Rebif^MC contre 37,5 % avec le placebo, pour un RRI de 0,48 (IC95 % : 0,31 % à 0,73 %).
- Le profil d'innocuité observé est comparable à celui qui a déjà été documenté avec la formulation sous-cutanée d'interféron bêta 1-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).

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. En effet, les paramètres d'évaluation sont adéquatement choisis, notamment en ce qui concerne l'usage des critères de McDonald pour confirmer une SEP. De fait, ils sont maintenant reconnus internationalement pour poser ce diagnostic. Selon ces critères, les résultats démontrent qu'à la posologie de 44 mcg trois fois par semaine, Rebif^MC retarde la conversion d'un syndrome cliniquement isolé en une SEP par rapport à un placebo, et ce, de façon significative. Tous les autres paramètres d'évaluation militent également en faveur de sa supériorité. Par ailleurs, les résultats en lien avec la posologie de 44 mcg une fois par semaine ne sont pas pris en considération par l'INESSS pour les raisons suivantes :

- La monographie n'y fait pas référence.
- Bien que l'efficacité de cette dose soit supérieure à celle du placebo pour retarder la conversion en une SEP selon les critères de McDonald, le devis de l'étude n'a pas été conçu pour pouvoir comparer les deux posologies entre elles.

Par ailleurs, il faut préciser que l'étude REFLEX n'a pas comparé la posologie de 44 mcg trois fois par semaine à celle qui est autorisée dans l'indication reconnue pour le paiement (22 mcg une fois par semaine). De l'avis d'experts, Rebif^MC n'était presque plus utilisé chez les personnes ayant éprouvé un syndrome cliniquement isolé, car leur expérience clinique témoignait de sa faible efficacité à la dose de 22 mcg une fois par semaine, comparativement aux autres options disponibles dans l'arsenal thérapeutique.

Efficacité comparative avec les autres immunomodulateurs

Il n'existe actuellement aucune étude publiée comparant directement les immunomodulateurs entre eux dans le contexte du syndrome cliniquement isolé. Pour en apprécier les différences potentielles, une comparaison indirecte élaborée par le fabricant, non appuyée par une analyse statistique, a été évaluée. L'INESSS et le fabricant sont d'avis que les conclusions qui en découlent sont incertaines étant donné qu'elle comporte des limites. Bien que l'INESSS reconnaisse que les caractéristiques des sujets des études portant sur les immunomodulateurs soit semblables, la comparaison de leur efficacité est difficile. En effet, les critères reconnus pour conclure à une SEP ont évolués depuis la réalisation des études relatives aux comparateurs actifs. Plus exactement, les points d'aboutissement primaires reposaient principalement sur les critères cliniques, alors que maintenant, les critères de McDonald sont la pierre angulaire du diagnostic et du suivi des patients présentant des manifestations neurologiques compatibles avec la SEP. En fonction de la documentation scientifique disponible et de ses limites, il est impossible de conclure à l'équivalence ni à la supériorité de Rebif^MC par rapport aux autres immunomodulateurs.

À propos des éléments considérés par les médecins pour choisir un immunomodulateur en présence d'un syndrome cliniquement isolé, il appert que l'objectif principal est de favoriser la voie d'administration et le régime posologique les plus susceptibles de maintenir l'adhésion au traitement, et ce, en tenant compte des préférences du patient et de ses spécificités cliniques. En effet, il est connu que la persistance au traitement avec un immunomodulateur est un problème préoccupant et qu'une légère différence d'efficacité revêt moins d'importance.

En conclusion, il s'avère que Rebif^MC, à la posologie de 44 mcg trois fois par semaine, est efficace pour retarder la conversion d'un syndrome cliniquement isolé en une SEP, par rapport à un placebo, chez les personnes qui sont à risque élevé de la développer. Cependant, l'INESSS estime qu'il est impossible d'attribuer des avantages thérapeutiques particuliers 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).

Rebif[MC] comparativement aux autres immunomodulateurs prescrits pour cette indication. Par ailleurs, l'équivalence thérapeutique entre ces produits n'est pas formellement prouvée. Malgré cela, la valeur thérapeutique de Rebif[MC], à la posologie de 44 mcg trois fois par semaine, est démontrée à la satisfaction de l'INESSS, compte tenu que les critères d'évaluation ont évolué depuis la réalisation des études sur les autres immunomodulateurs, rendant les comparaisons difficiles. Toutefois, l'INESSS n'est plus en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique de la dose de 22 mcg une fois par semaine pour les motifs précités.

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

Le coût de traitement annuel avec Rebif[MC], administré à raison de 44 mcg trois fois par semaine, est de 22 706 $. Il est supérieur à celui du glatiramère (15 768 $), de l'interféron bêta-1a (I.M.) (18 328 $) ainsi qu'à celui de l'interféron bêta-1b (18 133 $).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité et coût-efficacité non publiée compare Rebif[MC], à la posologie de 44 mcg trois fois par semaine, à un placebo chez des adultes atteints d'un syndrome cliniquement isolé. Cette étude n'est pas considérée par l'INESSS, puisque le comparateur choisi est jugé inadéquat. En effet, d'autres immunomodulateurs sont inscrits sur les listes de médicaments pour la même indication, en l'occurrence le glatiramère, l'interféron bêta-1a (I.M.) ainsi que l'interféron bêta-1b.

Une analyse coût-conséquences non publiée mettant en relation le coût et l'efficacité différentiels entre Rebif[MC], à la posologie de 44 mcg trois fois par semaine, et les immunomodulateurs précités, a aussi été présentée à la demande de l'INESSS. Cette analyse se caractérise par les éléments suivants :

- un horizon temporel d'un an;
- des données d'efficacité et d'innocuité provenant d'une comparaison indirecte non publiée;
- une perspective sociétale tenant compte des coûts directs relatifs aux médicaments, à la surveillance associée aux interférons et à la prise en charge des effets indésirables. De plus, les coûts en perte de productivité liée à l'administration des injections intramusculaires sont considérés.

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

Analyse coût-conséquences comparant Rebif[MC], à la posologie de 44 mcg trois fois par semaine, aux immunomodulateurs inscrits sur les listes de médicaments pour le syndrome cliniquement isolé

Stratégies	Fabricant	INESSS
Paramètres cliniques		
Efficacité relative entre Rebif[MC] et les immunomodulateurs (SEP cliniquement certaine)	[redacted]	Supériorité non démontrée
Innocuité relative entre Rebif[MC] et les immunomodulateurs	▪ [redacted] ▪ [redacted]	▪ Semblable aux autres interférons ▪ Moins de syndromes pseudo-grippaux avec Copaxone[MC]
Coûts annuels associés à l'usage de ces traitements		
Rebif[MC] 44 mcg S.C. une ou trois fois par semaine	[redacted] $[a]	22 706 $[b]
Avonex Pen[MC] et Avonex PS[MC] 30 mcg I.M. une fois par semaine	[redacted] $	18 328 $
Betaseron[MC] et Extavia[MC] 250 mcg S.C. tous les deux jours	[redacted] $	18 133 $
Copaxone[MC] 20 mg S.C. une fois par jour	[redacted] $	15 768 $

a Le fabricant suppose que [redacted] % des patients prendraient Rebif[MC] à la posologie de 44 mcg trois fois par semaine et le reste des sujets l'utiliseraient une fois par semaine.
b Seul l'usage de la posologie 44 mcg trois fois par semaine est considéré.

L'analyse coût-conséquences présentée constitue une approche adéquate pour faire ressortir les différences en termes de bénéfices cliniques et de coûts entre la nouvelle posologie de Rebif[MC] et ses comparateurs. Les comparaisons indirectes présentées comportent de nombreuses limites et ne permettent pas d'affirmer que Rebif[MC], à la posologie de 44 mcg trois fois par semaine, a une efficacité supérieure à celle de ses comparateurs. Quant au profil d'innocuité, il semble similaire d'un immunomodulateur à l'autre, à l'exception du glatiramère qui cause moins de syndromes pseudo-grippaux.

L'analyse de coûts repose sur plusieurs hypothèses. Le fabricant suppose que [redacted] % des patients prendraient 44 mcg de Rebif[MC] administré trois fois par semaine [redacted]. Cela a pour effet de diminuer le coût de traitement avec Rebif[MC]. L'INESSS est en désaccord avec cette hypothèse pour les motifs suivants :

- [redacted].
- Selon les statistiques de facturation de la RAMQ entre le 1er décembre 2011 et le 30 novembre 2012, les autres immunomodulateurs sont utilisés à la dose recommandée pour le syndrome cliniquement isolé. [redacted].
- L'INESSS est d'avis que la dose employée pour mesurer l'efficacité d'un produit doit être la même que celle utilisée pour quantifier son coût. Ainsi, comme l'efficacité de Rebif[MC] 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).

été évaluée avec sa posologie recommandée pour le syndrome cliniquement isolé, le coût de traitement retenu dans l'analyse est plutôt de 22 706 $ annuellement.

À titre d'information, les coûts relatifs à la surveillance associée aux interférons, à la prise en charge des effets indésirables ainsi que les coûts en perte de productivité liée à l'administration des injections intramusculaires sont négligeables par rapport au coût de ces médicaments.

En somme, Rebif^MC^ administré à raison de 44 mcg trois fois par semaine est plus coûteux que les autres immunomodulateurs inscrits sur les listes de médicaments pour l'indication visée. Par ailleurs, les données cliniques disponibles sont insuffisantes pour montrer que son efficacité et son profil d'innocuité s'avèrent supérieurs à ceux de ses comparateurs. C'est pourquoi Rebif^MC^, à la posologie de 44 mcg trois fois par semaine, ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour le syndrome cliniquement isolé.

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'analyse des données de facturation de la RAMQ révèle qu'un faible nombre de patients reçoivent Rebif^MC^ à la suite d'un syndrome cliniquement isolé. Puisque la valeur thérapeutique de la posologie de 22 mcg une fois par semaine n'est plus reconnue et que Rebif^MC^, à la posologie de 44 mcg trois fois par semaine, ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique, l'INESSS est soucieux de ne pas interrompre le remboursement du traitement pour les personnes qui le reçoivent pour cette indication, sans compter qu'elles devraient consulter leur médecin pour un changement de thérapie. C'est pourquoi des ajustements aux indications de paiement de ce produit sont apportés pour tenir compte de cette préoccupation.

RECOMMANDATION

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

- La valeur thérapeutique de Rebif^MC^, à la posologie de 44 mcg trois fois par semaine, est reconnue pour retarder la conversion d'un syndrome cliniquement isolé en une SEP, selon les critères de McDonald, chez les personnes qui sont à risque élevé de la développer.
- La valeur thérapeutique de Rebif^MC^, à la posologie de 22 mcg une fois par semaine, n'est plus reconnue.
- Rebif^MC^ administré à raison de 44 mcg trois fois par semaine est plus coûteux que les immunomodulateurs inscrits sur les listes et les données cliniques s'avèrent insuffisantes pour démontrer sa supériorité par rapport à ses comparateurs. Ainsi, il ne constitue pas une option efficiente.
- Le maintien du remboursement de Rebif^MC^ est souhaitable pour les personnes ayant présenté un syndrome cliniquement isolé et qui le reçoivent déjà.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de modifier l'indication reconnue de Rebif^MC^ pour le syndrome cliniquement isolé. L'indication reconnue serait la suivante :

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 personnes ayant présenté une première poussée clinique aigüe de démyélinisation documentée sont admissibles à la continuation du paiement de l'interféron bêta-1a (Rebif[MC]), et ce, jusqu'à la conversion de leur état en une sclérose en plaques, en autant que son coût ait déjà été assumé, en vertu du régime général d'assurance médicaments, dans les 365 jours précédant le 1er juin 2013.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Comi G, De Stefano N, Freedman MS, et coll.** Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2012;11(1):22-41.

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).

TYKERB[MC] – Cancer du sein métastatique

JUIN 2013

Marque de commerce : Tykerb
Dénomination commune : Lapatinib
Fabricant : GSK
Forme : Comprimé
Teneur : 250 mg

Modification d'une indication reconnue – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le lapatinib inhibe de manière puissante, réversible et sélective l'activité de la tyrosine kinase intracellulaire des récepteurs ErbB1 (EGFR) et ErbB2 (HER2). La famille des récepteurs des facteurs de croissance épithéliaux (HER-1 à 4) est reconnue pour jouer un rôle important dans la biologie de plusieurs cancers, incluant le cancer du sein. Le lapatinib est indiqué en association avec la capécitabine pour le traitement du cancer du sein métastatique depuis 2009. L'indication reconnue par Santé Canada a récemment été modifiée comme suit : « en association avec la capécitabine pour le traitement du cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur ErbB2 (HER2). La maladie des patients doit être en progression après un traitement par des taxanes et l'anthracycline. En outre, la maladie doit être en progression malgré un traitement par le trastuzumab en situation métastatique ». La capécitabine (Xeloda[MC]) est également indiquée pour traiter le cancer du sein métastatique et elle est inscrite sur les listes de médicaments à certaines conditions. Il s'agit d'une réévaluation de Tykerb[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) dans le but de modifier l'indication reconnue pour le paiement.

BREF HISTORIQUE

Février et octobre 2010	Avis de refus – Valeur thérapeutique
Juin 2012	Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception

L'indication actuellement reconnue est la suivante :

- pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique dont la tumeur surexprime le récepteur HER2, en association avec la capécitabine, chez les femmes présentant un cancer du sein ayant progressé malgré l'administration d'une taxane, d'une anthracycline et du trastuzumab, à moins d'une contre-indication à l'un de ces agents. Le statut de performance selon l'ECOG doit être de 0 ou 1.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

  Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de la progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1.

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du lapatinib, en association avec la capécitabine, a été reconnue pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique dont la tumeur surexprime le récepteur HER2, chez les femmes présentant un cancer du sein ayant progressé malgré l'administration d'une taxane, d'une anthracycline et du trastuzumab. Cette reconnaissance repose principalement sur les résultats des publications de Cameron (2008) et de Geyer (2006).

Les résultats d'analyses intérimaires planifiées des études CEREBEL (Pivot 2012) et COMPLETE (Gelmon 2012) ont amené le fabricant, en consultation avec Santé Canada, à mettre à jour la monographie du produit et notamment à modifier l'indication reconnue par Santé Canada. En effet, dans certains contextes, les schémas thérapeutiques comprenant le lapatinib sont moins efficaces que ceux comprenant le trastuzumab.

L'étude CEREBEL est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et réalisé sans insu. Elle a pour but de comparer l'efficacité du lapatinib à celle du trastuzumab, tous deux administrés en association avec la capécitabine, sur l'incidence d'apparition de métastases au système nerveux central (SNC) à titre de foyer d'une première rechute chez 540 femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+. Ces femmes ne présentaient pas de métastase au SNC initialement et avaient reçu une taxane ou une anthracycline en traitement adjuvant ou métastatique antérieurement. Les femmes ont été réparties aléatoirement par stratification selon qu'elles aient reçu du trastuzumab ou non, antérieurement. Les principaux résultats de l'analyse finale (11 juin 2012) sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude CEREBEL

	Lapatinib/ capécitabine (n = 271)	**Trastuzumab/ capécitabine (n = 269)**	**RRI (IC95 %)[a] ou valeur p**
Population globale			
Métastases au SNC à titre de foyer d'une première rechute[b, c]	3 %	5 %	p = 0,36
Survie médiane sans progression	6,6 mois	8,05 mois	1,30 (1,04 à 1,64)
Survie médiane globale	22,7 mois	27,3 mois	1,34 (0,95 à 1,90)
Sous-groupe de sujets ayant reçu du trastuzumab antérieurement			
Survie médiane sans progression	6,6 mois	6,1 mois	1,13 (0,85 à 1,50)
Survie médiane globale	22,7 mois	27,3 mois	1,18 (0,76 à 1,83)
Sous-groupe de sujets n'ayant pas reçu de trastuzumab antérieurement			
Survie médiane sans progression	6,3 mois	10,9 mois	1,70 (1,15 à 2,50)
Survie médiane globale	non atteinte	non atteinte	1,67 (0,94 à 2,96)

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 %
b Pourcentage de sujets
c Résultats d'évaluation par le comité indépendant

Ces données démontrent une efficacité supérieure de l'association trastuzumab/capécitabine quant à la survie sans progression comparativement à l'association lapatinib/capécitabine. On observe également un avantage de 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).

comprenant le trastuzumab sur la survie globale, quoique la différence n'atteigne pas le seuil de signification statistique. L'ampleur des bénéfices est plus importante chez les femmes qui n'ont pas reçu du trastuzumab antérieurement.

L'étude COMPLETE (n = 636) est un essai de phase III, à répartition aléatoire et réalisé sans insu. Elle a pour but de comparer l'efficacité de l'association lapatinib/taxane suivie par l'administration du lapatinib seul à celle de l'association trastuzumab/taxane suivie par l'administration du trastuzumab seul comme traitement de première intention chez des femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+. Les résultats d'une analyse intérimaire planifiée démontrent que la survie sans progression observée dans le groupe recevant le lapatinib est plus courte que celle du groupe recevant le trastuzumab (8,8 mois contre 11,4 mois), pour un rapport des risques instantanés de 1,33 (IC95 % : 1,06 à 1,67). Toutefois, les résultats sur la survie médiane globale ne démontrent pas de différence entre les deux groupes.

Ainsi, à la lumière de ces résultats, l'INESSS est d'avis de modifier l'indication reconnue pour le paiement afin de ne permettre l'accès au lapatinib, en association avec la capécitabine, qu'aux femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ ayant progressé après l'administration d'une taxane et d'une anthracycline, et dont la maladie est en progression malgré un traitement par le trastuzumab en situation métastatique. Il est possible qu'éventuellement, l'INESSS procède à la réévaluation de ce dossier.

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

Du point de vue pharmacoéconomique, le changement proposé à l'indication reconnue de ce produit n'entraîne pas de modification aux conclusions de l'analyse réalisée antérieurement. Toutefois, une étude pharmacoéconomique reposant sur les résultats de l'étude CEREBEL permettrait de mieux apprécier l'efficience relative du lapatinib et du trastuzumab.

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

En ce qui concerne l'impact budgétaire, selon l'INESSS, la modification recommandée à l'indication reconnue du lapatinib pour le traitement du cancer du sein métastatique en association avec la capécitabine aurait des répercussions mineures sur les prévisions budgétaires réalisées lors de la dernière évaluation.

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

RECOMMANDATION

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

- Les résultats des études CEREBEL et COMPLETE démontrent que, chez les patientes qui n'ont pas reçu de traitement antérieur avec le trastuzumab, le lapatinib est moins efficace que le trastuzumab.
- Les nouvelles données n'ont pas de répercussions significatives sur la conclusion de l'analyse pharmacoéconomique réalisée antérieurement, ni sur les prévisions budgétaires.

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

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de modifier l'indication reconnue de Tykerb[MC], en association avec la capécitabine, pour le traitement du cancer du sein métastatique. L'indication reconnue deviendrait la suivante :

- pour le traitement du cancer du sein métastatique dont la tumeur surexprime le récepteur HER2, en association avec la capécitabine, chez les femmes présentant un cancer du sein ayant progressé après l'administration d'une taxane et d'une anthracycline, à moins d'une contre-indication à l'un de ces agents. De plus, la maladie doit être en progression malgré un traitement par le trastuzumab administré au stade métastatique, à moins d'une contre-indication. Le statut de performance selon l'ECOG doit être de 0 ou 1.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

  Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de la progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1.

  Toutefois, le lapatinib demeure couvert par le régime général d'assurance médicaments pour les personnes assurées ayant utilisé ce médicament au cours des 3 mois précédant le 3 juin 2013, en autant que le médecin fournisse la preuve d'un effet bénéfique par l'absence de la progression de la maladie et que le statut de performance selon l'ECOG demeure à 0 ou 1.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cameron D, Casey M, Press M, et coll.** A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. Breast Cancer Res Treat 2008; 112:533-43.
- **Gelmon KA, Boyle F, Kaufman B, et coll.** Open-label phase III randomized controlled trial comparing taxane-based chemotherapy (Tax) with lapatinib (L) or trastuzumab (T) as first-line therapy for women with HER2+ metastatic breast cancer: Interim analysis (IA) of NCIC CTG MA.31/GSK EGF 108919. *J* Clin Oncol. 2012;30(suppl; abstract LBA671).
- **Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et coll.** Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2006; 355:2733-43.
- **GSK.** Tykerb (ditosylate de lapatinib) – Mise à jour de renseignements relatifs à l'efficacité. Lettre aux professionnels de la santé. [En ligne. Page consultée le 23 mars 2013] : http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/26285a-fra.php
- **Pivot X, Semiglazov V, Zurawsky B, et coll.** [CEREBEL (EGF111438): An open label randomized phase III study comparing the incidence of CNS metastases in patients(pts) with HER2+ Metastatic Breast Cancer (MBC), treated with Lapatinib plus Capecitabine (LC) versusTrastuzumab plus Capecitabine (TC). Ann Oncol (2012) 23(suppl 9): ixe5 résumé LBA11 doi:10.1093/annonc/mds499.

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

- **Pivot X, Zurawski B, Allerton R, et coll**. CEREBEL (EGF111438) : An open-label randomised phase III study comparing the incidence of CNS metastases in patients with HER2+ metastatic breast cancer, treated with lapatinib plus capecitabine versus trastuzumab plus capecitabine. ESMO 2012. [En ligne. Page consultée le 23 mars 2013] : http://www.kreftportalen.no/fmfiles/re7237004/Herceptin/Aktuelt/oktober2012/Slidespresentasjon3.pdf

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

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

4 AVIS DE REFUS

4.1 RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS – VALEUR THÉRAPEUTIQUE

ESBRIET[MC] – Fibrose pulmonaire idiopathique

JUIN 2013

Marque de commerce : Esbriet
Dénomination commune : Pirfénidone
Fabricant : Intermune
Forme : Capsule
Teneur : 267 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La pirfénidone est le premier agent d'une nouvelle classe de médicaments antifibrosants. Elle est indiquée « pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) légère à modérée chez l'adulte ». Son mécanisme d'action n'est pas clairement établi. Les données actuelles semblent toutefois indiquer que la pirfénidone exerce une action antifibrosante et anti-inflammatoire par son effet sur certaines cytokines pro-inflammatoires.

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie pulmonaire fibrosante, progressive et irréversible. Les symptômes de cette maladie apparaissent graduellement, généralement entre l'âge de 60 ans et 85 ans. La présentation clinique associe habituellement une dyspnée progressive, parfois invalidante, et une toux non productive. La FPI évolue graduellement vers une insuffisance respiratoire chronique. Le pronostic est sombre; la survie médiane est d'environ trois à cinq ans et le taux de mortalité à cinq ans, de 80 %. Le traitement de la FPI n'est pas bien établi. Les cliniciens ont recours à des soins de support auxquels sont associés des inhibiteurs de la pompe à protons (le reflux gastro-œsophagien est fréquemment associé à la FPI) et des médicaments offerts dans le cadre d'études cliniques. Bien que ses bénéfices ne soient pas clairement démontrés, la N-acétylcystéine (Mucomyst[MC] et version générique) est parfois utilisée. La transplantation pulmonaire est la seule intervention capable de prolonger la survie des patients atteints de FPI. Par contre, en plus de la pénurie d'organes qui limite déjà le recours à ce type d'intervention, il est fréquent que les patients atteints de FPI ne soient pas candidats à la transplantation en raison de leur âge avancé ou de la présence de comorbidités.

Il s'agit de la première évaluation d'Esbriet[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Le fabricant a demandé une évaluation prioritaire pour motif thérapeutique. Comme la demande satisfait aux critères d'évaluation prioritaire, l'INESSS a procédé à celle-ci dans les meilleurs délais.

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, l'INESSS a retenu les études CAPACITY (Noble 2011) afin d'apprécier la valeur thérapeutique de la pirfénidone. Les études de Taniguchi (2010) et d'Azuma (2005) ont aussi été considérées.

Les études CAPACITY sont deux essais cliniques distincts (étude 004 et étude 006) avec des devis similaires. Ces essais cliniques multicentriques de phase III, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlés avec placebo sont d'une durée de 72 semaines. Ils ont comme objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la pirfénidone chez des patients atteints de FPI légère à modérée. Ces études sont réalisées chez des patients âgés de 40 ans à 80 ans avec :

- une capacité vitale forcée (CVF) prédite d'au moins 50 %;
- une capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DL_{CO}) d'au moins 35 %;
- une CVF prédite ou une DL_{CO} inférieure ou égale à 90 %;
- une distance d'au moins 150 mètres au test de marche de 6 minutes (TM6M).

L'essai 006 compare une dose de 2 403 mg par jour de pirfénidone au placebo. En plus de ces deux groupes de traitement, l'essai 004 a un troisième groupe traité avec 1 197 mg par jour de pirfénidone. L'objectif principal des études est d'évaluer la variation de la CVF prédite à la semaine 72. Les analyses d'efficacité sont effectuées selon le principe de l'intention de traiter. Les principaux résultats obtenus durant les essais CAPACITY, qui concernent la dose autorisée par Santé Canada, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de chacun des essais CAPACITY

Paramètres d'évaluation à la semaine 72	Étude 004			Étude 006		
	Pirfénidone 2 403 mg/j n = 174	Placebo n = 174	RRI (IC95 %)[a] ou valeur p	Pirfénidone 2 403 mg/j n = 171	Placebo n = 173	RRI (IC95 %)[a] ou valeur p
OBJECTIF PRINCIPAL						
Variation moyenne de la capacité vitale forcée (CVF)	-8,0 %	-12,4 %	p = 0,001	-9,0 %	-9,6 %	p = 0,501
OBJECTIFS SECONDAIRES						
Proportion de patients présentant une diminution ≥ 10 % de la CVF	20 %	35 %	p = 0,001	23 %	27 %	p = 0,440
Variation moyenne de la distance au test de marche de six minutes (TM6M)	-60,4 m	-76,8 m	p = 0,171	-45,1 m	-76,9 m	p = 0,0009
Survie sans progression[b]	n.d.	n.d.	0,64 (0,44 à 0,95)	n.d.	n.d.	0,84 (0,58 à 1,22)

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

b La survie sans progression est définie comme le temps écoulé entre le début de l'étude et le premier des événements suivants : un décès, une diminution ≥ 10 % de la CVF, ou une diminution ≥ 15 % de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DL_{CO}).

n.d. Résultat non disponible

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

Afin de mieux évaluer l'ampleur de l'effet de la pirfénidone, une analyse regroupant les populations des deux essais est prévue au protocole. Ces résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité des données regroupées des essais CAPACITY

Paramètres d'évaluation à la semaine 72	Pirfénidone 2 403 mg/j n = 345	Placebo n = 347	RRI (IC95 %)[a] ou valeur p
Variation moyenne de la capacité vitale forcée (CVF)	-8,5 %	-11,0 %	p = 0,005
Proportion de patients présentant une diminution ≥ 10 % de la CVF	21 %	31 %	p = 0,003
Variation moyenne de la distance au test de marche de six minutes (TM6M)	-52,8 m	-76,8 m	p = 0,0009
Survie sans progression[b]	n.d.	n.d.	0,74 (0,57 à 0,96)
Mortalité sans égard à la cause[c]	8 %	10 %	p = 0,315

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 %
b La survie sans progression est définie comme le temps écoulé entre le début de l'étude et le premier des événements suivants : un décès, une diminution ≥ 10 % de la CVF, ou une diminution ≥ 15 % de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DL_{CO}).
c Analyse exploratoire
n.d. Résultat non disponible

Les essais CAPACITY sont de bonne qualité méthodologique. La répartition aléatoire est adéquate, le double-insu est respecté et la taille de l'échantillon de sujets est acceptable. Toutefois, une discordance existe entre les résultats des études 004 et 006, notamment en ce qui concerne la variation de la CVF, qui est l'objectif principal. L'étude 004 semble indiquer que la pirfénidone ralentit significativement le déclin de la CVF et réduit significativement la proportion de patients qui présentent un déclin marqué (≥ 10 %) de ce paramètre. L'étude 006 semble plutôt indiquer une absence d'effet de la pirfénidone sur le déclin de la CVF. Les données regroupées de ces deux études n'indiquent qu'un bénéfice modeste de la pirfénidone sur le déclin de la CVF. Selon le protocole des essais CAPACITY, l'analyse des données regroupées ne devait avoir lieu que si chacun des essais démontrait une différence significative quant à l'objectif principal (NICE 2012). De plus, la signification clinique d'un déclin modeste de la CVF demeure incertaine. Par ailleurs, la CVF est un paramètre d'évaluation intermédiaire. Il est établi qu'un déclin d'au moins 5 % à 10 % de la CVF sur une période de 6 mois est un marqueur de mauvais pronostic (du Bois 2011). Par contre, les répercussions d'un ralentissement du déclin de la CVF sur des issues comme la mortalité et les hospitalisations sont méconnues. Au-delà des résultats documentés pour la CVF, un nombre considérable d'objectifs d'évaluation secondaires ne démontrent pas de différence entre la pirfénidone et le placebo. En fait, dans l'étude 004, seul le résultat concernant la survie sans progression démontre un bénéfice du médicament, alors que dans l'étude 006, c'est seulement le résultat du TM6M qui démontre un bénéfice.

Deux autres essais cliniques (Taniguchi 2010 et Azuma 2005) corroborent un ralentissement modeste du déclin de la CVF associé à la pirfénidone obtenu lors des essais CAPACITY. Cependant, ces essais ont un plus petit nombre de patients et comportent plusieurs limites méthodologiques. De plus, leur validité externe est faible considérant qu'ils sont menés chez une population exclusivement japonaise. Finalement, la dose de pirfénidone utilisée est 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).

dose équivalente basée sur le poids moyen de cette population, mais qui est différente de celle approuvée au Canada.

Innocuité
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la pirfénidone sont des troubles gastro-intestinaux (nausées, dyspepsie, vomissements et anorexie), des troubles dermatologiques (éruption cutanée, photosensibilité) et des étourdissements. Ces effets indésirables dépendent habituellement de la dose. Des augmentations significatives des taux d'enzymes hépatiques surviennent plus fréquemment avec la pirfénidone comparativement au placebo. Durant les essais CAPACITY, les effets indésirables ont mené à une interruption de traitement chez 15 % des patients traités avec la pirfénidone comparativement à 9 % des patients sous placebo.

En conclusion, les résultats des essais CAPACITY sont discordants quant au déclin de la CVF. La conséquence d'un ralentissement du déclin de ce paramètre d'évaluation intermédiaire demeure méconnue. Les données regroupées de ces deux études n'indiquent qu'un bénéfice modeste de la pirfénidone sur le déclin de la CVF. De plus, la plupart des objectifs d'évaluation secondaires de ces essais n'accordent pas de bénéfice à la pirfénidone comparativement au placebo. L'INESSS est préoccupé par la présence de résultats discordants et par l'effet modeste du traitement. Ainsi, la pirfénidone pour le traitement de la FPI légère à modérée ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

RECOMMANDATION

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et coll.** Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2005;171(9):1040-7.
- **du Bois RM, Weycker D, Albera C, et coll.** Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. Am J Respir Crit Care Med 2011;184(12):1382-9.
- **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Idiopathic pulmonary fibrosis – pirfénidone : appraisal document. Émis le 19 décembre 2012. [En ligne. Page consultée le 19 décembre 2012] http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave23/25/Consultation/DraftGuidance
- **Noble PW, Albera C, Bradford W, et coll.** Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. Lancet 2011;377:1760-9.
- **Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et coll.** An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011;183(6):788-824.
- **Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et coll.** Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2010;35(4):821-9.

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).

VPRIV[MC] – Maladie de Gaucher de type 1

JUIN 2013

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

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La vélaglucérase alfa est une enzyme ayant la même séquence d'acides aminés que l'enzyme humaine, la glucocérébrosidase. 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 ». Actuellement, deux autres médicaments sont approuvés par Santé Canada pour le traitement de ces personnes, en l'occurrence l'imiglucérase (Cerezyme[MC]), un autre analogue enzymatique, et le miglustat (Zavesca[MC]), un inhibiteur de la formation du glucocérébroside. Ils ne sont cependant pas inscrits sur les listes de médicaments, car leur valeur thérapeutique n'a pas été reconnue par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Le ministère de la Santé et des Services sociaux rend accessible, selon certains critères, l'imiglucérase aux personnes atteintes de la maladie de Gaucher par le biais d'un programme particulier. Il s'agit de la deuxième évaluation de la vélaglucérase alfa par l'INESSS.

La maladie de Gaucher est une maladie métabolique héréditaire rare caractérisée par une déficience en glucocérébrosidase. Il en résulte une accumulation du substrat, le glucocérébroside, dans les lysosomes des macrophages tissulaires de plusieurs organes. Les conséquences de ce dysfonctionnement sont, entre autres, une anémie, une thrombocytopénie, une splénomégalie, une hépatomégalie, un retard de croissance, une atteinte pulmonaire et une atteinte du tissu osseux. Celle-ci se manifeste notamment par de la douleur chronique, des crises aigües de douleur et des infarctus osseux, de l'ostéonécrose, de l'ostéopénie et des fractures. Le type I de la maladie de Gaucher est le plus commun et n'affecte pas le système nerveux central. L'expression clinique de la maladie de Gaucher n'est pas homogène; la gamme des symptômes et la progression peuvent varier fortement d'une personne à une autre, en raison de la multiplicité des mutations génétiques en cause.

BREF HISTORIQUE

Juin 2011 Avis de refus – Valeur thérapeutique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation précédente, l'INESSS avait examiné notamment deux études publiées (Zimran 2010 et Elstein janvier 2011) ainsi que trois rapports d'études non publiés (HGT-GCB-039A, TKT-032 et TKT-034).

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

À la lumière de cette documentation, les conclusions de l'INESSS sur la vélaglucérase alfa comme traitement de la maladie de Gaucher de type I étaient les suivantes :

- Elle permet de réduire le volume du foie et de la rate, de hausser la concentration d'hémoglobine et le décompte plaquettaire, sur une période pouvant aller jusqu'à 48 mois.
- Elle se compare à l'imiglucérase pour augmenter la concentration d'hémoglobine pendant 40 semaines.
- Elle maintient, pendant 12 mois, la concentration d'hémoglobine et le décompte plaquettaire à des niveaux thérapeutiques après un traitement avec l'imiglucérase.
- Son effet sur la densité minérale osseuse (DMO) n'est pas clairement démontré, car les données disponibles à cet égard (Elstein janvier 2011) n'ont pu être retenues notamment en raison de l'usage concomitant de bisphosphonates chez certaines personnes.
- Elle est bien tolérée.

En dépit de ces constats, l'INESSS n'avait pas reconnu la valeur thérapeutique de la vélaglucérase alfa, car les études n'évaluaient pas l'effet de son usage sur des paramètres cliniques, notamment son influence sur la qualité de vie et sur les douleurs osseuses.

Dans les présents travaux, quatre études ont été analysées : Gonzalez (2012), Zimran (décembre 2012), Turkia (2012) et Elstein (juin 2011). Les trois premières, examinées au cours de la première évaluation sous la forme de rapports d'études non publiés, le sont à nouveau, car leur contenu est maintenant public et complet. À cela s'ajoutent trois affiches présentées lors d'un congrès de l'*European Working Group on Gaucher Disease* (EWGGD) : Elstein (2012), Mehta (2012) et Zimran (juin 2012). Enfin, des données non publiées sur la qualité de vie ont été considérées.

L'étude de Gonzalez (TKT-032) a été décrite lors de la première évaluation. Les données plus complètes ne modifient pas l'opinion de l'INESSS émise en 2011. De fait, l'effet de la vélaglucérase alfa sur les paramètres hématologiques et organiques, à la dose de 60 U/kg, est cohérent avec les résultats obtenus après neuf mois de traitement présentés dans l'étude de Zimran (2010) déjà évaluée. Par ailleurs, l'efficacité observée avec la dose de 45 U/kg est du même ordre de grandeur que celle constatée avec la dose plus élevée. Des bénéfices peuvent donc être attendus avec une dose réduite. La pratique québécoise reflète effectivement ce constat.

Concernant l'étude de Zimran (décembre 2012, TKT-034), les données plus complètes ne modifient pas l'opinion de l'INESSS publiée en 2011, à savoir que le passage de l'imiglucérase à la vélaglucérase alfa n'entraîne pas de conséquences néfastes. Toutefois, l'INESSS est d'avis que cette étude ne permet pas de conclure que la vélaglucérase alfa est une option de remplacement quand l'imiglucérase n'est pas suffisamment efficace.

Pour ce qui est de l'étude de Turkia (HGT-GCB-039A), l'INESSS avait reconnu en 2011 la non-infériorité de la vélaglucérase alfa, par rapport à l'imiglucérase, sur la concentration de l'hémoglobine. Maintenant, les données plus complètes lui permettent d'affirmer qu'à court terme, l'effet des deux enzymes est comparable sur l'augmentation du décompte plaquettaire et sur la réduction du volume du foie et de la rate. De plus, les conséquences cliniques de ces bienfaits ne sont toujours pas disponibles. Il importe de rappeler que l'INESSS n'avait pas reconnu, en 2005, la valeur thérapeutique de l'imiglucérase en raison de l'absence de données relatives à son effet sur les douleurs osseuses, la qualité de vie et l'espérance de vie. Par

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

ailleurs, des différences ont été observées au regard de l'immunogénicité des deux enzymes. La formation d'anticorps IgG est survenue chez 23,5% des sujets prenant de l'imiglucérase contre aucun avec la vélaglucérase alfa dont la structure moléculaire est la même que l'enzyme humaine. Toutefois, la signification clinique de cette différence est incertaine.

Analyse globale de ces trois études

En fonction des caractéristiques de base des populations de ces trois études, l'atteinte des patients semble légère. En dépit de cela, la vélaglucérase alfa s'est révélée efficace sur les quatre paramètres intermédiaires les plus courants pour le suivi de la maladie de Gaucher. Les bénéfices obtenus à cet égard concordent avec certains des objectifs de traitement recommandés dans Pastores (2004) et révisés par Weinreb (2004), soit sensiblement les mêmes que ceux qui sont préconisés au Québec. Il faut souligner cependant que le profil d'atteinte des participants ne correspond pas exactement à celui des personnes qui sont sélectionnées pour la prise d'imiglucérase en vertu du programme québécois. Malgré cela, la validité externe de ces études n'est pas remise en question, car il n'y a pas lieu de croire que des personnes plus atteintes répondraient moins bien à la vélaglucérase alfa. Par ailleurs, l'INESSS déplore que ces études ne révèlent pas si la maladie de Gaucher était symptomatique avant l'enzymothérapie par la présence de fatigue, de dyspnée, de transfusions sanguines, de saignements spontanés, de complications osseuses incapacitantes ou de douleurs liées à une organomégalie. Le suivi de ces paramètres cliniques, pouvant affecter négativement la qualité de vie, aurait aidé à mieux circonscrire les bénéfices de la vélaglucérase alfa. Des limites auraient tout de même subsisté, car la durée de ces essais, dans le contexte de la maladie de Gaucher, est trop courte pour être en mesure d'observer des variations cliniquement significatives sur certains de ces symptômes.

Conséquences sur la moelle osseuse

L'affiche d'Elstein (2012) porte notamment sur l'infiltration de la moelle osseuse par les cellules de Gaucher. Elle a été évaluée radiologiquement, sur une période de sept ans, à l'aide du *Bone Marrow Burden* (BMB) *Score* développé par Maas (2003). La population visée est la cohorte de sujets qui a participé à l'étude d'Elstein (janvier 2011) et ensuite à sa prolongation (Zimran 2010). Ils étaient 12 patients initialement, puis 10 durant la prolongation. Les principaux résultats exposés concernant la colonne lombaire sont les suivants :

- Le score BMB médian avant la prise de la vélaglucérase alfa était de 6 (3 à 8) sur un maximum de 8.
- La variation moyenne du score BMB observée à 9 mois est de -1,8 (IC95 % : -2,9 à -0,7) et elle a continué d'augmenter favorablement pour atteindre -4,3 (IC95 % : -5,7 à -2,8) au 81e mois. Parmi les 8 patients toujours sous traitement au 81e mois, 7 ont atteint un score BMB de 1. Une variation de deux points est jugée cliniquement significative.

L'infiltration de la moelle osseuse par les cellules de Gaucher peut notamment être à la source de douleurs osseuses, d'anomalies hématologiques et de la destruction de l'os. Il est intéressant de constater que la vélaglucérase alfa peut contribuer à réduire cette infiltration chez des personnes avec un envahissement non négligeable. Toutefois, les conséquences cliniques de cet effet ne sont pas documentées chez la population à l'étude.

Conséquences sur la densité minérale osseuse

L'étude d'Elstein (juin 2011) a pour but d'évaluer, sur une période de 69 mois, la variation de la DMO chez les adultes qui ont participé à l'étude d'Elstein (janvier 2011) et à sa prolongation

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

(Zimran 2010). Avant la prise de vélaglucérase alfa, 4 participants sur 10 recevaient des bisphosphonates. Il est à noter que la publication expose maintenant les résultats en les ventilant selon la prise ou non de bisphosphonates, et ce, par rapport à l'atteinte osseuse documentée avant la prise de vélaglucérase alfa. Celle-ci a été évaluée à l'aide du score-Z et des trois catégories de la classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) : états normal, ostéopénique ou ostéoporotique déterminés à partir du score-T. Les principaux résultats sont les suivants :

- Les scores-Z moyens avant la prise de vélaglucérase alfa étaient de -0,59 (-2,17 à -1,01) dans la colonne lombaire et de -1,46 (-2,11 à -0,81) dans le col du fémur, ce qui témoigne d'une déminéralisation de l'os.
- Une amélioration significative du score-Z est survenue à partir du 24e mois (0,39; IC95 % : 0,08 à 0,72) dans la colonne lombaire et du 33e mois dans le col du fémur (0,39; IC95 % : 0,18 à 0,62). La variation moyenne du score-Z a continué d'augmenter jusqu'au 69e mois pour atteindre respectivement 0,68 (IC95 % : 0,35 à 1,01; $p < 0,05$) et 0,40 (IC95 % : 0,18 à 0,62; $p < 0,05$).
- Les scores-Z moyens des six sujets qui ne prenaient pas de bisphosphonates se sont améliorés constamment alors qu'aucun changement significatif n'est survenu chez les quatre personnes qui en prenaient.
- Six des neuf personnes ayant une DMO anormale dans la colonne lombaire se sont améliorées au 69e mois en changeant de stade d'atteinte osseuse selon la classification de l'OMS, alors que seulement une des six personnes ayant une DMO anormale dans le col du fémur a eu le même bénéfice.

L'affiche de Mehta porte sur la variation de la DMO sur une période de 24 mois, chez 21 sujets des études de Gonzalez et de Turkia, qui ont ensuite participé à une étude de prolongation. Dix-neuf d'entre eux ne prenaient pas de bisphosphonates. Les principaux résultats les concernant sont cohérents avec ceux obtenus dans l'étude d'Elstein (juin 2011) en ce qui a trait à la variation moyenne du score-Z observée au 24e mois, et ce, dans la colonne lombaire et dans le col du fémur. En outre, il a été possible de constater une amélioration de l'atteinte osseuse évaluée selon la classification de l'OMS, dès le 24e mois, chez 6 des 15 personnes dont la DMO était anormale dans la colonne lombaire.

L'affiche de Zimran (juin 2012) porte sur la variation de la DMO sur une période de 24 mois, chez 24 sujets de l'étude de Turkia qui ont ensuite participé à une étude de prolongation. Au cours des neuf premiers mois, les groupes prenaient de la vélaglucérase alfa ou de l'imiglucérase puis, tous les participants ont pris de la vélaglucérase alfa jusqu'au 24e mois. La DMO était un paramètre préplanifié aux fins d'une analyse exploratoire non comparative. Notons que 19 personnes ne recevaient pas de bisphosphonates. Relativement à ces personnes, les principaux résultats comparatifs avec le degré d'atteinte osseuse avant la prise d'une enzymothérapie sont les suivants :

- Les variations moyennes du score-Z dans la colonne lombaire au 9e et au 24e mois sont respectivement 0,33 (IC95 % : 0,10 à 0,55; $p < 0,05$) et 0,64 ($p < 0,05$), dans le groupe ayant pris seulement de la vélaglucérase alfa, contre 0,06 (IC95 % : -0,22 à 0,34) et 0,54 ($p < 0,05$) pour l'autre groupe.
- Le nombre de personnes ostéopéniques et ostéoporotiques dans la colonne lombaire a diminué au 24e mois dans le groupe qui n'a reçu que de la vélaglucérase alfa alors qu'il n'a pas changé dans l'autre 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).

Les résultats de l'étude d'Elstein (juin 2011) et des deux affiches concernant le suivi de la DMO indiquent que la vélaglucérase alfa améliore le score-Z au point où le stade de la déminéralisation de l'os, selon la classification de l'OMS, peut en être modifié chez certains patients qui, entre autres, ne prennent pas de bisphosphonates. Les variations des scores-Z observées avec la vélaglucérase alfa au 24e mois sont de même ampleur dans chacune des trois populations étudiées. Il importe de dire que les études n'étaient pas conçues pour comparer l'efficacité de la vélaglucérase alfa à celle des bisphosphonates ou de l'imiglucérase, sur l'évolution de la DMO, chez les personnes atteintes de la maladie de Gaucher. Ainsi, la nature des devis et des publications commande la prudence quant aux conclusions à tirer des résultats, entre autres, les différences observées entre l'imiglucérase et la vélaglucérase alfa. En outre, les bénéfices cliniques relatifs à l'amélioration de la DMO, tels la diminution de la douleur et des fractures, restent à démontrer chez cette clientèle.

Conséquences sur la qualité de vie

L'affiche d'Einstein (2013) fait état de résultats sur la qualité de vie recueillies au cours de l'étude de Gonzalez d'une durée de 1 an, à l'aide du questionnaire Short-Form-36 version 2 dont le score moyen normal avoisine 50 aux États-Unis. Au total, 14 sujets sur 25 ont été évalués. Leur score moyen de base variait de 42 à 48, selon qu'il s'agisse de la composante physique (PCS) ou psychologique (MCS) et selon la dose de vélaglucérase alfa administrée. Seule la variation du score de la composante psychologique avec la dose de 45 U/kg est significative sur le plan statistique (4,1, IC95 % : 1 à 7,2). La source de ces données, la faible proportion des patients évalués de même que l'ampleur des résultats ne permettent pas de conclure clairement à un bénéfice sur la qualité de vie.

En résumé, la preuve soumise démontre que la vélaglucérase alfa est efficace pour améliorer plusieurs paramètres intermédiaires. Cependant, les préoccupations de l'INESSS demeurent quant aux répercussions cliniques bénéfiques de ce traitement, notamment sur la qualité de vie, les douleurs ou tout autre symptôme incapacitant et enfin sur le risque de fractures, et ce, en raison de l'insuffisance de données à cet effet.

Contexte particulier de la Maladie de Gaucher

L'insuffisance de données pour démontrer les bénéfices cliniques de la vélaglucérase alfa peut dépendre de différents facteurs propres à la maladie de Gaucher, en l'occurrence :

- Il s'agit d'une maladie rare, ce qui rend difficile le recrutement d'un nombre suffisant de candidats et qui contribue inévitablement au fait que les essais sont de petite taille. De plus, les personnes admissibles à une enzymothérapie, généralement les plus atteintes, sont déjà sous traitement avec l'imiglucérase, commercialisée depuis longtemps, ce qui réduit également le bassin potentiel de participants aux études.
- L'obtention de meilleurs devis pouvant augmenter la qualité de la preuve est difficile en raison de considérations éthiques.
- Une grande proportion des sujets recrutés dans les études sur la vélaglucérase alfa sont des juifs Ashkénases, une population plus fréquemment atteinte de la maladie de Gaucher. Cependant, en raison des mutations impliquées, leur atteinte est plus légère et, par ricochet, ces patients sont moins susceptibles d'avoir des complications graves. Dans ces circonstances, des variations de la qualité de vie ou des bénéfices cliniques sont plus difficiles à mettre en lumière.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 répercussions cliniques d'une enzymothérapie sont fréquemment plus lentes à se manifester que celles sur des paramètres intermédiaires hématologiques ou organiques. Elles sont donc peu choisies comme objectifs dans les études.

Par ailleurs, l'INESSS reconnaît que la pratique québécoise, eu égard au choix des patients devant recevoir une enzymothérapie, ne s'inspire pas des critères d'inclusion des études. Les médecins spécialisés dans le traitement de la maladie de Gaucher peuvent prendre en considération des éléments rarement évalués dans les études, mais qui sont signe d'une atteinte grave. Le comité en place au Québec est multidisciplinaire et évalue chaque patient au cas par cas, en tenant compte du portrait clinique global, et ce, en raison du polymorphisme génétique de la maladie de Gaucher. Enfin, la communauté médicale mondiale reconnaît, de nos jours, l'efficacité de l'imiglucérase et la nécessité de recourir à une enzymothérapie chez certaines personnes atteintes de la maladie de Gaucher de type I, lorsque l'atteinte est suffisamment importante et que les ressources le permettent. Plusieurs membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) à l'INESSS partagent cet avis et sont rassurés de l'existence d'un programme québécois d'accès à l'imiglucérase.

Enfin, l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) sur la vélaglucérase alfa rejoint plusieurs conclusions de l'INESSS relativement à l'efficacité de cette enzyme. Cette agence est responsable de donner des avis à toutes les provinces canadiennes hormis le Québec. Elle recommande que la vélaglucérase alfa soit couverte seulement dans les provinces canadiennes qui disposent déjà d'un programme d'accès pour l'imiglucérase, si des économies sont possibles.

Conclusion

Bien que l'INESSS soit interpellé par les différentes particularités du contexte précité, il doit juger de la valeur thérapeutique d'un médicament en tenant compte de la qualité de la preuve. Quoique l'INESSS reconnaisse l'efficacité de la vélaglucérase alfa pour le traitement de la maladie de Gaucher de type 1 sur plusieurs paramètres intermédiaires, il n'est toujours pas en mesure de le faire pour sa valeur thérapeutique avec la preuve soumise. Cette décision repose sur un vote unanime des membres du CSEMI qui se sont prévalus de leur droit de vote. Toutefois, plusieurs personnes se sont abstenues de voter en raison de leur incapacité à se positionner fermement sur la valeur thérapeutique, dans le cadre actuel d'évaluation de l'INESSS, sans pouvoir prendre en considération les éléments du contexte de la maladie de Gaucher exposés précédemment qui font en sorte que le niveau de preuve standard est difficile à atteindre.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre 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 jan 15;46(1):119-23.
- **Elstein D, Enciu CA, Fontaine L, et coll.** Impact of velaglucerase alfa on quality of life of adult patients with type 1 Gaucher disease. Value Health 2013;16(3):A108 [affiche présentée au 18th

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

Annual International ISPOR Meeting, New Orleans, LA, May 18–22, 2013]. Disponible à : http://www.ispor.org/publications/value/JVAL_16-3_FINAL.pdf.
- **Elstein D, Foldes AJ, Zahrieh D, et coll.** Significant and continuous improvement in bone mineral density among type 1 Gaucher disease patients treated with velaglucerase alfa: 69-month experience, including dose reduction. Blood Cells, Mol Dis. 2011 jun 15;47(1):56-61.
- **Elstein D, Haims AH, Zahrieh D**, et coll. Bone parameters in adults with type 1 Gaucher disease treated with Velaglucerase alfa in trial TKT025 and the extension study: Focus on the bone marrow burden scores over 7 years. Affiche présentée au 10th European Working Group on Gaucher Disease (EWGGD), Paris, France, juin 2012. Lexington, MA : Shire Human Genetic Therapies; 2012.
- **Gonzalez DE, Turkia BH, Lukina EA, et coll.** Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. Am J Hematol. [En ligne. Article publié le 19 déc 2012] DOI : 10.1002/ajh.23381.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** VPRIV^{MC} – Maladie de Gaucher de type 1. Québec, Qc : INESSS; 2011. Disponible à : http://www.inesss.qc.ca/index.php?id=72&user_inessscapsules_pi1%5Buid%5D=1094&user_inessscapsules_pi1%5Bonglet%5D=4&user_inessscapsules_pi1%5BbackUrl%5D=index.php%253Fid%253D42%2526no_cache%253D1%2526user_inessscapsules_pi1%25255Bterme%25255D%253DVPRIV%2526user_inessscapsules_pi1%25255Bonglet%25255D%253D4%2526user_inessscapsules_pi1%25255BEVALUES_pointer%25255D%253D0&cHash=b1ae5bc0c72abecd1b85568dfaf5cbbc.
- **Maas M, van Kuijk C, Stoker J, et coll.** Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging Bone Marrow Burden Score as an alternative to Dixon Quantitative Chemical Shift MR imaging–Initial experience. Radiology 2003;229:554-61.
- **Mehta A, Ben Turkia H, Kabra M,** et coll. Bone mineral density in adults with type 1 Gaucher disease receiving Velaglucerase alfa 60 U/Kg every other week: 2 year results. Affiche présentée au 10th European Working Group on Gaucher Disease (EWGGD), Paris, France, juin 2012. Lexington, MA : Shire Human Genetic Therapies; 2012.
- **Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, et coll.** Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. I Semin Hematol. 2004;41(4 Suppl 5):4-14.
- **Shire Human Genetic Therapies Inc.** Monographie de produit de VPRIV^{MC}. Montréal; octobre 2010.
- **Turkia BH, Gonzalez DE, Barton NW, et coll.** Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease. Am J Hematol. [En ligne. Article publié le 19 déc 2012] DOI : 10.1002/ajh.23382.
- **Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, et coll.** Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients.Semin Hematol. 2004;41(4 Suppl 5):15-22.
- **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.
- **Zimran A, Kabra M, Lukina EA,** et coll. Bone mineral density response to enzyme replacement therapy over 2 years in adults with type 1 Gaucher disease. Affiche présentée au 10th European Working Group on Gaucher Disease (EWGGD), Paris, France, juin 2012. Lexington, MA : Shire Human Genetic Therapies; 2012.
- **Zimran A, Pastores GM Tylki-Szymanska A, et coll.** Safety and efficacy of velaglucerase alfa in Gaucher disease type 1 patients previously treated with imiglucérase. Am J Hematol. [En ligne. Article publié le 19 déc 2012] DOI : 10.1002/ajh.23383.

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).

XIAFLEX[MC] – Contracture de Dupuytren

JUIN 2013

Marque de commerce : Xiaflex
Dénomination commune : Collagénase de *Clostridium histolyticum*
Fabricant : Actelion
Forme : Poudre injectable
Teneur : 0,9 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Xiaflex[MC] contient de la collagénase de *Clostridium histolyticum,* une enzyme provenant de deux classes microbiennes purifiées, AUX-I et AUX-II. Cette enzyme se fixe au collagène et entraîne sa dégradation. Xiaflex[MC] est indiqué pour « le traitement de la contracture de Dupuytren chez les patients adultes ayant une corde palpable ». La maladie de Dupuytren est une atteinte des mains qui touche principalement l'aponévrose palmaire et le fascia digital. Elle peut provoquer une rétraction progressive des articulations métacarpiennes, phalangiennes et interphalangiennes de la main, soit la contracture et l'immobilisation des doigts contre la paume. Elle est causée par une anomalie du tissu conjonctif caractérisée par une surproduction de collagène qui engendre la formation de cordes et de nodules fibreux.

À ce jour, le traitement de la maladie de Dupuytren est chirurgical. La fasciectomie consiste en une excision de l'aponévrose et du cordon pour libérer les autres tissus, notamment les tendons et la peau. L'aponévrotomie, ou fasciotomie percutanée, peut aussi être utilisée. Cette procédure vise à affaiblir le cordon au moyen de plusieurs petites lacérations à l'aiguille pour ensuite le rompre. Des soins de physiothérapie et d'ergothérapie complètent ces traitements. Xiaflex[MC] est le premier médicament indiqué pour le traitement de la maladie de Dupuytren. Son injection dans une corde palpable a pour but de corriger la contracture. Il s'agit de la première évaluation de Xiaflex[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées pour évaluer la valeur thérapeutique de Xiaflex[MC] pour le traitement de la contracture de Dupuytren, deux essais multicentriques, CORD I (Hurst 2009) et CORD II (Gilpin 2010), une analyse regroupant les résultats de plusieurs essais cliniques (Bainbridge 2012) et les résultats à trois ans d'une étude prospective de cinq ans, soit l'étude CORDLESS (Peimer 2013) sont retenus.

Les essais CORD I et CORD II débutent avec une phase à double insu, d'une durée de 90 jours, au cours de laquelle Xiaflex[MC] est comparé à un placebo. Les personnes sélectionnées présentent au moins une contracture articulaire métacarpophalangienne ou interphalangienne proximale d'au moins 20° à un doigt, excluant le pouce. Une articulation principale, qui fera l'objet de l'évaluation, est déterminée. Les traitements, administrés à 30 jours d'intervalle, sont attribués de façon aléatoire selon un ratio 2:1 et par stratification selon le type d'articulation et la gravité de la contracture. Une dose de 0,58 mg de Xiaflex[MC] ou un placebo sont injectés à trois

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

endroits précis dans la corde palpable de l'articulation principale. Vingt-quatre heures plus tard, cette articulation est mobilisée afin de rompre la corde. L'objectif d'évaluation principal est la proportion de patients qui obtiennent une réduction de contracture de l'articulation principale jusqu'à 5° ou moins d'une extension complète dans les 30 jours après la dernière injection. Lorsque cet objectif est atteint, il est possible de traiter une autre articulation. Dans le cas contraire, l'articulation principale est traitée de nouveau, jusqu'à concurrence de trois injections dans une même articulation. Plusieurs paramètres d'évaluation secondaires sont aussi évalués, parmi lesquels on trouve la proportion de sujets présentant une amélioration clinique, le pourcentage de réduction de la contracture, l'augmentation de l'amplitude de mouvement et le temps médian jusqu'à l'atteinte de l'objectif principal. L'amélioration clinique est définie par une réduction de la contracture de 50 % ou plus. On évalue également la récurrence de contracture, soit une augmentation de la contracture de 20° ou plus et la présence d'une corde palpable.

Il est prévu qu'une phase ouverte succède à la phase à double-insu. On ne dispose pas d'information concernant la phase ouverte de l'étude CORD I. Quant à l'étude CORD II, elle se poursuit avec une phase ouverte d'une durée de neuf mois au cours de laquelle tous les patients peuvent recevoir de nouvelles injections de Xiaflex[MC], jusqu'à un maximum de huit injections, pour toute la durée de l'étude.

Les principaux résultats de la phase de double insu des études CORD I et CORD II apparaissent dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats des études CORD I (Hurst 2009) et CORD II (Gilpin 2010)

Paramètres d'évaluation : Résultats pour l'articulation principale comparés aux valeurs initiales	**CORD I (Hurst 2009)**		**CORD II (Gilpin 2010)**	
	Xiaflex[MC] (n = 203)	Placebo (n = 103)	Xiaflex[MC] (n = 45)	Placebo (n = 21)
OBJECTIF PRINCIPAL, 30 jours après la dernière injection				
Contracture réduite à 0°-5°[a]	130 (64,0 %) (p < 0,001)	7 (6,8 %)	20 (44,4 %) (p < 0,001)	1 (4,8 %)
Métacarpophalangiennes	102/133 (76,7 %) (p < 0,001)	5/69 (7,2 %)	13/20 (65,0 %) (p = 0,003)	1/11 (9,1 %)
Interphalangiennes proximales	28/70 (40,0%) (p < 0,001)	2/34 (5,9 %)	7/25 (28,0 %) (p = 0,069)	0/10
OBJECTIFS SECONDAIRES, 30 jours après la dernière injection				
Amélioration clinique[b]	172 (77,8 %) (p < 0,001)	12 (11,7 %)	35 (77,8 %) (p < 0,001)	3 (14,3 %)
Réduction moyenne de contracture	79,3 % (p < 0,001)	8,6 %	70,5 % (p < 0,001)	13,6 %
Temps médian jusqu'à 0°-5°[c]	56 jours (p < 0,001)	n.d.[d]	57 jours (p < 0,001)	n.d.[d]
Amplitude de mouvement[e]	36,7° (p < 0,001)	4,0°	35,4° (p < 0,001)	7,6°

a Proportion de patients qui obtiennent une réduction de contracture de l'articulation principale jusqu'à 5° ou moins d'une extension complète
b Proportion de patients qui obtiennent une réduction de contracture de 50 % ou plus
c Temps médian jusqu'à une réduction de contracture de l'articulation principale jusqu'à 5° ou moins d'une extension complète
d La médiane n'a pas pu être calculée.
e Différence entre les angles de flexion complète et d'extension complète
n.d. Résultat non disponible

Les résultats de ces études démontrent que, comparativement au placebo, plus de sujets recevant Xiaflex[MC] ont obtenu une correction de la contracture affectant leur articulation principale, sans égard à sa localisation. Des résultats favorables sont aussi obtenus à l'évaluation des paramètres secondaires. Cependant, parmi les sujets ayant reçu Xiaflex[MC], le traitement des articulations métacarpophalangiennes semble associé à de meilleures chances de succès que celui des articulations interphalangiennes proximales. Néanmoins, dans l'étude CORD II, l'analyse statistique de l'objectif principal pour les articulations interphalangiennes proximales n'a pu démontrer la supériorité du traitement avec Xiaflex[MC] par rapport au placebo.

Concernant la récurrence de contracture, les auteurs de l'étude CORD I ne se permettent aucune conclusion en raison de la courte période de suivi. Pour l'étude CORD II, d'une durée totale de 12 mois, on ne rapporte aucun cas de récurrence. Au chapitre de l'innocuité, l'utilisation de Xiaflex[MC] se traduit par un plus grand nombre d'effets indésirables liés à l'injection ou à la mobilisation de l'articulation. On rapporte notamment des contusions, des hémorragies au site d'injection, de la douleur, de l'œdème, du prurit, des lacérations de la peau, de l'érythème, des vésicules, des anomalies des ganglions lymphatiques et de la douleur aux aisselles. Trois effets indésirables graves ont nécessité des chirurgies correctrices : deux ruptures de tendon au cours de l'étude CORD I et une rupture de poulie de flexion au cours de

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

l'étude CORD II. Selon les experts consultés, ces effets sont préoccupants car ces lésions sont souvent irréversibles et sources d'un handicap permanent. Aucune réaction allergique importante n'est rapportée au cours des essais CORD I et CORD II. Cependant, après la troisième dose, des anticorps anticollagénases sont détectés chez tous les patients traités avec Xiaflex[MC]. Les experts sont d'avis que des données supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer si des conséquences découlent de cette observation.

Ces études sont de bonne qualité méthodologique. Toutefois, l'INESSS est d'avis que le choix d'un placebo comme traitement comparateur n'est pas justifié puisqu'il existe des modes d'intervention reconnus pour cette maladie. Ainsi, une comparaison avec l'une des thérapies usuelles, à savoir la fasciectomie ou la fasciotomie percutanée, aurait permis de mieux apprécier l'efficacité du traitement avec Xiaflex[MC]. En outre, l'obtention de données comparatives avec un traitement reconnu est nécessaire afin de mieux préciser la place de Xiaflex[MC] en pratique clinique, tant à l'égard de l'efficacité et de l'innocuité que de la probabilité de récidive, qui est un aspect très préoccupant de cette maladie. Concernant l'étude CORD II, bien qu'aucun cas de récurrence n'ait été observé après 12 mois de suivi, une période d'évaluation plus longue est nécessaire à l'appréciation de ce paramètre, compte tenu de la chronicité de la maladie.

Place de Xiaflex[MC] en pratique clinique - Efficacité après un traitement chirurgical

La publication de Bainbridge évalue l'efficacité et l'innocuité de Xiaflex[MC] chez des patients ayant déjà subi une chirurgie pour traiter la contracture de Dupuytren. Cette analyse regroupe les résultats de 12 essais cliniques impliquant Xiaflex[MC], soit 4 études comparatives avec un placebo et 8 études à devis ouvert, sans comparateur. Les critères de sélection de la population à l'étude, l'administration des traitements et les paramètres d'évaluation sont sensiblement les mêmes que dans les études CORD I et CORD II. Ainsi, sur 1 082 patients ayant reçu au moins une injection de collagénase, 39 % d'entre eux ont déjà subi une chirurgie correctrice. Parmi ceux-ci, 49 % ont reçu la collagénase à la main ayant déjà subi une chirurgie et 46 % l'ont reçu à l'autre main. L'analyse principale porte sur la comparaison des réponses obtenues chez ces deux groupes ayant déjà eu une chirurgie. Leurs résultats sont aussi comparés à ceux obtenus chez les patients n'ayant jamais eu de chirurgie.

Les auteurs concluent qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les résultats obtenus chez les patients qui ont reçu Xiaflex[MC] à la main ayant eu une chirurgie comparativement à ceux obtenus chez les patients dont l'autre main a été traitée. De plus, les succès cliniques sont plus nombreux chez les patients n'ayant jamais eu de chirurgie correctrice. Les conclusions de cette analyse ne peuvent être retenues en raison de plusieurs biais méthodologiques, notamment le fait de regrouper des résultats provenant d'études de devis différents et la différence de gravité entre les groupes ayant eu une chirurgie et celui sans chirurgie. De plus, les caractéristiques de départ des patients ayant eu une chirurgie sont peu détaillées. Une pondération des résultats en fonction du type et de la localisation de la chirurgie, de l'état du patient avant la chirurgie, de la récurrence de la maladie, le cas échéant, aurait été utile pour mieux positionner Xiaflex[MC] parmi les autres options de traitement. Or, les résultats de cette analyse ne permettent pas de déterminer si Xiaflex[MC] est efficace et sécuritaire lorsqu'il s'agit de traiter une articulation qui présente une récidive à la suite d'une chirurgie. D'ailleurs, les auteurs d'une publication récente émettent une mise en garde concernant l'utilisation de Xiaflex[MC] en présence d'une greffe (Swanson 2013).

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

Données à long terme - Récurrence

L'étude CORDLESS regroupe les sujets ayant participé aux études CORD I et CORD II, ainsi que les patients ayant participé à deux essais ouverts, JOINT I et JOINT II (Witthaut 2013). Comme ces derniers ne comportaient pas de groupe comparateur, ils n'ont pas été retenus pour l'évaluation de la valeur thérapeutique de Xiaflex[MC]. Tous les patients ayant reçu au moins une injection de Xiaflex[MC] sont invités à participer à cette étude de suivi, sans traitement additionnel, durant laquelle leur état est évalué annuellement, soit de l'an deux jusqu'à l'an cinq suivant l'administration de la première injection. Parmi les 950 patients issus de ces études et qualifiés pour participer à l'étude CORDLESS, seulement 68 % se sont enrôlés et ont eu au moins une évaluation de suivi. Ce groupe représente un total de 1 080 articulations traitées avec Xiaflex[MC], dont 623 avec succès (une réduction de contracture de l'articulation principale jusqu'à 5° ou moins d'une extension complète). Trois ans après une première injection de Xiaflex[MC], on observe une récurrence de la maladie dans 35 % des articulations traitées avec succès. La proportion de récurrence est de 56 % pour les articulations interphalangiennes proximales et de 27 % pour les articulations métacarpophalangiennes. De plus, des anticorps anticollagénases sont détectés chez plus de 96 % des patients ayant reçu au moins deux injections et chez 82 % des patients ayant reçu une seule injection. Aucune corrélation n'est observée entre la présence d'anticorps et l'incidence d'effets indésirables.

Les résultats de cette étude sont entachés de plusieurs incertitudes et, par conséquent, on ne peut présumer de la portée clinique de ce traitement. D'abord, on ne dispose pas d'information concernant les 307 patients qui ont choisi de ne pas participer à l'étude CORDLESS. Il est donc possible que la proportion de récurrence ait été mal évaluée. De plus, les patients proviennent d'études de devis différents. Par ailleurs, il est présomptueux de la part des auteurs d'affirmer que la réponse au traitement est soutenue dans 65 % des articulations traitées avec succès. En effet, il n'est pas dit que trois ans après une première injection de Xiaflex[MC], toutes ces articulations ce sont maintenues à 5° ou moins d'une extension complète, d'autant plus que la communauté scientifique n'a pas formulé de consensus quant aux signes cliniques ou au degré de contracture nécessaires pour définir une récurrence (Crean 2011). Du reste, les résultats ne permettent pas de savoir combien de patients ont eu une récurrence de la maladie, bien qu'il soit mentionné que 43 articulations, chez 43 patients, ont dû être traitées de nouveau en raison d'une récurrence. Il est d'ailleurs étonnant que seulement 7 % des cas de récurrence aient été traités car, selon le protocole de ces études, les critères définissant la récurrence sont les mêmes que ceux qui définissent l'indication de traitement.

Néanmoins, aucune information n'est donnée concernant le mode d'intervention utilisé dans ces cas, ni concernant l'évolution des patients par la suite. Ces informations auraient été utiles afin de préciser l'approche pertinente en cas de récidive après un traitement avec Xiaflex[MC]. On ne dispose actuellement d'aucune donnée à cet effet et considérant que le risque de complication augmente avec le nombre de chirurgies, il importe de bien connaître toutes les conséquences de chaque traitement lorsqu'il s'agit de déterminer l'option à prioriser et lesquelles réserver pour plus tard. Les experts consultés estiment que tant que l'innocuité liée à ce traitement n'aura pas été démontrée, les patients présentant une récurrence de contracture à la suite d'un traitement avec Xiaflex[MC] pourraient se voir refuser une nouvelle chirurgie correctrice. Ainsi, les données de l'étude CORDLESS ne permettent pas d'apprécier la proportion de récurrence obtenue à la suite d'un traitement avec Xiaflex[MC], ni même au regard de celles observées dans des études évaluant l'efficacité de techniques chirurgicales.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 résultats d'études cliniques démontrent que Xiaflex[MC] réduit les contractures de Dupuytren de façon plus efficace qu'un placebo. Cependant, il est associé à des lésions pouvant laisser des séquelles permanentes. Par ailleurs, il est difficile d'apprécier l'ampleur de son efficacité et de préciser sa place en pratique clinique en raison de l'absence de comparaison avec un traitement chirurgical reconnu. Des données comparatives à plus long terme, provenant d'études de bonne qualité méthodologique, sont aussi nécessaires afin de confirmer l'effet de Xiaflex[MC] sur la probabilité de récurrence de la maladie. En effet, le taux de récidive semble important et aucune donnée ne permet de savoir si, dans ce cas, une nouvelle chirurgie correctrice serait efficace et sécuritaire. Pour ces motifs, l'INESSS considère que la valeur thérapeutique de Xiaflex[MC], pour le traitement de la contracture de Dupuytren, n'est pas démontrée.

RECOMMANDATION

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Badalamente MA, Hurst LC.** Efficacy and safety of injectable mixed collagenase subtypes in the treatment of Dupuytren's contracture. J Hand Surg Am. 2007;32(6):767-74.
- **Bainbridge C, Gerber RA, Szczypa PP, et coll.** Efficacy of collagenase in patients who did and did not have previous hand surgery for Dupuytren's contracture. J Plast Surg Hand Surg. 2012;46:177-83.
- **Crean SM, Gerber RA, Hellio Le Graverand MP, et coll.** The efficacy and safety of fasciectomy and fasciotomy for Dupuytren's contracture in European patients: a structured review of published studies. J Hand Surg Eur Vol. 2011;36(5):396-407.
- **Gilpin D, Coleman S, Hall S, et coll.** Injectable collagenase Clostridium histolyticum: a new nonsurgical treatment for Dupuytren's disease. J Hand Surg Am. 2010;35(12):2027-38.
- **Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, et coll.** Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. N Engl J Med. 2009;361(10):968-79.
- **Peimer CA, Blazar P, Coleman S, et coll.** Dupuytren Contracture Recurrence Following Treatment with Collagenase Clostridium Histolyticum (CORDLESS Study): 3-Year Data. J Hand Surg Am. 2013;38(1):12-22.
- **Swanson JW, Watt, AJ, Vedder, NB.** Skin Graft Loss Resulting From Collagenase Clostridium Histolyticum Treatment of Dupuytren Contracture: Case Report and Review of the Literature. J Hand Surg 2013;38A:548–51.
- **Witthaut J, Jones G, Skrepnik N, et coll.** Efficacy and safety of collagenase clostridium histolyticum injection for dupuytren contracture: short-term results from 2 open-label studies. J Hand Surg Am. 2013;38(1):2-11.

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

DIVIGEL[MC] – Symptômes vasomoteurs associés à la ménopause

JUIN 2013

Marque de commerce : Divigel
Dénomination commune : Estradiol-17B
Fabricant : Ferring
Forme : Gel Topique
Teneur : 0,1 % (0,25 g, 0,5 g et 1 g)

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Divigel[MC] est un gel topique d'estradiol, formulé à une concentration de 0,1 %, et offert en sachets à dose unique de 0,25 g, 0,5 g et 1 g correspondant à 0,25 mg, 0,5 mg et 1 mg d'estradiol, respectivement. Il est indiqué « pour le traitement des symptômes vasomoteurs d'intensité modérée à importante qui sont associés à la ménopause ». Un autre gel d'estradiol est inscrit aux listes de médicaments, soit Estrogel[MC]. Ce produit est inscrit à la section des médicaments d'exception. La concentration (0,06 %) ainsi que la présentation (flacon doseur) d'Estrogel[MC] diffèrent de celles de Divigel[MC]. De plus, ce produit mène à l'utilisation de doses distinctes d'estradiol (une pression du flacon doseur correspond à 1,25 g de gel qui contient 0,75 mg d'estradiol). Outre ce gel, plusieurs timbres cutanés d'estradiol sont inscrits à la section des médicaments d'exception (Climara[MC], Estraderm[MC], Estradot[MC], Oesclim[MC] et version générique). Il s'agit de la première évaluation de Divigel[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

À ce jour, les estrogènes demeurent le traitement le plus efficace des symptômes vasomoteurs associés à la ménopause. En revanche, leur utilisation à long terme peut mener à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires ou de cancers. Conséquemment, pour le soulagement des symptômes vasomoteurs, les lignes directrices de traitement préconisent l'usage de la plus faible dose efficace d'estrogène durant la plus courte période de temps (Reid 2009 et The North American Menopause Society 2012).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études d'Hedrick (2009) et d'Hirvonen (1997a et 1997b) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude d'Hedrick est un essai clinique multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé avec un placebo. Elle vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité des trois doses du gel topique d'estradiol à 0,1 % (0,25 g, 0,5 g et 1 g) pour le traitement des symptômes vasomoteurs associés à la ménopause. Afin d'être admissibles à l'étude, les femmes ménopausées devaient présenter au moins 50 épisodes de symptômes vasomoteurs d'intensité modérée à importante par semaine durant les deux semaines qui précédaient leur inclusion. La ménopause pouvait être due à l'âge ou à une chirurgie. Les traitements ont été administrés durant 12 semaines. Les paramètres d'évaluation principaux de l'étude sont la réduction de la fréquence et de l'intensité

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 symptômes vasomoteurs à la semaine 4 ainsi qu'à la semaine 12. Les participantes autoévaluaient quotidiennement leurs symptômes. Un score moyen d'intensité était ensuite calculé selon une méthode élaborée dans le cadre de cette étude. Les principaux résultats sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude d'Hedrick (2009) quant aux symptômes vasomoteurs d'intensité modérée à importante

Paramètres d'évaluation de l'efficacité	Estradiol 0,1 % 0,25 g (n = 121)	Estradiol 0,1 % 0,5 g (n = 119)	Estradiol 0,1 % 1 g (n = 124)	Placebo (n = 124)
FRÉQUENCE QUOTIDIENNE MOYENNE				
Moyenne au début du traitement	12,11	10,86	10,69	10,79
Changement moyen à la semaine 4 (valeur p)[a]	-5,66 (0,132)	-6,17 (0,011)	-7,63 (< 0,001)	-4,56
Changement moyen à la semaine 12 (valeur p)[a]	-7,83 (< 0,001)	-7,48 (< 0,001)	-8,92 (< 0,001)	-5,27
INTENSITÉ QUOTIDIENNE MOYENNE				
Moyenne au début du traitement	2,53	2,52	2,52	2,53
Changement moyen à la semaine 4 (valeur p)[a]	-0,34 (0,283)	-0,65 (< 0,001)	-0,87 (< 0,001)	-0,25
Changement moyen à la semaine 12 (valeur p)[a]	-0,84 (0,021)	-1,00 (0,002)	-1,39 (< 0,001)	-0,47

a Valeur p pour la comparaison avec le placebo

Les principaux résultats de l'étude indiquent que :

- Des réductions statistiquement significatives de la fréquence et de l'intensité des symptômes vasomoteurs sont présentes à la semaine 4 et à la semaine 12 pour les doses de 0,5 g et de 1 g.
- Pour la dose de 0,25 g, la réduction de la fréquence ainsi que celle de l'intensité ne sont pas statistiquement significatives par rapport à celles obtenues avec le placebo à la semaine 4. Ainsi, les résultats pour deux des quatre paramètres d'évaluation principaux de l'étude ne se distinguent pas de ceux obtenus avec le placebo. Toutefois, à la semaine 12, les résultats associés à la dose de 0,25 g deviennent statistiquement significatifs. Un délai de traitement plus long peut donc être nécessaire pour obtenir un effet appréciable avec ce dosage.
- Des proportions plus élevées de femmes traitées avec l'estradiol présentent des saignements (4,1 % à 9,6 %, selon la dose utilisée) et des douleurs aux seins (2,5 % à 8,8 %, selon la dose utilisée) comparativement au placebo (1,6 % pour chacun des événements).

L'étude d'Hedrick permet d'apprécier l'ampleur de l'efficacité des trois dosages de Divigel[MC] comparativement au placebo. Toutefois, compte tenu que plusieurs produits transdermiques

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

contenant de l'estradiol sont inscrits sur les listes de médicaments, une comparaison avec l'un de ces agents actifs aurait été souhaitable afin d'évaluer leur efficacité relative.

Les études d'Hirvonen comparent, chez les femmes ménopausées, l'efficacité et l'innocuité de la dose de 1 g du gel topique d'estradiol à 0,1 % à celles des timbres transdermiques d'estradiol de 50 mcg (Estraderm[MC]) (Hirvonen 1997a) et à celles des comprimés oraux de 2 mg de valérate d'estradiol (produit non disponible au Québec) (Hirvonen 1997b). Ces études à répartition aléatoire, ouvertes, contrôlées avec des agents actifs, ont été effectuées dans un seul centre en Finlande chez 120 patientes durant 12 mois pour l'étude avec les timbres et chez 173 patientes durant 24 mois pour celle avec les comprimés. Les résultats de ces deux études indiquent principalement qu'un traitement avec le gel d'estradiol procure une réduction statistiquement significative du score moyen des symptômes vasomoteurs (Hirvonen 1997a) ainsi que de la proportion de patientes atteintes de ces symptômes (Hirvonen 1997b) comparativement aux valeurs présentées au départ de l'étude. Par contre, aucune comparaison statistique n'est effectuée entre les différents groupes de traitement. Ainsi, les résultats de ces études ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité du gel comparativement à des agents actifs. De plus, seule la dose de 1 g est évaluée.

Ainsi, aucune étude ne compare, avec une méthodologie adéquate, l'efficacité du gel topique d'estradiol à des comparateurs actifs utilisés par voie transdermique inscrits sur les listes de médicaments. Afin de pallier cette absence de données, une comparaison des concentrations sériques moyennes obtenues à l'état d'équilibre des différents produits et teneurs a été effectuée. Pour ce faire, les monographies de chacun des produits ont été utilisées comme source d'information principale. Il en résulte que Divigel[MC], à une dose de 1 g, se compare à la posologie de 1,25 g par jour d'Estrogel[MC] ainsi qu'aux timbres cutanés d'estradiol de 37,5 mcg/24 h et de 50 mcg/24 h. Par ailleurs, la concentration sérique moyenne mesurée avec 0,5 g de Divigel[MC] s'apparente à celle des timbres de 25 mcg. La concentration sérique moyenne obtenue avec 0,25 g de Divigel[MC] est plus faible que celle mesurée avec les estrogènes transdermiques inscrits aux listes de médicaments.

L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique de l'estradiol par voie transdermique, administré sous forme de gel ou de timbre, pour le traitement des symptômes vasomoteurs associés à la ménopause. Divigel[MC] contient le même ingrédient actif et les doses de 0,5 g et de 1 g mènent à des concentrations sériques moyennes semblables à certains produits déjà inscrits aux listes. Ainsi, il est attendu que l'efficacité de 0,5 g et de 1 g de Divigel[MC] soit comparable à celle de ces produits pour l'indication demandée.

En conclusion, l'utilisation des trois doses du gel topique d'estradiol durant 12 semaines mène à des réductions de la fréquence et de l'intensité des symptômes vasomoteurs liés à la ménopause comparativement au placebo. Toutefois, l'efficacité de la dose de 0,25 g ne se distingue pas de celle associée au placebo à la semaine 4. Ainsi, plus de quatre semaines peuvent être nécessaires afin d'obtenir un effet significatif avec la dose de 0,25 g, ce qui n'est pas le cas avec les doses de 0,5 g et de 1 g. De plus, l'usage de ces deux derniers dosages mène à des concentrations sériques moyennes semblables à celles mesurées avec d'autres produits inscrits aux listes de médicaments. En conséquence, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique des dosages de 0,5 g et de 1 g de Divigel[MC]. Cependant, la démonstration de la valeur thérapeutique du dosage de 0,25 g n'est pas à la satisfaction de l'INESSS.

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

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

Le coût de traitement mensuel avec Divigel[MC] est de 31 $ pour les trois dosages quotidiens évalués lorsque le coût des services professionnels du pharmacien est considéré. Son coût de traitement est supérieur à celui d'Estrogel[MC], qui varie de 14 $ à 29 $, selon qu'une posologie de 1,25 g ou 2,5 g est administrée. De plus, il est supérieur à celui des timbres cutanés de 25 mcg/24 h et de 50 mcg/24 h, évalué à 30 $ et 24 $, respectivement.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts comparant Divigel[MC] à Estrogel[MC], dont la posologie est de 2,5 g par jour, a été effectuée. Elle repose sur l'hypothèse que l'efficacité et l'innocuité de Divigel[MC] et d'Estrogel[MC] sont similaires étant donné qu'ils sont composés du même agent actif.

Analyse de minimisation des coûts comparant Divigel[MC] aux différentes thérapies transdermiques d'estradiol utilisées pour le traitement des symptômes vasomoteurs d'intensité modérée à importante associés à la ménopause

	Fabricant[a]	**INESSS[b]**
Thérapies transdermiques d'estradiol	**Coût mensuel**	**Coût mensuel**
Divigel[MC] 0,5 g ou 1 g une fois par jour	[redacted]	31 $
Estrogel[MC] 2,5 g une fois par jour	[redacted]	s.o.
Dosage approximativement équivalent à Divigel[MC] 0,5 g		
Timbres cutanés 25 mcg/24 h	[redacted]	30 $
Dosage approximativement équivalent à Divigel[MC] 1 g		
Estrogel[MC] 1,25 g une fois par jour	[redacted]	14 $
Timbres cutanés 37,5 mcg/24 h	[redacted]	31 $
Timbres cutanés 50 mcg/24 h (version générique)	[redacted]	24 $
Coût pondéré des trois options[c]	[redacted]	20 $
Analyse de sensibilité		
Estrogel[MC] (usage réel : [redacted] g par jour)	[redacted]	n.d.

a Estimation qui exclut le coût des services professionnels du pharmacien
b Estimation qui inclut un coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,35 $
c Les parts de marché sont estimées à partir des statistiques de facturation de la RAMQ entre le 1er décembre 2011 et le 30 novembre 2012.
n.d. Non disponible
s.o. Sans objet, puisque le dosage de 0,5 g de Divigel[MC] ne peut pas être comparé à Estrogel[MC] étant donné que sa concentration sérique moyenne mesurée est plus faible que celle obtenue avec une pression de ce produit.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts constitue une approche adéquate. Toutefois, la comparaison des coûts effectuée par le fabricant ne prend pas en compte les équivalences de doses. Comme aucune étude méthodologiquement adéquate ne compare l'efficacité de Divigel[MC] à celle de ses comparateurs actifs, les concentrations sériques moyennes, obtenues à l'état d'équilibre, sont utilisées pour émettre des hypothèses sur la comparabilité des différents produits et dosages. Lorsque cela est considéré, il en résulte que Divigel[MC], à une dose de 1 g, se compare à la posologie de 1,25 g par jour d'Estrogel[MC] ainsi qu'aux timbres cutanés d'estradiol de 50 mcg/24 h et de 37,5 mcg/24 h. Selon les statistiques de facturation de la RAMQ entre le 1er décembre 2011 et le 30 novembre 2012, le coût moyen pondéré de ces trois options est de 20 $ mensuellement. Cela s'avère inférieur au coût de traitement avec Divigel[MC], qui est de 31 $. Par ailleurs, la concentration sérique moyenne 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).

0,5 g de Divigel[MC] est comparable à celle des timbres de 25 mcg/24 h pour un coût de traitement légèrement plus élevé.

L'INESSS est d'avis qu'Estrogel[MC] constitue le principal comparateur de Divigel[MC], étant donné qu'il s'agit d'un gel et qu'il s'administre une fois par jour. À titre d'information, selon une estimation basée sur les statistiques de facturation de la RAMQ du 1er décembre 2011 au 30 novembre 2012, environ 40 % des personnes assurées utilisant Estrogel[MC] prenaient une dose quotidienne de 1,25 g. De plus, 80 % des utilisatrices d'Estrogel[MC] employaient leur tube pendant plus de 30 jours, ce qui correspond à un dosage inférieur à 2,5 g par jour. Ainsi, une posologie supérieure à celle de la monographie, soit 2,5 g quotidiennement, semble peu utilisée et l'analyse de sensibilité du fabricant, qui considère un usage réel d'Estrogel[MC] de [redacted] g par jour, n'est pas retenue. À une dose quotidienne équivalente à celle de 1,25 g d'Estrogel[MC], soit 1 g, Divigel[MC] a un coût de traitement qui correspond à plus du double de celui de son comparateur.

Pour l'ensemble de ces considérations, Divigel[MC] ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

L'INESSS reconnait que les trois dosages de Divigel[MC] élargissent le nombre d'options disponibles pour le traitement des symptômes vasomoteurs associés à la ménopause. De plus, ce produit offre aux femmes de faibles doses d'estrogènes, ce qui correspond aux recommandations actuelles de plusieurs lignes directrices de traitement. Toutefois, l'élargissement de la gamme des produits à faible dose ne doit pas se faire au détriment d'une démonstration d'efficacité adéquate et d'un coût acceptable.

RECOMMANDATION

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

- Les doses de 0,5 g et de 1 g du gel topique d'estradiol à 0,1 % sont efficaces pour réduire la fréquence et l'intensité des symptômes vasomoteurs d'intensité modérée à importante qui sont associés à la ménopause.
- L'efficacité de la dose de 0,25 g ne se distingue pas de celle du placebo durant les quatre premières semaines de traitement. Ainsi, la période de temps nécessaire pour obtenir un effet marqué peut être plus longue avec le dosage de 0,25 g.
- La valeur thérapeutique de l'utilisation topique d'estradiol pour le traitement des symptômes vasomoteurs associés à la ménopause a déjà été reconnue. Les dosages de 0,5 g et de 1,0 g conduisent à des concentrations moyennes sériques d'estradiol semblables à celles mesurées avec d'autres produits topiques déjà inscrits sur les listes de médicaments. La concentration sérique moyenne obtenue avec 0,25 g de Divigel[MC] est plus faible que celle mesurée avec les produits inscrits aux listes.
- La concentration sérique moyenne de 0,5 g de Divigel[MC] est semblable à celle des timbres de 25 mcg/24 h, pour un coût de traitement légèrement plus élevé.
- Quant à Divigel[MC] à une dose de 1 g, il se compare à la posologie de 1,25 g par jour d'Estrogel[MC] ainsi qu'aux timbres cutanés d'estradiol de 50 mcg/24 h et de 37,5 mcg/24 h.

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

Le coût de traitement avec Divigel[MC] 1 g est plus élevé que le coût moyen pondéré de ces options et correspond à plus du double de celui d'Estrogel[MC], son principal comparateur.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Hedrick RE, Ackerman RT, Koltun WD, et coll.** Transdermal estradiol gel 0.1% for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. Menopause 2009;16(1):132-40.
- **Hirvonen E, Cacciatore B, Wahlstrom T, et coll.** Effects of transdermal oestrogen therapy in postmenopausal women: a comparative study of an oestradiol gel and an oestradiol delivering patch. Br J Obstet Gynaecol 1997a;104(Suppl 16):26-31.
- **Hirvonen E, Lamberg-Allardt C, Lankinen KS, et coll.** Transdermal oestradiol gel in the treatment of the climacterium: a comparison with oral therapy. Br J Obstet Gynaecol 1997b;104(Suppl 16):19-25.
- **Reid RL, Blake J, Abramson B, et coll.** Menopause and Osteoporosis Update 2009. J Obstet Gynaecol Can 2009;31:S1-S48.
- **The North American Menopause Society.** The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2012;19:257-271.

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).

EDARBI[MC] – Hypertension artérielle (HTA)

JUIN 2013

Marque de commerce : Edarbi
Dénomination commune : Azilsartan médoxomil
Fabricant : Takeda
Forme : Comprimé
Teneurs : 40 mg et 80 mg

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'azilsartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA). De par son mécanisme d'action, il bloque la liaison de l'angiotensine II au récepteur AT_1, et ainsi l'effet vasopresseur provoqué par une vasoconstriction et une stimulation de la sécrétion d'aldostérone. L'azilsartan est indiqué « pour le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée ». Sept autres agents de cette classe pharmacologique sont déjà inscrits sur les listes de médicaments, soit le candésartan (Atacand[MC] et versions génériques), l'éprosartan (Teveten[MC]), l'irbésartan (Avapro[MC] et versions génériques), le losartan (Cozaar[MC] et versions génériques), l'olmésartan (Olmetec[MC]), le telmisartan (Micardis[MC] et versions génériques) et le valsartan (Diovan[MC] et versions génériques). Il s'agit de la première évaluation d'Edarbi[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, l'INESSS a retenu trois études afin d'apprécier la valeur thérapeutique de l'azilsartan (White 2011, Bakris 2011 et Sica 2011).

Ces trois essais cliniques sont multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés avec un placebo, des comparateurs actifs, ou les deux. Ils ont comme objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'azilsartan chez des patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée. Pour être admissibles à ces études, les patients devaient présenter une tension artérielle (TA) systolique mesurée en clinique de 150 mm Hg à 180 mm Hg et une TA systolique moyenne sur 24 heures, mesurée par monitorage ambulatoire, de 130 mm Hg à 170 mm Hg. La mesure principale des études est la réduction de la TA systolique moyenne sur 24 heures mesurée par monitorage ambulatoire. Cela diffère des études antérieures en hypertension où c'est plutôt la mesure en clinique qui sert de paramètre d'évaluation principal. Les mesures de TA (systolique et diastolique) en clinique et la TA diastolique moyenne sur 24 heures, mesurée par monitorage ambulatoire, sont des mesures secondaires pour les trois études.

Deux des études portent sur l'administration d'azilsartan durant six semaines. Dans l'étude de White, l'azilsartan, administré à raison de 40 mg par jour et de 80 mg par jour, est comparé à l'olmésartan et au valsartan, à des doses respectives de 40 mg et 320 mg par jour, et au placebo. Dans l'étude de Bakris, trois doses d'azilsartan, soit 20 mg par jour, 40 mg par jour et 80 mg par jour, sont comparées à 40 mg par jour d'olmésartan et au placebo. Il convient de noter que la dose de 20 mg d'azilsartan n'est pas approuvée par Santé Canada. L'analyse

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

statistique de chacune des études est réalisée selon un protocole préétabli qui déterminait l'ordre selon lequel les différents groupes de traitement devaient être comparés. Pour chacune des teneurs d'azilsartan, la non-infériorité a d'abord été évaluée. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les variations de TA systolique moyenne sur 24 heures, obtenues avec les deux traitements comparés, est inférieure à 1,5 mm Hg. Si ce critère est satisfait, la supériorité par rapport au même agent est alors évaluée. Les principaux résultats de ces deux études sont présentés dans le tableau suivant.

Résultats obtenus pour la tension artérielle systolique moyenne sur 24 heures avec l'azilsartan et les comparateurs après six semaines durant l'étude de White (2011)

Mesures d'efficacité (mm Hg)	Placebo (n = 134)	Azilsartan 40 mg (n = 237)	Azilsartan 80 mg (n = 229)	Valsartan 320 mg (n = 234)	Olmésartan 40 mg (n = 254)
Valeur moyenne à l'inclusion	144,3	144,4	144,6	146,3	144,4
Variation moyenne par rapport aux valeurs à l'inclusion	-0,3	-13,4	-14,5	-10,2	-12,0
Différence moyenne par rapport au placebo (IC95 %)[a]	s.o.	-13,2 (-15,4 à -10,9)	-14,3 (-16,5 à -12)	-10,0 (-12,2 à -7,7)	-11,7 (-14,0 à -9,5)
Différence moyenne par rapport à l'olmésartan (IC95 %)[a]	n.d.	-1,4 (-3,3 à 0,5)	-2,5 (-4,4 à -0,6)	n.d.	s.o.
Différence moyenne par rapport au valsartan (IC95 %)[a]	n.d.	-3,2 (-5,1 à -1,3)	-4,3 (-6,3 à -2,4)	s.o.	n.d.

a Valeurs moyennes des plus petites différences *(least significant mean)* avec intervalle de confiance à 95 %
n.d. Résultat non disponible
s.o. Sans objet

En ce qui concerne la tension artérielle systolique moyenne sur 24 heures, les résultats obtenus lors de l'étude de Bakris sont semblables à ceux présentés dans le tableau ci-dessus. En effet, la variation moyenne par rapport aux valeurs à l'inclusion est de -13,5 mm Hg pour l'azilsartan à la dose de 40 mg, de -14,6 mm Hg pour l'azilsartan à la dose de 80 mg et de -12,6 mm Hg pour l'olmésartan.

Dans la troisième étude (Sica), l'efficacité de l'azilsartan aux doses quotidiennes de 40 mg et 80 mg est comparée à celle du valsartan à la dose quotidienne de 320 mg, après 24 semaines de traitement. Comme dans les deux études précédentes, un protocole préétabli par étapes est utilisé pour la comparaison des traitements. Les principaux résultats de cette étude 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).

Résultats obtenus pour la tension artérielle systolique moyenne sur 24 heures avec l'azilsartan et le valsartan après 24 semaines durant l'étude de Sica (2011)

Mesures d'efficacité (mm Hg)	Azilsartan 40 mg (n = 284)	Azilsartan 80 mg (n = 271)	Valsartan 320 mg (n = 277)
Valeur moyenne à l'inclusion	146,0	145,2	145,5
Variation moyenne par rapport aux valeurs à l'inclusion	-14,9	-15,3	-11,3
Différence moyenne par rapport au valsartan[a]	-3,6 (p < 0,001)	-4,0 (p < 0,001)	s.o.

a Valeurs moyennes des plus petites différences *(least significant mean)* avec valeur p
s.o. Sans objet

Au regard des réductions de TA systolique moyenne sur 24 heures, les résultats des trois études démontrent que :

- L'effet de l'azilsartan et de tous les comparateurs actifs est supérieur à celui du placebo.
- L'effet de l'azilsartan à la dose de 80 mg est supérieur à celui de l'olmésartan à la dose de 40 mg et du valsartan à la dose de 320 mg.
- Selon les études de White et de Bakris, l'azilsartan à la dose de 40 mg est non inférieur à l'olmésartan à la dose de 40 mg.
- Selon l'étude de Sica, l'effet de l'azilsartan à la dose de 40 mg est supérieur à celui du valsartan à la dose de 320 mg.

Les résultats obtenus avec la TA systolique mesurée en clinique et la TA diastolique (par monitorage ambulatoire ou en clinique) appuient les résultats obtenus avec le paramètre d'évaluation principal.

Les résultats des études d'une durée de six semaines démontrent que l'azilsartan et ses comparateurs actifs ont un profil d'innocuité à court terme semblable à celui du placebo. Quant à elle, l'étude de Sica rapporte une fréquence plus élevée d'effets indésirables avec les deux doses d'azilsartan (65,4 % avec 40 mg et 65,3 % avec 80 mg) qu'avec le valsartan (59,2 %). De plus, une augmentation moyenne de la créatinine sérique légèrement plus élevée est notée chez les patients traités avec l'azilsartan comparativement à ceux ayant reçu le valsartan. Toutefois, l'ensemble des données analysées indique que l'innocuité de l'azilsartan ressemble à celle des autres ARA.

Les études analysées sont de bonne qualité méthodologique. Les comparateurs retenus sont adéquats et ils sont administrés aux doses maximales recommandées. Par contre, comme c'est généralement le cas avec des études en hypertension, les nombreux critères d'inclusion et d'exclusion constituent une limite à la validité externe des études. De plus, les courbes montrant l'évolution d'heure en heure de la TA systolique se superposent parfois entre les différents agents, particulièrement en fin d'intervalle thérapeutique. Ainsi, malgré des résultats supérieurs du point de vue statistique observés avec la TA systolique moyenne sur 24 heures entre l'azilsartan et certains comparateurs actifs, il est difficile de conclure à la supériorité du point de vue clinique de l'azilsartan par rapport à ceux-ci. Conséquemment, l'azilsartan semble au moins aussi efficace que les autres ARA. L'efficacité de l'azilsartan à long terme demeure inconnue en raison de la courte durée des études analysées. Toutefois, les nombreuses données et la vaste

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

expérience clinique existante avec les autres ARA laissent présager un maintien de l'efficacité à long terme. Finalement, il convient de mentionner qu'aucune étude n'évalue l'effet de l'azilsartan sur des paramètres cliniques importants, comme la mortalité ou la morbidité (événements cardiovasculaires).

En conclusion, les résultats des trois études analysées indiquent que les deux teneurs d'azilsartan sont associées à des réductions de TA supérieures au placebo. De plus, l'azilsartan est aussi efficace que les autres ARA. L'INESSS est d'avis que l'azilsartan satisfait donc au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée.

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

Le prix de l'azilsartan est de [redacted] $ par comprimé, autant pour la teneur de 40 mg que pour celle de 80 mg, pour un coût mensuel de traitement de [redacted] $. Les coûts de traitement avec les autres ARA varient de 21 $ à 36 $ par mois pour les versions novatrices et de 8 $ à 9 $ par mois pour les versions génériques.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée est évaluée. Elle compare le coût de traitement avec l'azilsartan à celui des ARA inscrits sur les listes de médicaments. Cette étude repose sur l'hypothèse que l'efficacité et l'innocuité de l'azilsartan sont semblables à celles des autres ARA et elle présente les caractéristiques suivantes :

- un horizon temporel d'un jour;
- une perspective du ministère de la santé où seuls les coûts directs des médicaments sont considérés. Ces derniers sont basés sur les doses recommandées dans les monographies.

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

Analyse de minimisation des coûts comparant l'azilsartan aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II pour le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée

Médicament	Coût quotidien de traitement			
	Fabricant[a]		INESSS[b]	
	GÉNÉRIQUE	NOVATEUR	GÉNÉRIQUE	NOVATEUR
Azilsartan Edarbi[MC]	s.o.	[redacted] $	s.o.	[redacted] $
Candésartan cilexétil Atacand[MC] et versions génériques	[redacted] $	[redacted] $	0,29 $	1,18 $
Éprosartan Teveten[MC]	s.o.	[redacted] $ à [redacted] $	s.o.	0,71 $ à 1,08 $
Irbesartan Avapro[MC] et versions génériques	[redacted] $	[redacted] $	0,30 $	1,19 $
Losartan Cozaar[MC] et versions génériques	[redacted] $	[redacted] $	0,31 $	1,17 $
Olmésartan médoxomil Olmetec[MC]	s.o.	[redacted] $	s.o.	1,02 $
Telmisartan Micardis[MC] et versions génériques	[redacted] $	[redacted] $	0,28 $	1,13 $
Valsartan Diovan[MC] et versions génériques	[redacted] $ à [redacted] $	[redacted] $	0,28 $ à 0,30 $	1,12 $
Coût moyen pondéré	[redacted] $ à [redacted] $[c]		0,73 $[d]	

a Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* de juillet 2012 ou selon le prix soumis par le fabricant, excluant celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste

b Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* d'octobre 2012 ou selon le prix soumis par le fabricant, excluant celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste

c Coût moyen pondéré quotidien calculé [redacted] selon les données [redacted]

d Coût moyen pondéré quotidien calculé selon les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1er décembre 2011 au 30 novembre 2012

De plus, le fabricant soumet une étude coût-bénéfice non publiée comparant l'azilsartan à l'olmésartan, au valsartan et au candésartan, aux doses quotidiennes de 40 mg, 320 mg et 32 mg respectivement. Les coûts considérés sont ceux des médicaments et des événements cardiovasculaires. Pour chaque produit, un taux d'événements par patient a été estimé, sur un horizon temporel de 25 ans, à l'aide des équations de calcul du risque de Framingham, à partir de la valeur de réduction moyenne de TA systolique attribuée à chaque ARA. Le résultat final est un coût total par patient, établi en additionnant les coûts de la médication et des événements cardiovasculaires.

L'INESSS ne retient pas les conclusions de l'étude coût-bénéfice puisque dans celle-ci un avantage clinique est consenti à l'azilsartan. En effet, l'hypothèse émise est que la réduction additionnelle de TA systolique obtenue avec l'azilsartan par rapport à ses comparateurs se traduirait par un moins grand nombre d'événements cardiovasculaires par patient. L'INESSS n'a pas reconnu la supériorité de l'azilsartan du point de vue clinique par rapport aux autres ARA et ne peut donc pas lui reconnaitre un avantage sur les événements cardiovasculaires. Par ailleurs, cette étude comporte une limite non négligeable, car elle simplifie la prise en charge à long terme de l'hypertension en se limitant à l'usage d'une monothérapie. En réalité, pour atteindre ses cibles de TA, un patient doit plutôt avoir recours à un traitement individualisé qui

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

inclut bien souvent plus d'un agent antihypertenseur, ce qui suscite des questionnements sur les risques d'événements estimés dans l'analyse.

L'INESSS juge que l'efficacité et l'innocuité de l'azilsartan sont semblables à celles des autres ARA et considère que l'analyse de minimisation des coûts est pertinente. Les ARA sont retenus comme comparateurs et le coût moyen pondéré de cette classe de médicaments est privilégié aux fins de la comparaison des coûts. Il en résulte que le coût quotidien de traitement avec l'azilsartan ([redacted] $) est inférieur au coût moyen pondéré de traitement avec les ARA (0,75 $) calculé selon les statistiques de facturation de la RAMQ, pour la période du 1er décembre 2011 au 30 novembre 2012. Par conséquent, l'INESSS est d'avis qu'Edarbi[MC] satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Analyse d'impact budgétaire

Pour ce qui est de l'impact budgétaire, le fabricant soumet une analyse basée sur un historique de demandes de remboursement des ARA. Il est prévu que ce marché subirait une croissance de [redacted] % par année, mais qu'il [redacted] due à l'arrivée de l'azilsartan. Le fabricant estime que ce dernier s'accaparerait [redacted] % du marché la première année, [redacted] % la deuxième année et [redacted] % la troisième année suivant son inscription sur la *Liste de médicaments*. Ses parts de marché proviendraient de [redacted] de manière proportionnelle à leurs parts de marché actuelles. La distribution des ordonnances d'azilsartan serait de [redacted] % pour la teneur de 40 mg et de [redacted] % pour la teneur de 80 mg. Le coût d'une ordonnance d'azilsartan est calculé en multipliant son prix unitaire par un nombre moyen d'unités par ordonnance estimé pour les ARA.

Impact budgétaire net de l'ajout d'Edarbi[MC] sur la *Liste de médicaments*

Scénario RAMQ	An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant[a]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
INESSS[b]	194 934 $	367 862 $	542 605 $	1 105 401 $

a Estimation excluant le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste
b Estimation incluant le coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,35 $ et la marge bénéficiaire du grossiste (6,5 %)

Dans l'ensemble, l'INESSS est en accord avec les estimations du fabricant. Toutefois, selon les statistiques de facturation de la RAMQ du 1er décembre 2011 au 30 novembre 2012, certaines données concernant le marché des ARA diffèrent de celles soumises par le fabricant. L'INESSS a donc réalisé une estimation d'impact budgétaire basée sur les données en provenance de la RAMQ pour les paramètres suivants :

- le nombre d'unités par ordonnance;
- les parts de marché des différents ARA.

Ainsi, l'INESSS a estimé que l'ajout de l'azilsartan sur la *Liste de médicaments* générerait des coûts supplémentaires d'environ 1,1 M$ sur le budget de la RAMQ pour les trois années suivant son inscription. Il est à noter que des changements récents sur la méthode d'établissement du prix payable des médicaments affectent le prix de plusieurs molécules de la classe des ARA et que le prix de l'azilsartan est maintenant plus élevé que le prix remboursable de la majorité 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).

ces médicaments. C'est pourquoi l'inscription de l'azilsartan engendrerait des dépenses additionnelles. Or, puisqu'il y a actuellement sept ARA sur les listes de médicaments et qu'aucun bénéfice clinique incrémental n'est démontré avec l'azilsartan, l'INESSS juge qu'Edarbi[MC] ne satisfait pas aux critères d'évaluation qui concernent les conséquences sur le système de santé.

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

RECOMMANDATION

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

- La prise de l'azilsartan entraîne des réductions de TA supérieures à celles associées au placebo. De plus, l'ampleur des réductions indique que l'azilsartan est aussi efficace que les autres ARA.
- Le coût quotidien de traitement avec l'azilsartan ([redacted] $) est inférieur au coût moyen pondéré de traitement avec les ARA (0,75 $) calculé selon les statistiques de facturation de la RAMQ, pour la période du 1er décembre 2011 au 30 novembre 2012.
- L'ajout de l'azilsartan sur la *Liste de médicaments* générerait des coûts supplémentaires d'environ 1,1 M$ sur le budget de la RAMQ pour les trois années suivant son inscription. Ces coûts sont jugés trop importants en regard d'une efficacité jugée semblable à celle des autres ARA actuellement inscrits.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bakris GL, Sica D, Weber M, et coll.** The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. J Clin Hypertens (Greenwich) 2011;13(2):81-8.
- **Sica D, White WB, Weber MA, et coll.** Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring. J Clin Hypertens (Greenwich) 2011;13(7):467-72.
- **White WB, Weber MA, Sica D, et coll.** Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. Hypertension 2011;57(3):413-20.

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).

KALYDECO[MC] – Fibrose kystique

JUIN 2013

Marque de commerce : Kalydeco
Dénomination commune : Ivacaftor
Fabricant : Vertex
Forme : Comprimé
Teneur : 150 mg

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'ivacaftor est un potentialisateur de la protéine transmembranaire *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) responsable du transport du chlore et de l'hydratation des sécrétions dans plusieurs organes. Plus de 2 000 mutations du gène CFTR ont été identifiées et, en fonction de leur nature, elles peuvent avoir un effet sur la synthèse, sur la dégradation ou, comme la mutation G551D, sur le fonctionnement de la protéine CFTR. La fibrose kystique, causée par des mutations du gène CFTR, se caractérise par une série de phénomènes inflammatoires, infectieux et immunologiques entretenus par la présence de bouchons muqueux. L'ivacaftor, en restaurant la fonction de la protéine CFTR, favorise le transport du chlore et pourrait permettre une meilleure hydratation du mucus pulmonaire. L'ivacaftor est indiqué « pour le traitement de la fibrose kystique chez les patients âgés de 6 ans ou plus porteurs de la mutation G551D du gène CFTR ». L'ivacaftor est le premier médicament qui cible spécifiquement la protéine défectueuse responsable de la fibrose kystique. D'autres traitements médicamenteux qui agissent sur les symptômes de la maladie sont inscrits sur les listes de médicaments, parfois selon certaines conditions. Parmi ceux-ci, on compte des antibiotiques, des bronchodilatateurs, des anti-inflammatoires ainsi que des agents favorisant l'élimination des sécrétions bronchiques. Il s'agit de la première évaluation de Kalydeco[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées pour évaluer la valeur thérapeutique de l'ivacaftor pour le traitement de la fibrose kystique, les études STRIVE (Ramsey 2011), ENVISION (Davies 2013) ainsi que l'étude de prolongation PERSIST (McKone 2012), présentée sous forme d'affiche, sont retenues.

STRIVE et ENVISION sont des essais à double insu et à répartition aléatoire qui ont pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'ivacaftor, à une dose de 150 mg toutes les 12 heures, à celles d'un placebo. Ces essais regroupent des patients atteints de fibrose kystique porteurs de la mutation G551D du gène CFTR sur au moins un allèle. Ils peuvent poursuivre leurs traitements habituels, à l'exception de la solution saline hypertonique. STRIVE porte sur des sujets âgés de 12 ans ou plus dont la fonction respiratoire, évaluée à partir de la mesure du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS), se situe entre 40 % et 90 % de la valeur prédite. Durant l'année précédant l'étude, 69 % des participants ont reçu de la dornase alfa, 63 % ont reçu de l'azithromycine par voie orale et 39 % de la tobramycine inhalée. Quant à l'étude ENVISION, elle porte sur des enfants âgés de 6 ans à 11 ans dont le VEMS se situe

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

entre 40 % et 105 % de la valeur prédite. Le paramètre d'évaluation principal est la variation du VEMS après 24 semaines de traitement. Les principaux résultats de ces études sont les suivants.

Principaux résultats des études STRIVE (Ramsey 2011) et ENVISION (Davies 2013)

Paramètres d'évaluation : **Résultats par rapport aux valeurs initiales**	**STRIVE**		**ENVISION**	
	Ivacaftor n = 83	Placebo n = 78	Ivacaftor n = 26	Placebo n = 26
EFFET SUR LA FONCTION RESPIRATOIRE (VEMS)[a]				
Variation du % de valeur prédite du VEMS[b]				
24 semaines	10,4 %[c]	-0,2 %	12,6 %[c]	0,1 %
48 semaines	10,1 %[c]	-0,4 %	10,7 %[c]	0,7 %
Variation du VEMS				
24 semaines	17,2 %[c]	0,1 %	n.d.	n.d.
48 semaines	17,5 %[c]	0,8 %	n.d.	n.d.
Variation du volume expiré				
24 semaines	367 ml[c]	6 ml	303 ml[c]	67 ml
48 semaines	400 ml[c]	0 ml	325 ml[c]	125 ml
AUTRES PARAMÈTRES				
Proportion de patients sans exacerbation[d]				
24 semaines	78 %	51 %	n.d.	n.d.
48 semaines	67 %	41 %	n.d.	n.d.
Variation du score CFQ-R : section symptômes respiratoires[e]				
24 semaines	[redacted][c]	[redacted]	6,3	0,3
48 semaines	5,9	-2,7	6,1	0,1
Variation du poids				
24 semaines	3,0 kg[c]	0,2 kg	3,7 kg[c]	1,8 kg
48 semaines	3,1 kg[c]	0,4 kg	5,9 kg[c]	3,1 kg
Variation du chlore dans la sueur				
24 semaines	-48,7 mmol/l[c]	-0,8 mmol/l	-55,5 mmol/l[c]	-1,2 mmol/l
48 semaines	-48,7 mmol/l[c]	-0,6 mmol/l	-56,0 mmol/l[c]	-2,6 mmol/l

a Volume expiratoire maximal en une seconde
b Valeur de VEMS prédite pour les personnes de même âge, sexe et grandeur
c Différence statistiquement significative par rapport au groupe recevant le placebo
d Proportion de patients n'ayant pas eu d'exacerbation telle que définie par le critère de Fuchs (1994)
e Le *Cystic Fibrosis Questionnaire – revised* est un outil validé de mesure de la qualité de vie. Une section évalue les symptômes respiratoires sur une échelle de 100. L'augmentation du score indique que la qualité de vie s'améliore et une augmentation de quatre points est une réponse clinique minimale. Pour l'étude ENVISION, les résultats présentés sont ceux obtenus à l'aide de la version pour les enfants.
n.d. Résultat non disponible

La concentration de chlore dans la sueur est mesurée afin d'évaluer l'activité des canaux CFTR. Ainsi, à la semaine 24 de l'étude STRIVE, on observe une concentration moyenne de 47,8 mmol/l dans le groupe ivacaftor et de 100,0 mmol/l dans le groupe placebo. On assiste donc à une normalisation de la concentration de chlore avec l'ivacaftor puisqu'elle se situe sous les 60 mmol/l, soit le seuil diagnostic de la fibrose kystique. L'effet stimulant de l'ivacaftor sur les canaux CFTR est donc démontré. Cependant, on n'a découvert, à ce jour, aucune corrélation entre l'amélioration de ce paramètre et l'amélioration du VEMS (Durmowicz 2013).

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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, les résultats de l'étude STRIVE révèlent que près de 75 % des patients traités avec l'ivacaftor ont obtenu une amélioration de leur VEMS de 5 % ou plus. On a également évalué l'effet de l'ivacaftor sur le délai avant une exacerbation pulmonaire en mesurant, à deux occasions, la proportion de patients sans exacerbation. Ainsi, à la semaine 24 et à la semaine 48, les différences obtenues entre les résultats relatifs à chaque traitement sur ce paramètre se traduisent respectivement par un rapport des risques instantanés (RRI, *hazard ratio*) de 0,39 (p = 0,0016) et de 0,455 (p = 0,001), correspondant ainsi à une réduction de 61 % et 55 % du risque de subir une exacerbation pulmonaire avec l'ivacaftor. Du point de vue de l'innocuité, les résultats démontrent que l'ivacaftor est bien toléré. L'incidence des effets indésirables est la même entre les groupes. On observe peu d'abandons durant ces études et l'observance au traitement est de l'ordre de 90 % pour l'étude STRIVE et de 95 % pour l'étude ENVISION.

La qualité méthodologique de ces études est jugée adéquate, bien que l'étude ENVISION porte sur un nombre limité de patients. Les caractéristiques de base des patients de chaque groupe se ressemblent, mais les sujets diffèrent entre eux au regard de la gravité de la maladie, qui peut être légère ou modérée, selon la valeur de VEMS prédite. Cependant, les résultats d'analyses de sous-groupes, prévues au protocole, indiquent que le VEMS de départ n'a pas d'influence sur la réponse au traitement. Selon les experts consultés, une augmentation du VEMS de 200 ml représente une amélioration cliniquement significative. Quant à l'augmentation de 367 ml observée dans l'étude STRIVE, elle est jugée de grande ampleur. Il est décevant de constater que ces effets positifs ne semblent pas se refléter de façon aussi importante sur la qualité de vie puisque les résultats obtenus au CFQ-R, bien que cliniquement significatifs, sont assez modestes. D'ailleurs, dans l'étude ENVISION, l'analyse des résultats obtenus pour ce paramètre avec le questionnaire des enfants n'a pas démontré d'amélioration statistiquement significative, alors que ce fut le cas avec le questionnaire des parents. Soulignons que ces études ne permettent pas d'évaluer l'effet d'un traitement avec l'ivacaftor sur la progression de la maladie, le recours aux greffes pulmonaires, la possibilité d'interrompre certains traitements ou la mortalité. Néanmoins, l'amélioration du VEMS, l'augmentation du poids et la réduction du nombre d'exacerbations pourraient être des facteurs prédictifs de survie en fibrose kystique (Liou 2001).

L'étude PERSIST est une étude de suivi ouverte qui regroupe les participants des études STRIVE et ENVISION. Elle a pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme de l'ivacaftor. Cette étude n'est pas terminée, mais l'INESSS a consulté un rapport intérimaire faisant état des résultats obtenus après une période de suivi totale de 96 semaines, pour les patients de l'étude STRIVE, et de 72 semaines pour ceux de l'étude ENVISION. Tous les patients ont reçu l'ivacaftor en plus de leurs traitements habituels. D'une part, les résultats démontrent que l'ivacaftor est bien toléré et que les bénéfices obtenus au cours des études initiales persistent durant la période de suivi. D'autre part, les patients ayant commencé le traitement avec l'ivacaftor pendant la phase ouverte obtiennent aussi des bénéfices. Ainsi, les patients provenant du groupe placebo de l'étude STRIVE obtiennent une réponse semblable à celle obtenue par les patients traités depuis plus longtemps. Cependant, il en est autrement pour les patients du groupe placebo issus de l'étude ENVISION, car l'effet de l'ivacaftor apparaît plus tardivement et est de moindre ampleur que celui observé chez ceux qui l'ont reçu depuis 72 semaines. Ce constat s'explique peut-être en partie par le fait que les patients de l'étude ENVISION, en plus d'être peu nombreux, étaient, au départ, moins malades que les patients de l'étude STRIVE.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 résultats d'études cliniques contrôlées avec un placebo démontrent que l'ivacaftor, à une dose de 150 mg toutes les 12 heures, procure une augmentation cliniquement significative du VEMS, un indicateur de la fonction respiratoire. Son utilisation est aussi associée à une prise de poids, à une amélioration de la fonction de la protéine CFTR et à une diminution du nombre d'exacerbations pulmonaires. Ces bénéfices persistent jusqu'à 96 semaines de traitement et s'accompagnent d'une modeste amélioration de la qualité de vie. Ainsi, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de l'ivacaftor pour le traitement des patients atteints de fibrose kystique et porteurs de la mutation G551D.

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

Le coût mensuel du traitement avec l'ivacaftor, administré à raison de 150 mg toutes les 12 heures, est de 25 200 $. L'ivacaftor s'ajoute aux traitements usuels de la fibrose kystique.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'ivacaftor en association avec les traitements standards comparativement aux traitements standards seuls, pour le traitement de la fibrose kystique chez les patients âgés de 6 ans ou plus porteurs de la mutation G551D du gène CFTR. Puisque le bénéfice de survie pouvant résulter de l'usage de l'ivacaftor reste à démontrer cliniquement, l'analyse repose sur l'hypothèse qu'une réduction des facteurs de risque pourrait permettre de diminuer le risque de mortalité, ce qui se traduirait par une augmentation de l'espérance de vie. Il a été supposé que l'ivacaftor aurait des répercussions positives sur trois des facteurs de risque identifiés : l'amélioration du VEMS, l'augmentation du poids ainsi que la diminution du nombre d'exacerbations. Dans le scénario de base, l'hypothèse principale suppose que les personnes qui reçoivent l'ivacaftor présentent une [redacted] de leur VEMS suivie d'une [redacted] de celui-ci à un taux [redacted] à celui des personnes en bonne santé. Le modèle se caractérise par :

- l'estimation de la survie à partir des courbes de survie historiques de la maladie ainsi que sur la base des résultats d'une étude (Liou 2001) qui a démontré une relation possible entre la réduction de trois facteurs de risque (l'amélioration du VEMS, l'augmentation du poids ainsi que la diminution du nombre d'exacerbations) et la diminution du risque de décès;
- un horizon temporel à vie (jusqu'à 80 ans);
- des données d'efficacité de l'ivacaftor provenant des études principales (Ramsey 2011, Davies 2013). Les autres hypothèses relatives à la survie des patients atteints de fibrose kystique non traités par l'ivacaftor reposent sur les courbes de survie historiques canadiennes des patients (*Canadian CF Patient Registry Report*);
- des valeurs d'utilité provenant des études principales et estimées selon le degré d'atteinte de la maladie mesuré par le VEMS (normal, léger, modéré, grave);
- une perspective sociétale, dans laquelle sont considérés les coûts directs en soins de santé et en médicaments ainsi que les coûts indirects. Les données proviennent principalement de deux études canadiennes ayant permis de documenter les coûts de traitement de la maladie (Guerrière 2006, Johnson 1999). Le coût de traitement avec l'ivacaftor est considéré dans son entièreté jusqu'à l'expiration de son brevet en 2026; par la suite, le coût supposé pour les versions génériques est de 10 % de celui de la version originale.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 de l'ivacaftor en ajout aux traitements standards comparativement aux traitements standards seuls pour le traitement de la fibrose kystique chez les patients porteurs de la mutation G551D du gène CFTR

Fabricant			
	Année de vie différentielle moyenne par patient	**QALY différentiel moyen par patient**	**Coût différentiel total moyen par patient[a]**
Ivacaftor c. traitements standards	[redacted]	[redacted]	[redacted] $
Ratio coût-efficacité différentiel	[redacted] $/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	[redacted] $/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées[b]	Entre [redacted] $/QALY gagné et [redacted] $/QALY gagné		
Probabilistes	n.d.		
INESSS			
Ratio coût-efficacité différentiel[c]	>2 M $/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	>2 M $/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées[d]	>1,2 M $/QALY gagné		
Probabilistes	n.d.		

a Selon la perspective sociétale sur un horizon temporel à vie
b Selon des scénarios dans lesquels les bénéfices associés à l'ivacaftor permettraient un gain en survie de [redacted] ans ou de [redacted] ans respectivement
c Selon le scénario dans lequel les bénéfices associés à l'ivacaftor permettraient un gain en survie d'au plus 2,2 ans
d Selon des scénarios dans lesquels les bénéfices associés à l'ivacaftor permettraient un gain en survie d'au plus 4,6 ans
n.d. Non disponible

Le rapport de l'étude présentée est sommaire et ne contient pas toutes les informations qui lui permettraient de satisfaire aux lignes directrices canadiennes pour l'évaluation économique des produits pharmaceutiques. Toutefois, les méthodes utilisées pour l'estimation des données de survie sont adéquates. Par contre, le modèle repose sur des hypothèses peu appuyées puisqu'aucune étude clinique n'a démontré les bénéfices sur la survie que pourrait procurer l'ivacaftor.

Par ailleurs, l'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés du modèle pharmacoéconomique susceptibles d'affecter l'estimation des ratios et la validité ou l'interprétation des résultats, notamment :

- les données de survie générées à partir de l'effet positif démontré par l'ivacaftor sur le VEMS, le poids et le risque d'exacerbation pulmonaire, en plus du gain en survie qui en découle;
- les valeurs d'utilité considérées;
- l'effet des différents facteurs prédictifs de la diminution du risque de mortalité;
- la validité externe de l'étude de Liou, qui permet d'évaluer la relation entre les facteurs de risque et la mortalité;
- la prise en compte d'un coût inférieur pour les éventuelles versions génériques du médicament à la suite de l'expiration de son brevet.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 modèle est sensible au gain de survie moyen obtenu avec l'ivacaftor. En effet, le ratio coût-utilité différentiel estimé par le fabricant varie entre [redacted] $/QALY gagné et [redacted] $/QALY gagné lorsque le gain de survie (en valeur actualisée) varie entre [redacted] années et [redacted] années, respectivement. En fait, ces valeurs actualisées proviennent du modèle au long cours d'estimation de la survie élaboré à partir des hypothèses du fabricant et décrit précédemment. Il en résulte que les bénéfices attribués au médicament pourraient lui permettre, dans le scénario de base avant actualisation, de prolonger la survie de plus de [redacted] ans. Aucune donnée clinique ne permet de valider cette hypothèse. L'effet du médicament sur la survie, par extrapolation des bénéfices sur les facteurs de risque qui seraient maintenus à long terme, ainsi que la durée réelle moyenne du gain en survie qui en découlerait le cas échéant, sont des sources d'incertitude importantes dans ce modèle. Si les bénéfices, en années de survie gagnées grâce à l'ivacaftor, sont inférieurs à ceux modélisés, le ratio augmente significativement.

Les valeurs d'utilité retenues sont jugées surestimées. En effet, bien qu'elles proviennent des données des principales études, elles se rapprochent toutes des valeurs correspondant à un état en parfaite santé, et ce, peu importe la catégorie du VEMS. Une série de valeurs d'utilité inférieures, dérivées d'une étude menée au Royaume-Uni (Gee 2002) et jugées plus représentatives de la qualité de vie des patients ciblés, a été incorporée dans le modèle. Il en résulte que le ratio coût-utilité différentiel augmente de façon significative.

Les trois facteurs de risque retenus comme ayant un effet sur la mortalité sont pris en compte de façon indépendante. Toutefois, l'amélioration du VEMS pourrait être associée à un gain de poids et à une diminution du nombre d'exacerbations. Ainsi, l'effet de ces trois facteurs pourrait ne pas être totalement indépendant. Des analyses de sensibilité dans lesquelles n'ont été considérés que les bénéfices associés à l'un ou l'autre de ces facteurs démontrent que le ratio pourrait augmenter significativement. Soulignons que l'étude de Liou, sur laquelle repose certaines des hypothèses relatives à l'estimation de la survie dans ce modèle, a été menée dans un contexte de soins différent et sur des données colligées entre les années 1986 et 1998. À cette époque, les traitements standards disponibles de la maladie n'étaient pas aussi efficaces que ceux maintenant utilisés, notamment la tobramycine et la dornase alfa, qui ont contribué à l'augmentation de l'espérance de vie des patients. La validité externe de cette étude constitue une limite dans l'appréciation des résultats de l'analyse pharmacoéconomique.

Il est inusité de considérer le coût des versions génériques à la suite de l'expiration du brevet, d'autant plus qu'il est estimé à 10 % de celui de la version originale. Cela contribue à une sous-estimation significative du coût total en médicament. En intégrant le coût de la version originale pour l'ensemble de l'horizon temporel considéré, le ratio coût-utilité augmente significativement.

En conclusion, lorsque l'on considère l'ensemble des éléments présentés, notamment l'incertitude concernant l'effet de l'ivacaftor sur la survie des patients, le ratio coût-utilité est estimé à plus de 2 M$/QALY gagné. Malgré des bénéfices cliniques substantiels et le fait que l'ivacaftor représente une avancée majeure dans le traitement de la fibrose kystique, le coût extrêmement élevé exigé par le fabricant ne peut être justifié. Ainsi, l'INESSS est d'avis que le médicament ne constitue pas une option de traitement efficiente et qu'il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

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

La fibrose kystique est une maladie héréditaire grave, chronique et évolutive résultant d'une anomalie de la protéine transmembranaire CFTR. Cette protéine est présente dans plusieurs organes et sa dysfonction entraîne des perturbations pancréatiques, du circuit gastro-intestinal, des sinus et peut être une cause d'infertilité chez les hommes. Cependant, ce sont surtout les atteintes pulmonaires qui diminuent l'espérance de vie des personnes atteintes. En restaurant l'activité de la protéine CFTR dans plusieurs organes, l'ivacaftor pourrait procurer d'autres bénéfices que ceux mesurés dans les études analysées, puisque celles-ci évaluaient principalement la fonction respiratoire. L'amélioration de certains paramètres intermédiaires, notamment l'augmentation du poids corporel observée chez les sujets recevant l'ivacaftor, pourrait bien être l'indicateur d'améliorations fonctionnelles intestinales et pancréatiques. Alors que les thérapies usuelles n'agissent que sur une atteinte spécifique, le plus souvent la fonction respiratoire, l'ivacaftor est le premier médicament à agir directement sur la protéine défectueuse à l'origine des symptômes de la maladie.

La prévalence des diverses mutations causant la fibrose kystique, tout comme la maladie elle-même, présente des disparités régionales. La mutation G551D, surtout observée dans les régions à forte ascendance irlandaise, touche près de 3 % des Canadiens atteints de fibrose kystique. Environ 10 Québécois seraient porteurs de cette mutation et pourraient bénéficier d'un traitement avec l'ivacaftor. Selon le fabricant, le petit nombre de patients admissibles au traitement et les importants coûts de développement d'agents novateurs justifieraient son prix d'acquisition élevé. Cependant, des travaux sont en cours afin de déterminer si l'ivacaftor, seul ou en association à d'autres molécules, pourrait restaurer la fonction de la protéine CFTR chez des patients atteints de fibrose kystique porteurs d'autres mutations, incluant la F508del (Flume 2012, Boyle 2012). Il s'agit de la mutation la plus fréquemment observée à travers le monde et environ 85 % des Québécois atteints de fibrose kystique en sont porteurs. Ainsi, les justifications du fabricant ne sont pas convaincantes et ne seraient valables qu'à condition que la molécule n'ait pas de potentiel accru de commercialisation.

Les études cliniques analysées ne permettent pas d'évaluer l'effet d'un traitement avec l'ivacaftor sur la progression de la maladie, le recours aux greffes pulmonaires, la possibilité d'interrompre certains traitements ou la mortalité. Cependant, l'effet positif de l'ivacaftor sur des facteurs prédictifs de la mortalité, soit le VEMS, le poids et le nombre d'exacerbations pulmonaires, portent à croire que son usage pourrait améliorer l'espérance de vie de certains patients. L'amélioration de ces paramètres indique que l'ivacaftor pourrait également avoir des répercussions positives sur le système de santé. Ainsi, l'augmentation de la fonction pulmonaire pourrait amener une réévaluation des avantages de poursuivre les traitements médicamenteux habituels. De plus, la diminution du nombre d'exacerbations pulmonaires se traduit en une réduction du risque d'exacerbations requérant une hospitalisation ou un recours aux antibiotiques par voie intraveineuse. Cependant, les bénéfices mesurés grâce au CFQ-R, un questionnaire de qualité de vie validé et adapté à la population à l'étude, témoignent d'une amélioration modeste. Ces résultats ne correspondent pas aux nombreux témoignages de patients ou de groupes qui ont été adressés à l'INESSS. Une incertitude importante persiste donc quant à l'effet de l'ivacaftor sur la qualité de vie telle que perçue par les patients. Néanmoins, il appert que le médicament est bien toléré et qu'il n'altère pas négativement leur

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

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

Les données d'efficacité soumises, les bénéfices observés et rapportés ainsi que ceux qui sont escomptés ne sauraient cependant justifier une recommandation positive de remboursement de l'ivacaftor au prix exigé par le fabriquant. Dans le rapport *Nouveaux mécanismes permettant l'accès à des médicaments à caractère jugé prometteur en oncologie : Innovation, accès, responsabilité, partage des risques et pérennité* (INESSS 2012), l'INESSS affirme que de nouveaux mécanismes d'accès aux médicaments à caractère jugé prometteur prescrits dans le contexte des maladies avec un profil de comorbidité et de mortalité équivalent devraient être mis en place, eu égard aux coûts. L'objectif serait de prendre en compte l'ensemble des considérations éthiques décrites précédemment tout en assurant, dans le respect des intérêts de chacun, un accès équitable et raisonnable aux médicaments. Cependant, dans le contexte actuel et après avoir soigneusement pris en compte chacun des aspects prévus à la loi, l'INESSS estime ne pouvoir formuler de recommandation favorable concernant l'ivacaftor. Il juge que le fabricant a la responsabilité de fournir des données économiques de nature à convaincre de la justesse du prix exigé et du rapport entre le coût et l'efficacité du médicament, d'autant plus qu'en consultant les décisions prises par d'autres juridictions, on constate que certaines ont bénéficié d'ententes confidentielles.

En conclusion, l'INESSS a examiné plusieurs considérations éthiques et est sensible à la situation des patients. Cependant, dans un souci constant d'assurer la pérennité du régime général d'assurance médicaments, et même après avoir tenu compte de la gravité de la maladie et de la rareté de la population actuellement ciblée, il juge que le prix de l'ivacaftor, tel que soumis par le fabricant, est excessif. Recommander l'inscription de Kalydeco[MC] à ce prix exigerait de soustraire ce médicament à la cohérence globale du système d'évaluation des médicaments au Québec.

RECOMMANDATION

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

- Les résultats d'études cliniques contrôlées avec un placebo démontrent que l'ivacaftor procure une augmentation cliniquement significative du VEMS, un indicateur de la fonction respiratoire. Son utilisation est aussi associée à une prise de poids, à une amélioration de la fonction de la protéine CFTR et à une réduction du nombre d'exacerbations pulmonaires.
- Les bénéfices observés persistent jusqu'à 96 semaines de traitement.
- Cependant, ces effets positifs s'accompagnent d'une modeste amélioration de la qualité de vie.
- Le coût mensuel du traitement avec l'ivacaftor, administré à raison de 150 mg toutes les 12 heures, est de 25 200 $. L'ivacaftor s'ajoute aux traitements usuels de la fibrose kystique.
- Le ratio coût-utilité différentiel de l'ivacaftor est estimé à plus de 2 M$/QALY gagné. Il pourrait être beaucoup plus élevé si on considérait de façon conservatrice des bénéfices inférieurs à ceux modélisés, en termes de durée de survie.

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

- Malgré des bénéfices cliniques substantiels et le fait que l'ivacaftor représente une avancée majeure dans le traitement de la fibrose kystique, le coût extrêmement élevé imposé par le fabricant ne peut être justifié.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, et coll.** Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. N Engl J Med 2010;363:1991-2003.
- **Boyle MP, Bell S, Konstan, M, et coll.** The Investigational CFTR Corrector, VX-809, Co-administered with the Oral Potentiator Ivacaftor Improved CFTR and Lung Function in F508del Homozygous Patients: Phase 2 Study Results. North American Cystic Fibrosis Conference, Orlando, USA, 2012.
- **Cystic Fibrosis Canada.** Canadian Cystic Fibrosis Patient Data Registry Report 2010. 2012. [En ligne. Page consultée le 28 mars 2013] http://www.cysticfibrosis.ca/assets/files/pdf/cpdr_reporte.pdf.
- **Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, et coll.** Efficacy and Safety of Ivacaftor in Patients Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis with a G551D Mutation. Am J Respir Crit Care Med. [En ligne. Page publiée le 4 avril 2013] DOI : 10.1164/rccm.201301-0153OC.
- **Durmowicz AG, Witzmann KA, Rosebraugh CJ, et coll**. Change in sweat chloride as a clinical end point in cystic fibrosis clinical trials: the ivacaftor experience. Chest 2013;143(1):14–8.
- **Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, et coll.** Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. Chest 2012;142(3):718-24.
- **Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, et coll.** Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1994;331:637-42.
- **Gee L, Abbott J, Conway SP, et coll.** Validation of the SF-36 for the assessment of quality of life in adolescents and adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2002 Sep;1(3):137-45.
- **Guerriere DN, Tullis E, Ungar WJ, et coll.** Economic burden of ambulatory and home-based care for adults with cystic fibrosis. Treatments in Respiratory Medicine 2006;5:351-9.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Nouveaux mécanismes permettant l'accès à des médicaments à caractère jugé prometteur en oncologie : Innovation, accès, responsabilité, partage des risques et pérennité. Rapport du Comité d'évaluation des innovations – volet cancer en fin de vie. Montréal, Qc : INESSS ; 2012. 71 p.
- **Johnson JA, Connolly MA, Jacobs P, et coll.** Cost of care for individuals with cystic fibrosis: a regression approach to determining the impact of recombinant human DNase. Pharmacotherapy 1999;19(10):1159-66.
- **Liou TG, Adler FR, FitzSimmons SC, et coll.** Predictive 5-Year Survivorship Model of Cystic Fibrosis. Am J Epidemiol. 2001;153:345–52.
- **McKone EF, Li H, Rodriguez S, et coll.** Long-Term Safety and Efficacy of Ivacaftor in Patients With Cystic Fibrosis Who Have the G551D-CFTR Mutation. North American Cystic Fibrosis Conference, Orlando, USA, 2012.
- **Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et coll.** A CFTR Potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. N Engl J Med 2011;365:3663-72.

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).

OXYNEO[MC] – Traitement de la douleur

JUIN 2013

Marque de commerce : OxyNEO
Dénomination commune : Oxycodone
Fabricant : Purdue
Forme : Comprimé longue action
Teneurs : 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg et 80 mg

Modification d'une indication reconnue – Médicament d'exception – Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

OxyNEO[MC] est un comprimé à libération contrôlée contenant de l'oxycodone, un agoniste des récepteurs µ-opioïdes. La matrice durcie associée à ses propriétés hydrogélifiantes a été conçue dans le but de réduire l'utilisation abusive d'oxycodone par inhalation ou par voie intraveineuse. OxyNEO[MC] est indiqué « pour le soulagement de la douleur modérée à intense nécessitant l'emploi continu d'une préparation analgésique opiacée pendant au moins plusieurs jours ». La première formulation à libération contrôlée d'oxycodone, OxyContin[MC], ne figurera plus aux listes de médicaments à partir du 3 juin 2013 à la suite de son retrait du marché par le fabricant. D'autres analgésiques opioïdes utilisés aux mêmes fins sont inscrits aux listes, incluant les formes orales à libération contrôlée d'oxycodone (versions génériques), d'hydromorphone (Hydromorph Contin[MC]) et de morphine (MS-Contin[MC] et versions génériques, M-Eslon[MC] et Kadian[MC]) ainsi que le timbre transdermique de fentanyl (versions génériques).

Il s'agit d'une réévaluation d'OxyNEO[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Le fabricant demande la modification de l'indication reconnue actuellement pour le paiement afin qu'elle inclut les patients qui ont fait l'essai d'un seul opiacé et les patients atteints de cancer en soins palliatifs qui n'auraient pas fait l'essai d'un autre opioïde. De plus, le fabricant demande que l'oxycodone à libération contrôlée soit inscrite parmi les médicaments de l'annexe VII des renseignements généraux de la *Liste de médicaments* afin d'être exemptée de l'application de la méthode du prix le plus bas.

BREF HISTORIQUE

Juin 2012 — Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
L'indication reconnue est la suivante :

- lorsque deux autres opiacés sont non tolérés, contre-indiqués ou inefficaces.

> Toutefois, l'oxycodone à longue action est couverte par le régime général d'assurance médicaments pour les personnes assurées ayant utilisé ce médicament du 1er mars 2012 au 15 juillet 2012.

Octobre 2012 — Transfert à la section régulière des listes de médicaments – Avis de refus

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de l'oxycodone à libération contrôlée a été reconnue par le passé. En juin 2012, selon les exigences règlementaires de Santé Canada, les formulations à libération contrôlée d'oxycodone, OxyContin[MC] et OxyNEO[MC], ont été jugées bioéquivalentes.

Dans les présents travaux, aucune donnée d'efficacité et d'innocuité n'a été soumise pour soutenir la demande de modification de l'indication reconnue, dans le but de réduire le nombre d'essais préalables d'opioïdes à un seul, chez les personnes qui nécessitent l'emploi continu d'une préparation analgésique opiacée afin de soulager leur douleur d'intensité modérée ou grave. Il en est de même pour la justification d'une utilisation particulière chez les patients atteints de cancer en soins palliatifs. De l'avis d'experts, les patients atteints de cancer ont souvent fait l'essai de plus d'un analgésique opiacé avant de commencer des soins palliatifs. Le critère actuel permet donc à ces patients d'avoir accès au traitement. En conséquence, du point de vue des aspects cliniques, les données sont insuffisantes pour justifier une modification de l'indication reconnue pour le remboursement. Par ailleurs, l'INESSS demeure préoccupé par les effets indésirables associés aux propriétés hydrogélifiantes de cette formulation comme mentionné dans la monographie du produit.

Interchangeabilité et application du prix le plus bas

Il est important de souligner que la *Liste de médicaments* est de nature administrative et n'a pas pour but d'établir, pour un médicament donné, son interchangeabilité avec d'autres produits qui y sont inscrits. Au Québec, c'est la Loi sur la pharmacie qui encadre la substitution des médicaments et la décision revient aux pharmaciens de procéder ou non à cette substitution.

Toutefois, l'INESSS peut, dans le cadre de l'objet du régime, pour certains motifs thérapeutiques ou autres, soustraire un produit à l'application de la méthode du prix le plus bas. Or, aucune donnée ne permet de conclure qu'OxyNEO[MC] possède les caractéristiques qui permettraient de le soustraire à l'application de cette méthode. En effet, il s'agit d'un comprimé à libération contrôlée contenant de l'oxycodone pour lequel Santé Canada a reconnu la bioéquivalence avec les comprimés d'OxyContin[MC], au même titre que les génériques inscrits aux listes depuis le 15 mars 2013. Aucune donnée clinique disponible ne suggère qu'OxyNEO[MC] présente un profil d'efficacité différent de celui des versions génériques d'oxycodone à libération contrôlée. Ainsi, l'INESSS ne peut recommander l'inscription d'OxyNEO[MC] parmi les médicaments de l'annexe VII des renseignements généraux de la *Liste de médicaments.*

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

Le coût mensuel de traitement avec OxyNEO[MC] varie de 53 $ à 253 $, pour une posologie quotidienne variant de 20 mg à 160 mg. Ce coût est supérieur à celui des versions génériques de l'oxycodone à libération contrôlée (28 $ à 137 $). Quant aux autres opioïdes à libération contrôlée, soit le fentanyl, l'hydromorphone et la morphine, leur coût mensuel varie de 11 $ à 223 $.

Aucune nouvelle donnée ne permet de modifier les conclusions pharmacoéconomiques émises antérieurement ainsi que l'indication reconnue, qui découle notamment de ces dernières. Ainsi, sur la base des doses analgésiques équivalentes à 100 mg de morphine, il ressort toujours de l'analyse de minimisation des coûts que le coût de traitement mensuel d'OxyNEO[MC] est supérieur à celui pondéré des opioïdes à libération contrôlée et supérieur à celui de chacun des

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

comparateurs pris séparément. L'INESSS maintien donc son avis qu'OxyNEO[MC] ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement de la 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)

L'oxycodone est un opioïde puissant présentant un potentiel de dépendance. Lorsqu'ils sont utilisés à des fins illicites, les comprimés sont consommés principalement par voie orale, mais sont aussi écrasés ou dissous pour être inhalés ou injectés afin de produire rapidement leur effet.

Dans les présents travaux, l'INESSS a considéré plusieurs études épidémiologiques post-commercialisation soumises par le fabricant et pour la plupart, non publiées, visant à évaluer l'effet de la nouvelle formulation sur le potentiel d'utilisation illicite. Parmi les études soumises, celle de Butler (2012) ainsi que celle de [redacted] (non publiée) ont été retenues.

L'étude de Butler a pour objectif de déterminer la prévalence des abus d'oxycodone à libération contrôlée à la suite de l'introduction de la nouvelle formulation (OxyNEO[MC]). Les données analysées ont été recueillies auprès de 140 496 personnes dans 357 centres américains faisant partie du réseau de surveillance NAVIPPRO (National Addictions Vigilance Intervention and Prevention Program) et ayant répondu à la version multimédia de l'*Addiction Severity Index* (ASI-MV), et ce, de juin 2009 à mars 2012 inclusivement. La comparaison porte sur les données colligées avant et après l'introduction de la nouvelle formulation d'oxycodone à libération contrôlée, tant pour l'oxycodone à libération contrôlée que pour deux comparateurs à libération contrôlée (morphine et oxymorphone). Les paramètres principaux d'évaluation portent sur la prévalence au cours des périodes à l'étude ainsi que sur la prévalence dans les 30 derniers jours ajustée au nombre d'ordonnances, quelle que soit la voie d'administration utilisée. L'analyse a porté, d'une part, sur les réponses de l'ensemble des sujets et, d'autre part, sur la sous-population ayant rapporté avoir abusé d'un opiacé sur ordonnance dans les 30 jours précédents. Les principaux résultats 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 Butler (2013)

PRÉVALENCE DES ABUS DANS LES 30 JOURS PRÉCÉDENTS ESTIMÉE PAR L'ASI-MV[a]	PRÉVALENCE DES ABUS (EN %)		VARIATION[d] (EN %)	VALEUR P
	AVANT OXYNEO[b]	APRÈS OXYNEO[c]		
POPULATION GLOBALE À L'ÉTUDE (n = 140 496)				
Oxycodone à libération contrôlée	4,06	2,41	-41	p < 0,0001
Voie orale	2,15	1,79	-17	p < 0,0001
Voie non orale	3,03	1,02	-66	p < 0,0001
Oxymorphone à libération contrôlée	0,32	1,11	+246	p < 0,0001
Morphine à libération contrôlée	0,92	0,95	+2	p = 0,6634
PERSONNES AYANT RAPPORTÉ L'ABUS D'UN OPIACÉ SUR ORDONNANCE DANS LES 30 JOURS PRÉCÉDENTS				
Oxycodone à libération contrôlée	23,69 (n = 2 894)	12,12 (n = 1 705)	-49	p < 0,0001
Voie orale	12,44	9,03	-27	p < 0,0001
Voie non orale	17,83	5,15	-71	p < 0,0001
Oxymorphone à libération contrôlée	1,87	5,54	+196	p < 0,0001
Morphine à libération contrôlée	5,37	4,70	-12	p = 0,0209

a *Addiction Severity Index – Multimedia version*
b Période précédant la mise en marché d'OxyNEO[MC], du 1er juin 2009 au 8 août 2010
c Période suivant la mise en marché d'OxyNEO[MC], du 9 août 2010 au 31 mars 2012
d Variation de la prévalence des abus estimée d'une période à l'autre

De plus, dans le sous-groupe des personnes ayant rapporté l'abus d'oxycodone à libération contrôlée, les proportions relatives d'abus de cette molécule sont passées de 54,5 % à 76,1 % par voie orale, de 52,7 % à 25,4 % par voie nasale (prisé) et de 35,7 % à 15,9 % par voie injectable. Par ailleurs, malgré l'arrivée de la nouvelle formulation, on constate que la prévalence d'abus d'oxycodone à libération contrôlée demeure plus de deux fois plus élevée que celle des deux comparateurs considérés, tant dans la cohorte globale de l'étude que chez les personnes ayant rapporté avoir abusé d'opiacés médicamenteux dans les 30 jours précédents.

Plusieurs biais d'observation ou limites viennent affecter les résultats de cette étude :

- Le choix de l'oxymorphone et de la morphine comme comparateurs rend difficile l'extrapolation et l'interprétation de ces données dans un contexte québécois étant donné que l'oxymorphone n'est pas commercialisée au Canada. D'après les experts consultés, l'hydromorphone et le fentanyl constitueraient des comparateurs plus appropriés en ce qui a trait à l'utilisation illicite dans un contexte québécois.
- La mesure de la fréquence des abus sur la base de déclarations volontaires est sujette à un biais de désirabilité sociale.
- L'introduction d'OxyNEO[MC] s'est faite de concert avec le retrait du marché d'Oxycontin[MC]. Les deux périodes comparées ne reflètent donc pas la même étape du cycle de vie des deux produits sur le marché; d'autant qu'avant l'introduction d'OxyNEO[MC], l'abus d'Oxycontin[MC] était bien établi.

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

Somme toute, la diminution relative des abus observée dans ces études laisse croire à un potentiel de réduction modéré des abus d'oxycodone à libération contrôlée. En valeur absolue, cette réduction est faible. Les données en ce qui a trait à l'imputabilité d'OxyNEO[MC] dans la réduction des abus d'oxycodone doivent donc être interprétées avec prudence. La documentation disponible est insuffisante pour conclure que les comprimés d'OxyNEO[MC] réduiraient les abus d'oxycodone à libération contrôlée de façon durable et significative. En effet, au moins une façon d'extraire l'oxycodone de la nouvelle formulation a malheureusement été développée et diffusée et d'autres procédés pourraient l'être avec le temps. De plus, les propriétés du nouveau comprimé soulèvent des préoccupations quant à la survenue d'événements indésirables chez les personnes qui en font un usage illicite. Par ailleurs, une réduction de la consommation illicite d'oxycodone à libération prolongée pourrait s'accompagner d'un transfert vers d'autres opiacés comme substances d'abus.

En conclusion, l'influence de l'utilisation d'OxyNEO[MC] sur la consommation illicite d'opioïdes et ainsi sa capacité à apporter un bénéfice sur certaines composantes du système de santé et de services sociaux au Québec est jugée très modeste.

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

Les éléments suivants ont permis à l'INESSS de formuler sa recommandation :

- La valeur thérapeutique d'OxyNEO[MC] a été reconnue lors d'une évaluation antérieure.
- Aucune nouvelle donnée n'est soumise concernant l'efficacité ou l'innocuité clinique du produit chez la population ciblée par l'indication de traitement.
- Sur la base d'une comparaison des doses équipotentes, le coût d'OxyNEO[MC] est plus élevé que celui pondéré de l'ensemble des opioïdes à libération contrôlée.
- L'influence de l'utilisation d'OxyNEO[MC] sur la consommation illicite d'opioïdes et ainsi sa capacité à apporter un bénéfice sur certaines composantes du système de santé et de services sociaux au Québec est jugée très modeste.
- Aucune des données évaluées ne justifie de modifier l'indication reconnue pour le remboursement, ni d'exempter l'oxycodone à libération contrôlée de l'application de la méthode du prix le plus bas.

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

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Butler SF, Cassidy TA, Chilcoat H, et coll**. Abuse Rates and Routes of Administration of Reformulated Extended-Release Oxycodone: Initial Findings From a sentinel Surveillance sample of Individuals Assessed for Substance Abuse Treatment. J Pain 2013: 14(4):351-8.

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).

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

JUIN 2013

Marque de commerce : Stribild
Dénomination commune : Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir disoproxil (fumarate de)
Fabricant : Gilead
Forme : Comprimé
Teneur : 150 mg - 150 mg - 200 mg - 300 mg

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Stribild[MC] est une association à doses fixes composée d'elvitegravir, de cobicistat, d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil. L'elvitegravir est un antirétroviral de la classe des inhibiteurs de l'intégrase du VIH-1 et le cobicistat est un inhibiteur sélectif des isoenzymes 3A4 et 3A5 du cytochrome P450 qui agit en tant qu'agent de potentialisation pharmacocinétique. Stribild[MC] est indiqué « comme traitement complet pour les patients adultes de 18 ans et plus, infectés par le VIH-1, et qui n'ont jamais reçu de traitement antirétroviral ». Actuellement, aux listes de médicaments, on trouve deux associations qui peuvent être utilisées en tant que traitement complet de l'infection par le VIH-1, soit l'association éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil (Atripla[MC]) et l'association emtricitabine/rilpivirine/ténofovir disoproxil (Complera[MC]). D'autres antirétroviraux tels que l'atazanavir (Reyataz[MC]), le darunavir (Prezista[MC]), l'éfavirenz (Sustiva[MC]), le lopinavir/ritonavir (Kaletra[MC]), le raltégravir (Isentress[MC]) et la rilpivirine (Edurant[MC]) peuvent également être administrés, en association avec un traitement de base optimisé, chez les personnes infectées par le VIH-1 qui n'ont jamais été traitées. On entend par traitement de base optimisé les associations lamivudine/zidovudine (Combivir[MC] et versions génériques), abacavir/lamivudine (Kivexa[MC]) ou emtricitabine/ténofovir disoproxil (Truvada[MC]). Il s'agit de la première évaluation de Stribild[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Octobre 2006	Ajout de l'association emtricitabine/ténofovir disoproxil (Truvada[MC]) aux listes de médicaments

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, deux études de phase III (Sax 2012, DeJesus 2012), complétées par des données supplémentaires sous la forme de deux abrégés (Zolopa 2012, Rockstroh 2012), sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Sax est un essai à répartition aléatoire, multicentrique, réalisé à double insu et à double placebo comparant l'efficacité et l'innocuité de Stribild[MC] à celles d'Atripla[MC] chez 700 adultes infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux. Ces patients présentent une charge virale d'au moins 5 000 copies/ml, une clairance de la créatinine d'au moins 70 ml/minute et une absence de résistance virale aux constituants d'Atripla[MC]. La répartition aléatoire est effectuée selon un ratio 1:1 et par stratification selon la charge virale

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

initiale des patients. Stribild[MC] est administré à raison d'un comprimé par jour avec un repas et Atripla[MC] à raison d'un comprimé au coucher et à jeun. L'objectif d'évaluation principal est l'atteinte, à 48 semaines, d'une charge virale inférieure à 50 copies/ml. Il est convenu que la non-infériorité est démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les groupes est supérieure à -12 %. La supériorité n'est pas évaluée. Les principaux résultats obtenus à 48 semaines, selon l'analyse en intention de traiter, sont les suivants :

- Une charge virale inférieure à 50 copies/ml est obtenue chez 88 % des sujets recevant Stribild[MC] comparativement à 84 % de ceux recevant Atripla[MC] (différence de 3,6 %; IC95 % : -1,6 % à 8,8 %).
- Une augmentation du décompte de lymphocytes CD4 de l'ordre de 239 cellules/µl avec Stribild[MC] et de 206 cellules/µl avec Atripla[MC] est observée, ce qui représente une différence de 33 cellules/µl (p = 0,009).
- Des abandons liés à des effets indésirables sont observés chez 4 % des sujets recevant Stribild[MC] comparativement à 5 % de ceux recevant Atripla[MC].

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et ceux-ci sont bien répartis entre les groupes. La non-infériorité de Stribild[MC] par rapport à Atripla[MC] est démontrée pour ce qui est de l'atteinte d'une charge virale inférieure à 50 copies/ml à 48 semaines. Les résultats de l'analyse *per protocole* ainsi que ceux de l'analyse selon le temps écoulé avant l'échec virologique confirment aussi la non-infériorité de Stribild[MC] pour cet objectif. Par ailleurs, les résultats d'analyses de sous-groupes montrent que l'efficacité virologique de Stribild[MC] est semblable à celle d'Atripla[MC] quelles que soient les caractéristiques de base des patients, notamment chez ceux ayant une charge virale initiale supérieure à 100 000 copies/ml. Le pourcentage d'apparition d'une résistance au traitement est semblable dans les deux groupes, mais les mutations qui sont apparues au cours du traitement avec Stribild[MC] et Atripla[MC] diffèrent. Celles-ci sont principalement associées aux classes thérapeutiques de leurs constituants respectifs.

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec Stribild[MC] sont la diarrhée et la nausée tandis qu'avec Atripla[MC], les troubles psychiatriques (rêves anormaux, insomnie, dépression) ou neurologiques (étourdissement) ainsi que les éruptions cutanées sont plus souvent observés. Une augmentation de la concentration médiane de créatinine sérique de l'ordre de 13 µmol/l avec Stribild[MC] et de 1 µmol/l avec Atripla[MC] est observée (p < 0,001). Cette augmentation pourrait être liée à la présence du cobicistat. Un suivi de la fonction rénale des patients est donc recommandé. Des abandons liés à des troubles rénaux sont observés chez cinq patients recevant Stribild[MC]. Par ailleurs, Stribild[MC] a un effet favorable sur le profil lipidique.

Une mise à jour de l'étude de Sax a été présentée au dernier *International Congress on Drug Therapy in HIV Infection* en 2012 (Zolopa). L'abrégé présente les résultats intérimaires après une période de suivi de 96 semaines. Il en ressort que :

- Une charge virale inférieure à 50 copies/ml est obtenue chez 84 % des sujets recevant Stribild[MC] comparativement à 82 % de ceux recevant Atripla[MC] (différence de 2,7 %; IC95 % : -2,9 % à 8,3 %).
- La nature des effets indésirables et la proportion de personnes en ayant présentés sont semblables à celles observées au cours des 48 premières semaines de 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).

Les résultats de cette analyse supplémentaire confirment l'efficacité et l'innocuité de Stribild[MC] à plus long terme.

L'étude de DeJesus compare l'efficacité et l'innocuité de Stribild[MC] à celles de l'atazanavir/ritonavir combiné à l'emtricitabine/ténofovir chez 708 adultes infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux. Dans cet essai, le devis méthodologique et l'objectif d'évaluation principal sont semblables à ceux de l'étude précédente. Les sujets inclus présentent une charge virale d'au moins 5 000 copies/ml, une clairance de la créatinine d'au moins 70 ml/minute et une absence de résistance virale à l'atazanavir, à l'emtricitabine et au ténofovir. Stribild[MC] ainsi que l'atazanavir/ritonavir combiné à l'emtricitabine/ténofovir sont administrés une fois par jour avec de la nourriture. Les principaux résultats à 48 semaines, selon l'analyse en intention de traiter, sont les suivants :

- Une charge virale inférieure à 50 copies/ml est obtenue chez 90 % des sujets recevant Stribild[MC] comparativement à 87 % de ceux recevant l'atazanavir/ritonavir combiné à l'emtricitabine/ténofovir (différence ajustée de 3 %; IC95 % : -1,9 % à 7,8 %).
- Des abandons liés à des effets indésirables sont observés chez 4 % des sujets recevant Stribild[MC] comparativement à 5 % de ceux recevant l'atazanavir/ritonavir combiné à l'emtricitabine/ténofovir.
- Des anomalies de grade 3 ou 4 aux tests de laboratoire sont observées chez 16 % des sujets recevant Stribild[MC] comparativement à 68 % de ceux recevant l'atazanavir/ritonavir combiné à l'emtricitabine/ténofovir. La différence la plus importante concerne la bilirubine.
- Une augmentation de la concentration médiane de créatinine sérique de l'ordre de 11 µmol/l avec Stribild[MC] et de 7 µmol/l avec l'atazanavir/ritonavir combiné à l'emtricitabine/ténofovir est observée.

Les résultats de cette étude, de bonne qualité méthodologique, démontrent la non-infériorité de Stribild[MC] par rapport à l'atazanavir/ritonavir combiné à l'emtricitabine/ténofovir pour l'objectif de traitement visé. Les analyses *per protocole* et celles menées selon le temps écoulé avant l'échec virologique confirment également la non-infériorité. Concernant les résultats d'efficacité obtenus en fonction de la charge virale initiale des patients, ils sont semblables dans les deux groupes. Quant au profil d'innocuité, Stribild[MC] entraîne des effets indésirables semblables à ceux de l'atazanavir/ritonavir combiné à l'emtricitabine/ténofovir. Toutefois, il occasionne moins d'ictère oculaire, d'hyperbilirubinémie et d'augmentation des triglycérides que l'atazanavir/ritonavir combiné à l'emtricitabine/ténofovir. Un cas de rhabdomyolyse est rapporté avec Stribild[MC].

Les données intérimaires de suivi à 96 semaines présentées au dernier *International Congress on Drug Therapy in HIV Infection* en 2012 (Rockstroh) montrent que :

- Une charge virale inférieure à 50 copies/ml est obtenue chez 83 % des sujets recevant Stribild[MC] comparativement à 82 % de ceux recevant l'atazanavir/ritonavir combiné à l'emtricitabine/ténofovir (différence de 1,1 %; IC95 % : -4,5 % à 6,7 %).
- La nature des effets indésirables et la proportion de personnes en ayant présentés sont semblables à celles observées au cours des 48 premières semaines de suivi.

Les résultats obtenus à 96 semaines viennent confirmer ceux observés à 48 semaines et ils montrent que l'efficacité du traitement avec Stribild[MC] est durable.

En conclusion, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de Stribild[MC] pour le traitement du VIH-1 chez les adultes n'ayant jamais été traités. Cela est basé sur les résultats obtenus 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).

48 semaines démontrant que l'usage de Stribild[MC] permet d'obtenir une réponse virologique (charge virale inférieure à 50 copies/ml) non inférieure à celle obtenue avec Atripla[MC] et avec l'atazanavir/ritonavir combiné à l'emtricitabine/ténofovir. Stribild[MC] est bien toléré; les troubles gastro-intestinaux sont les effets indésirables les plus fréquents. Par ailleurs, il entraîne moins d'éruptions cutanées, de troubles psychiatriques ou neurologiques qu'Atripla[MC] ainsi que moins d'hyperbilirubinémie et d'ictères oculaires que l'atazanavir/ritonavir combiné à l'emtricitabine/ténofovir.

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

Le coût de traitement mensuel avec Stribild[MC], à raison d'un comprimé par jour, est de 1 374 $. Ce coût est supérieur à celui d'Atripla[MC] (1 174 $) et de Complera[MC] (1 185 $), mais inférieur à celui du raltégravir (1 490 $), de l'atazanavir/ritonavir (1 500 $), du darunavir/ritonavir (1 438 $) et du lopinavir/ritonavir (1 444 $), combinés à l'emtricitabine/ténofovir. Ces coûts incluent les services professionnels du pharmacien.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée est présentée. Elle compare le coût du traitement avec Stribild[MC] à celui de diverses thérapies antirétrovirales administrées chez des patients infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais été traités. Celles-ci correspondent à Atripla[MC] ainsi qu'à l'atazanavir/ritonavir, au darunavir/ritonavir et au raltégravir, combinés à l'emtricitabine/ténofovir. Cette étude repose sur l'hypothèse que l'efficacité virologique de Stribild[MC] est semblable à celle de ses comparateurs. Cette analyse se caractérise par les éléments suivants :

- un horizon temporel de deux ans;
- des données d'efficacité et d'innocuité provenant d'une comparaison indirecte non publiée;
- une perspective de la RAMQ dans laquelle les coûts en médicaments, en services professionnels du pharmacien et en marge bénéficiaire du grossiste sont considérés.

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

Analyse de minimisation des coûts comparant Stribild[MC] aux différentes thérapies antirétrovirales utilisées en première intention de traitement du VIH-1

	Fabricant[a]	INESSS[b]
Dénomination commune Nom commercial	**Coût de traitement (deux ans)**	**Coût de traitement mensuel**
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir disoproxil Stribild[MC]	[redacted]	1 374 $
Éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil Atripla[MC]	[redacted]	1 174 $
Emtricitabine/rilpivirine/ténofovir disoproxil Complera[MC]	[redacted]	1 185 $
Rilpivirine + emtricitabine/ténofovir disoproxil Edurant[MC] + Truvada[MC]	[redacted]	1 214 $
Raltégravir + emtricitabine/ténofovir disoproxil Isentress[MC] + Truvada[MC]	[redacted]	1 490 $
Atazanavir + ritonavir + emtricitabine/ténofovir disoproxil Reyataz[MC] + Norvir[MC] + Truvada[MC]	[redacted]	1 500 $
Darunavir + ritonavir + emtricitabine/ténofovir disoproxil Prezista[MC] (800 mg) + Norvir[MC] + Truvada[MC]	[redacted]	1 438 $
Lopinavir/ritonavir + emtricitabine/ténofovir disoproxil Kaletra[MC] + Truvada[MC]	[redacted]	1 444 $
Pondéré	[redacted]	1 329 $[d]

a Estimation qui inclut la marge bénéficiaire du grossiste de [redacted] % et un coût de services professionnels du pharmacien de [redacted] $

b Estimation qui exclut la marge bénéficiaire du grossiste et inclut un coût moyen de services professionnels du pharmacien de 8,35 $. Le coût est établi selon le prix de la *Liste de médicaments* d'avril 2013 ou selon le prix soumis par le fabricant.

c Les parts de marché de [redacted] ainsi que celles de [redacted], ont été fixées à [redacted].

d Les parts de marché de chacune des thérapies antirétrovirales considérées dans le calcul reposent sur les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1er décembre 2011 au 30 novembre 2012. Parmi ces traitements, on compte Atripla[MC] et Complera[MC] ainsi que l'éfavirenz, l'atazanavir/ritonavir, le darunavir/ritonavir (800 mg), le lopinavir/ritonavir et le raltégravir, combinés à l'emtricitabine/ténofovir.

n.d. Non disponible

L'INESSS reconnaît que l'efficacité virologique de Stribild[MC] est non inférieure à celle d'Atripla[MC] et de l'atazanavir/ritonavir combiné à l'emtricitabine/ténofovir (Sax, DeJesus). De plus, sur la base de comparaisons indirectes qui comportent certaines limites, il croit que son efficacité apparaît semblable à celle des principales thérapies antirétrovirales utilisées en première intention, qui contiennent de l'emtricitabine/ténofovir. L'analyse de minimisation des coûts est donc considérée comme adéquate. De plus, les comparateurs retenus sont jugés pertinents.

Dans cette analyse, le coût de traitement avec Stribild[MC] a été comparé au coût moyen pondéré des principales thérapies antirétrovirales utilisées en première intention et inscrites sur les listes de médicaments. Notons que les parts de marché de chacune des [redacted] options considérées par le fabricant ont été fixées à [redacted], ce qui ne reflète pas l'usage observé dans les données de facturation de la RAMQ. En effet, entre le 1er décembre 2011 et le 30 novembre 2012, chez une population n'ayant pas pris d'antirétroviraux depuis un an et qui commence un traitement contenant de l'emtricitabine/ténofovir au cours de cette période, les parts de marché d'Atripla[MC] et du raltégravir étaient, respectivement, de 42 % et de 19 %. Le darunavir/ritonavir (800 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).

l'atazanavir/ritonavir, le lopinavir/ritonavir et Complera[MC] se partageaient le reste du marché. En considérant ces données d'utilisation réelle, le coût moyen pondéré mensuel des thérapies antirétrovirales utilisées en première intention, qui contiennent de l'emtricitabine/ténofovir, est évalué à 1 329 $. Il est inférieur au coût de traitement mensuel avec Stribild[MC], qui est de 1 374 $. Ainsi, l'INESSS est d'avis que Stribild[MC] ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Le succès d'une thérapie antirétrovirale repose notamment sur une bonne adhésion au traitement. Ainsi, l'option de première intention en un seul comprimé par jour vient simplifier le traitement et peut favoriser cet aspect.

Comme Stribild[MC] entraîne moins d'effets indésirables de type psychiatrique, cette option de traitement additionnelle est utile chez les personnes infectées par le VIH-1 et qui ont des antécédents de troubles psychiatriques. De plus, il pourrait alléger les soins médicaux requis comparativement à ceux nécessaires chez les patients recevant Atripla[MC], connu pour ses effets indésirables sur le système nerveux central.

En somme, l'usage de Stribild[MC] entraîne certains avantages sur la prise en charge des patients infectés par le VIH. Toutefois, ces aspects ne permettent pas de justifier le fait que le coût de traitement avec Stribild[MC] est supérieur au coût moyen pondéré des thérapies antirétrovirales utilisées en première intention, qui contiennent de l'emtricitabine/ténofovir.

RECOMMANDATION

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

- La non-infériorité de Stribild[MC] par rapport à Atripla[MC] et à l'atazanavir/ritonavir combiné à l'emtricitabine/ténofovir est démontrée quant à l'obtention d'une charge virale inférieure à 50 copies/ml à la semaine 48 chez les adultes infectés par le VIH-1 et qui n'ont jamais été traités.
- Sur la base de comparaisons indirectes qui comportent certaines limites, l'efficacité virologique de Stribild[MC] apparaît semblable à celle des principaux traitements de première intention du VIH-1contenant de l'emtricitabine/ténofovir .
- Le coût de traitement avec Stribild[MC] est supérieur au coût moyen pondéré des thérapies antirétrovirales utilisées en première intention, qui contiennent de l'emtricitabine/ténofovir.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, et coll.** Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2012;379(9835):2429-38.
- **Rockstroh J, Dejesus E, Henry K, et coll.** Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF (Quad) has durable efficacy and differentiated safety compared to atazanavir boosted by ritonavir plus

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

emtricitabine/tenofovir DF at week 96 in treatment-naïve HIV-1-infected patients. J Int AIDS Soc. 2012;15(6):18220. Abstract #O424b.
- **Sax PE, DeJesus E, Mills A, et coll.** Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. Lancet 2012;379(9835):2439-48.
- **Zolopa A, Gallant J, Cohen C, et coll.** Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF (Quad) has durable efficacy and differentiated safety compared to efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF at week 96 in treatment-naïve HIV-1-infected patients. J Int AIDS Soc. 2012;15(6):18219. Abstract #O424a.

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).

VICTOZA[MC] – Diabète de type 2

JUIN 2013

Marque de commerce : Victoza
Dénomination commune : Liraglutide
Fabricant : N.Nordisk
Forme : Solution injectable sous-cutanée
Teneur : 6 mg/ml (3 ml)

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le liraglutide est un analogue du GLP-1 (glucagon-like peptide-1) humain. Il mime l'action des incrétines, hormones qui stimulent la sécrétion d'insuline en présence d'une glycémie élevée. Il est indiqué « pour administration uniquotidienne dans le traitement des adultes diabétiques de type 2 afin d'améliorer le contrôle glycémique en association avec :

- la metformine, quand un régime alimentaire et l'exercice plus la dose maximale tolérée de metformine n'ont pas contrôlé adéquatement la glycémie;
- la metformine et une sulfonylurée, quand un régime alimentaire et l'exercice plus une bithérapie avec la metformine et une sulfonylurée n'ont pas contrôlé adéquatement la glycémie ».

Plusieurs médicaments sont inscrits sur les listes de médicaments pour le traitement du diabète de type 2. Il s'agit de la troisième évaluation de Victoza[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Le fabricant propose que l'usage du liraglutide soit réservé à la population cible des diabétiques [redacted].

BREF HISTORIQUE

Février 2011 et février 2012 Avis de refus

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du liraglutide, en association avec la metformine, avec ou sans l'ajout d'une sulfonylurée, a été reconnue pour le traitement du diabète de type 2 lors des précédentes évaluations. Son efficacité en bithérapie est appuyée par les résultats des essais LEAD-2 (Nauck 2009) et de Pratley (2010). Ces études comparatives, d'une durée de 26 semaines, démontrent que l'association liraglutide/metformine permet d'améliorer le contrôle glycémique. L'efficacité de cette association est non inférieure à celle de l'association glimépiride/metformine (Nauck) et supérieure à celle de l'association sitagliptine/metformine (Pratley 2010). Une prolongation de cette dernière étude démontre que l'effet hypoglycémiant du liraglutide persiste jusqu'à 52 semaines et qu'il s'accompagne d'une perte de poids (Pratley 2011).

L'efficacité du liraglutide en trithérapie, soit en association avec la metformine et en présence d'une sulfonylurée, est étayée par les résultats de l'étude LEAD-5 (Russell-Jones 2009) 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).

d'une analyse [redacted]. L'étude de Russell-Jones démontre que l'association à base de liraglutide 1,8 mg procure une réduction de l'hémoglobine glyquée ($HbA1_c$) non inférieure à celle obtenue avec une association à base d'insuline glargine. Les résultats de l'analyse non publiée permettent de croire [redacted]. Finalement, les résultats de l'étude LEAD-6 (Buse 2009) confirment que l'usage du liraglutide est associé à une perte de poids significative sur le plan statistique, et ce, même en présence d'une sulfonylurée. Par ailleurs, des données en monothérapie (Garber 2011) ont révélé que l'efficacité du liraglutide se maintient jusqu'à 104 semaines.

Dans cette réévaluation, l'INESSS a retenu une nouvelle prolongation de l'étude de Pratley (2012) et trois analyses des résultats de plusieurs essais de phase III évaluant le liraglutide, l'une portant sur un indice composite (Zinman 2012), une autre sur la perte de poids (Niswender 2013) et la dernière sur l'appréciation par les patients de leur traitement hypoglycémiant (Davies 2012).

L'étude de Pratley (2012) a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du liraglutide lorsqu'il est substitué à la sitagliptine, ainsi que d'évaluer l'effet à long terme (78 semaines) du liraglutide. Ainsi, les patients ayant terminé l'essai de 52 semaines qui compare les associations liraglutide/metformine et sitagliptine/metformine (Pratley 2011) ont été invités à participer à une phase de prolongation de 26 semaines. Au cours de cette période, les sujets qui recevaient au départ la sitagliptine ont été répartis pour recevoir le liraglutide, à une dose de 1,2 mg ou de 1,8 mg, en association avec la metformine. Le paramètre d'évaluation principal est la réduction de l'$HbA1_c$ après 26 semaines de traitement alors que pour les patients recevant déjà le liraglutide, les données d'efficacité portent sur la durée totale de l'étude, soit 78 semaines. Les principaux résultats 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).

Principaux résultats de l'essai de Pratley (2012)

Paramètres d'évaluation à la semaine 78	Liraglutide ⇒ Liraglutide (différence avec les valeurs initiales)		Sitagliptine ⇒ Liraglutide (différence avec la semaine 52)	
	1,2 mg	1,8 mg	1,2 mg	1,8 mg
$HbA1_c$[a]	(-0,9 %)	(-1,3 %)	(-0,2 %[b])	(-0,5 %[b])
Glycémie à jeun	(-1,3 mmol/l)	(-1,7 mmol/l)	(-0,8 mmol/l[b])	(-1,4 mmol/l[b])
Poids	(-2,6 kg)	(-3,1 kg)	(-1,6 kg[b])	(-2,5 kg[b])
$HbA1_c$ < 7%[c]	34,7 %	51,2 %	49,2 % (+19,7 %[b])	50,0 % (+20,5 %[b])
$HbA1_c$ < 6,5%[d]	12,0 %	26,6 %	28,7 % (+6,9 %)	24,5 % (+11,8 %[b])
Indice composite[e]	27,7 %	43,7 %	34,7 % (+16,1 %[b])	38,5 % (+15,5 %[b])
DTSQ[f]	(+3,4)	(+4,1)	(+1,48[b])	(+0,98[b])

a Hémoglobine glyquée
b Différence statistiquement significative entre les résultats à la semaine 78 et ceux à la semaine 52
c Pourcentage de patients ayant une $HbA1_c$ inférieure à 7 %
d Pourcentage de patients ayant une $HbA1_c$ inférieure à 6,5 %
e Pourcentage de patients ayant une $HbA1_c$ inférieure à 7 % et qui n'ont pas pris de poids, ni souffert d'hypoglycémie
f *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire,* soit 8 questions, chacune est évaluée de 0 à 6, le score augmentant avec la satisfaction des patients à l'égard de leur traitement

Les résultats de cette étude démontrent, d'une part, la persistance des effets du liraglutide jusqu'à 78 semaines et, d'autre part, une amélioration des principaux paramètres d'efficacité lorsque la sitagliptine est remplacée par le liraglutide. Néanmoins, le passage au liraglutide n'entraîne pas de différence statistiquement significative sur la tension artérielle et le profil lipidique. En ce qui concerne l'innocuité, le liraglutide est généralement bien toléré et la transition de la sitagliptine au liraglutide n'a pas provoqué d'hypoglycémie majeure, alors que cet événement est survenu deux fois chez un patient qui poursuivait le traitement avec 1,2 mg de liraglutide.

La qualité méthodologique de cette étude est adéquate, mais la population à l'étude n'est pas représentative du groupe de patients ciblé par le fabricant. Ainsi, tous les patients du groupe recevant la sitagliptine ont été répartis pour recevoir l'une des doses de liraglutide, sans égard à leur contrôle glycémique. Or, les résultats de l'étude de Pratley (2011) indiquent qu'à 52 semaines, le traitement avec l'association sitagliptine/metformine avait permis à 27 % de ses utilisateurs d'atteindre la cible d'une $HbA1_c$ inférieure à 7 %. Dans de telles circonstances, il est rarement justifié de modifier le traitement. Par conséquent, le devis n'était pas conçu pour évaluer l'effet du liraglutide spécifiquement chez une population [redacted]. De plus, l'absence de groupe contrôle limite l'appréciation des données de prolongation jusqu'à 78 semaines. La pertinence clinique de certains paramètres d'évaluation est aussi remise en question; c'est pourquoi des publications présentant l'analyse des résultats obtenus sur ces paramètres dans plusieurs études cliniques qui impliquent le liraglutide ont été considérées.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 Zinman propose un indice composite qui regroupe trois objectifs pertinents pour les diabétiques recevant un traitement hypoglycémiant, soit obtenir une valeur d'HbA_{1c} inférieure à 7 %, ne pas prendre de poids et ne pas avoir d'épisode d'hypoglycémie. Cet indice comporte des limites. L'objectif principal du traitement du diabète est le contrôle glycémique. Pourtant, un médicament très efficace pour contrôler la glycémie, mais qui cause de rares épisodes d'hypoglycémie ou qui entraîne une légère prise de poids serait défavorisé par rapport à un hypoglycémiant peu performant qui ne cause aucune hypoglycémie, ni prise de poids. L'INESSS est d'avis que les objectifs d'évaluation pris séparément, particulièrement celui du contrôle glycémique, sont plus pertinents. L'indice composite tient compte d'éléments cliniques dont l'importance est variable et qui devraient être considérés à la lumière des résultats obtenus pour les autres paramètres.

La publication de Niswender porte sur l'ampleur des pertes de poids observées durant les études et du lien entre ces pertes de poids et d'une part, l'indice de masse corporelle (IMC) au début de l'étude et d'autre part, certains événements cliniques. Ainsi, l'analyse des données groupées montre qu'après 26 semaines de traitement avec le liraglutide, 49 % des patients ont perdu jusqu'à 5 % de leur poids initial et que de 18 % à 25 % d'entre eux en ont perdu davantage. Les données indiquent également qu'un IMC initial élevé (35 kg/m^2 ou plus) est associé à une proportion de perte de poids plus importante. Cependant, la corrélation entre l'IMC initial et la perte de poids n'est pas solidement établie. L'analyse de la perte de poids considérant les effets indésirables gastro-intestinaux appuie l'hypothèse qu'une partie de la perte de poids pourrait être attribuable à la présence de nausées ou de vomissements.

Quant à l'étude de Davies, il s'agit d'une revue systématique des résultats obtenus à l'aide de questionnaires validés remplis par les patients, dont le *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* (DTSQ). Au regard de la comparaison du liraglutide et de la sitagliptine, chaque traitement a entraîné un changement positif par rapport aux valeurs initiales. Après 26 semaines, on observe une différence statistiquement significative entre les résultats obtenus avec la dose de 1,8 mg de liraglutide et ceux obtenus avec la sitagliptine ($p < 0,05$). De même, la substitution de la sitagliptine par le liraglutide s'accompagne d'une amélioration statistiquement significative du score au DTSQ à la semaine 78 comparativement à la semaine 52 ($p < 0,05$). Cependant, il est difficile d'apprécier l'importance clinique de ces résultats puisque la différence minimale cliniquement significative n'a pas encore été définie.

En conclusion, l'INESSS reconnaît toujours la valeur thérapeutique du liraglutide, en association avec la metformine, avec ou sans l'ajout d'une sulfonylurée, pour le traitement du diabète de type 2. À la lumière des nouvelles données examinées, l'INESSS est maintenant en mesure de conclure que :

- L'effet hypoglycémiant du liraglutide se maintient jusqu'à 78 semaines et que, lorsque substitué à la sitagliptine, le liraglutide améliore le contrôle glycémique sans causer d'épisode d'hypoglycémie majeure.
- L'association liraglutide/metformine induit une perte de poids cliniquement significative chez les diabétiques obèses, particulièrement chez ceux ayant un IMC de 35 kg/m^2 ou plus.
- Les bénéfices d'un traitement avec le liraglutide chez les personnes [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).

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

Le coût mensuel d'un traitement avec le liraglutide est de 150 $ ou 225 $, selon la dose. Ce coût est beaucoup plus élevé que celui de la metformine ou des sulfonylurées, qui varie de 5 $ à 31 $, ainsi que celui des autres traitements de deuxième intention inscrits sur les listes de médicaments, tels les inhibiteurs de la DPP-4, qui varie de 68 $ à 79 $. Il est également plus élevé que celui des insulines à action intermédiaire ou à longue action qui, selon le poids de la personne et de la dose nécessaire au contrôle glycémique, peut varier environ entre 20 $ et 110 $.

Du point de vue pharmacoéconomique, l'analyse coût-efficacité et coût-utilité non publiée, déjà évaluée et décrite lors des évaluations précédentes, est présentée avec certaines modifications. La population ciblée est différente. En effet, il s'agit des sujets ayant été traités avec la sitagliptine pendant 52 semaines et qui sont transférés vers un traitement au liraglutide pour 26 semaines. Tous ces médicaments sont administrés avec la metformine, pour le traitement du diabète de type 2, [redacted]. L'analyse présente les caractéristiques suivantes :

- un modèle simulant sept complications du diabète reposant sur celui de l'étude UKPDS (Clarke 2004);
- un horizon temporel de 25 ans;
- des données d'efficacité provenant de l'extension à 78 semaines de l'étude de Pratley (2012). L'effet du liraglutide administré pendant 26 semaines est comparé à celui de la sitagliptine après 52 semaines de traitement;
- des valeurs d'utilité provenant d'une analyse réalisée par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS 2010);
- une perspective d'un ministère de la santé incluant les coûts médicaux directs et une perspective sociétale pour laquelle les coûts indirects et ceux associés à la perte de productivité sont ajoutés.

Ratios coût-utilité différentiels du liraglutide utilisé pendant 26 semaines à la suite d'un traitement de 52 semaines avec la sitagliptine comparativement à la sitagliptine utilisée pendant 52 semaines, pour le traitement du diabète de type 2 chez des adultes

HORIZON 25 ANS	Fabricant		INESSS	
Perspective d'un ministère de la santé				
Ratio coût-utilité ($/QALY gagné)	[redacted]	[redacted]	Comparaison jugée non pertinente[a]	
ANALYSES DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTES (UNIVARIÉES)				
($/QALY gagné)	[redacted] à [redacted]	[redacted] à [redacted]	s.o.	s.o.
Perspective sociétale				
Ratio coût-utilité ($/QALY gagné)	[redacted]	[redacted]	s.o.	s.o.
ANALYSES DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTES (UNIVARIÉES)				
($/QALY gagné)	[redacted] à [redacted]	[redacted] à [redacted]	s.o.	s.o.

a Certains paramètres du modèle ne sont pas adéquats et la comparaison n'est pas celle privilégiée par l'INESSS.
s.o. Sans objet

L'INESSS reconnaît toujours la validité et la qualité méthodologique du modèle. Certaines des incertitudes soulevées lors des évaluations précédentes ont fait l'objet de justifications ou ont

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

été modélisées plus adéquatement. Pour sa part, l'INESSS adhère aux modifications apportées en ce qui concerne les éléments suivants :

- la durée des bienfaits cliniques du liraglutide réduits à [redacted] ans;
- les coûts des médicaments comparateurs plus représentatifs;
- les coûts en perte de productivité diminués en ce qui concerne l'analyse dans une perspective sociétale.

Toutefois, considérant la population ciblée par le fabricant, les constats sont les suivants :

- Le modèle tient compte [redacted], alors qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative observée sur ces paramètres dans l'essai de Pratley (2012). En retenant ce constat, l'INESSS obtient des ratios coût-utilité plus élevés que ceux du fabricant.
- Les résultats d'efficacité retenus dans le modèle sont ceux mesurés chez l'ensemble des sujets dont le traitement avec la sitagliptine a été substitué par le liraglutide (Pratley 2012). Cela ne correspond pas à la population ciblée. [redacted]. Ainsi, le modèle ne prend donc pas en considération la population ciblée par le fabricant.
- La modélisation ne correspond pas à la population ciblée par le fabricant. En effet, les baisses d'$HbA1_c$ et de poids (utilisé pour obtenir un différentiel d'IMC) de ces sujets de l'essai de Pratley (2012) sont appliquées à des personnes ayant les caractéristiques de base des sujets présents au début de l'étude (semaine 0 de l'essai de Pratley 2010) avant l'usage de la sitagliptine.
- Le contrôle glycémique des sujets demeurant sous traitement au liraglutide pendant 78 semaines est moins élevé que celui obtenu après 52 semaines. Ainsi, la stabilité de l'efficacité (en termes d'$HbA1_c$) pendant [redacted] ans appliquée dans le modèle pharmacoéconomique n'est pas concordante avec les résultats de l'étude de Pratley.
- Les répercussions de l'usage des analogues du GLP-1 humain sur la morbidité et la mortalité restent à être confirmées avec des données probantes. Les analyses UKPDS sur ces deux paramètres ont été réalisées chez des patients traités avec la metformine et des sulfonylurées.
- La comparaison réalisée ne tient pas compte des options de traitement préconisées [redacted], le clinicien aurait le choix de recourir à une insuline ou au liraglutide. Ainsi, l'insuline représente le comparateur le plus approprié.

En conclusion, les données pharmacoéconomiques fournies n'appuient pas l'usage du liraglutide chez la population ciblée dans la proposition de critère du fabricant. Par ailleurs, la comparaison avec les insulines à action intermédiaire ou à longue action est celle privilégiée par l'INESSS pour mesurer l'efficience du liraglutide. En effet, la place identifiée pour le liraglutide dans la thérapie du diabète de type 2 est à l'étape où l'usage des insulines serait considéré. Pour la comparaison du liraglutide avec les insulines, telles que l'insuline isophane (NPH) ou l'insuline glargine, les ratios coût-utilité obtenus par l'INESSS en février 2012 [redacted] ont été jugés trop élevés (INESSS, 2012). Chez les personnes atteintes de diabète de type 2, le liraglutide en comparaison avec un traitement aux insulines à action intermédiaire ou à longue action présente une probabilité que le ratio se situe au-delà de 100 000 $/QALY gagné très élevée.

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

En conséquence, l'INESSS juge que le liraglutide ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

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

RECOMMANDATION

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

- Les résultats démontrent que l'effet hypoglycémiant du liraglutide se maintient jusqu'à 78 semaines et que, lorsque substitué à la sitagliptine, le liraglutide améliore le contrôle glycémique sans causer d'épisode d'hypoglycémie majeure.
- L'association liraglutide/metformine induit une perte de poids cliniquement significative chez les diabétiques obèses, particulièrement chez celles ayant un IMC de 35 kg/m^2 ou plus.
- Les bénéfices d'un traitement avec le liraglutide chez les personnes [redacted].
- Les données pharmacoéconomiques fournies n'appuient pas l'usage du liraglutide chez la population ciblée par le fabricant.
- La place identifiée pour le liraglutide dans la thérapie du diabète de type 2 est à l'étape où l'usage des insulines serait considéré. Cependant la comparaison avec les insulines à action intermédiaire ou à longue action correspond à des ratios coût-utilité jugés trop élevés.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) / Canadian agency for drugs and technologies in health (CADTH).** Second-Line Therapy for Patients With Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: optinal therapy report and Cost-Effectiveness Analysis. Ottawa: CADTH. Optimal Therapy Report. 2010;4(2):224 p.
- **Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et coll.** Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). Lancet 2009;374(9683):39-47.
- **Clarke PM, Gray AM, Briggs A, et coll.** A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). Diabetologia 2004; 47(10):1747-59.
- **Davies M, Speight J**. Patient-reported outcomes in trials of incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2012;14:882–92.
- **Garber A, Henry RR, Ratner R, et coll.** Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, provides sustained improvements in glycaemic control and weight for two years as monotherapy compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2011;13(4):348-56.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Victoza^{MC} - Diabète de type 2. Québec, Qc : INESSS; 2012. Disponible 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).

http://www.inesss.qc.ca/index.php?id=72&jumpurl=fileadmin%2Fdoc%2FINESSS%2FInscription_medicaments%2FAvis_au_ministre%2FFevrier_2012%2FVictoza_2012_02.pdf&juSecure=1&locationData=72%3Att_content%3A370&juHash=6fab065419fb961db50adfa5fd8dbed49f6a62cc.

- **Nauck M, Frid A, Hermansen K, et coll.** Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. Diabetes Care 2009;32(1):84-90.
- **Niswender K, Pi-Sunyer X, Buse J, et coll.** Weight change with liraglutide and comparator therapies: an analysis of seven phase 3 trials from the liraglutide diabetes development programme. Diabetes Obes Metab 2013;15:42–54.
- **Pratley R, Nauck M, Bailey T, et coll.** One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. Int J Clin Pract 2011;65(4):397-407.
- **Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et coll.** Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. Lancet 2010;375(9724):1447-56.
- **Pratley RE, Nauck MA, Bailey T et coll.** Efficacy and safety of switching from the DPP-4 inhibitor sitagliptin to the human GLP-1 analog liraglutide after 52 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, open-label trial. Diabetes Care 2012;35(10):1986-93.
- **Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et coll.** Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. Diabetologia 2009;52(10):2046-55.
- **Zinman B, Schmidt WE, Moses A, et coll.** Achieving a clinically relevant composite outcome of an HbA1c of <7% without weight gain or hypoglycaemia in type 2 diabetes: a meta-analysis of the liraglutide clinical trial programme. Diabetes Obes Metab 2012;14(1):77–82.

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

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

5 ÉVALUATION DE MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX

TREANDA[MC] – Leucémie lymphoïde chronique

JUIN 2013

Marque de commerce : Treanda
Dénomination commune : Bendamustine (chlorhydrate de)
Fabricant : Lundbeck
Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse
Teneurs : 25 mg et 100 mg

Ajout à la Liste – Établissements – Médicament d'exception

Un processus formel de collaboration a été instauré entre le Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de la Direction québécoise de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux pour l'évaluation des médicaments anticancéreux. Ce processus prévoit d'abord le recours à une approche consensuelle entre les deux comités pour l'appréciation de la valeur thérapeutique du produit. Quant aux autres critères inscrits à la loi, les membres du CEPO sont consultés notamment sur certaines hypothèses cliniques nécessaires à l'analyse pharmacoéconomique en vue d'une recommandation par le CSEMI. En définitive, il revient à l'INESSS de faire la recommandation au ministre relativement à l'inscription des médicaments aux listes de médicaments selon l'ensemble des critères prévus à la loi.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La bendamustine (Treanda[MC]) est un agent alkylant qui a une activité antinéoplasique. Administrée en monothérapie, elle est indiquée notamment « pour le traitement d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) symptomatique n'ayant jamais été traitée auparavant ». Actuellement, en première intention de traitement, le rituximab (Rituxan[MC]) en association avec une chimiothérapie à base de fludarabine (Fludara[MC] et version générique) est le traitement standard chez les personnes aptes à le tolérer. Les protocoles FCR (fludarabine, cyclophosphamide et rituximab) et FR (fludarabine et rituximab) sont fréquemment utilisés. La fludarabine, administrée en monothérapie ou en association avec le cyclophosphamide (Procytox[MC]), constitue également une option de traitement utilisée. Chez les personnes qui sont plus âgées, en moins bon état général ou qui présentent des comorbidités, le chlorambucil (Leukeran[MC]) utilisé seul ou en association est la thérapie privilégiée. Il s'agit de la première évaluation de la bendamustine par l'INESSS pour cette indication. Le fabricant demande que la bendamustine soit inscrite pour les personnes chez qui une chimiothérapie à base de fludarabine ne convient pas.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, l'étude de Knauf (2009), complétée par des données d'efficacité supplémentaires (Knauf 2012), est celle retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Des données non évaluées sont également disponibles concernant l'usage de la

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

bendamustine en association avec le rituximab pour cette indication. Elles soulignent la tendance vers cette nouvelle approche thérapeutique. Cependant, cet usage n'est pas approuvé par Santé Canada.

L'étude de Knauf (2009) est un essai de phase III, à répartition aléatoire, multicentrique, réalisé sans insu, qui compare l'efficacité et l'innocuité de la bendamustine, administrée en monothérapie, à celles du chlorambucil. Elle a été réalisée chez 319 adultes de 75 ans ou moins atteints de LLC à un stade avancé (stade B ou C de Binet) et qui n'ont jamais été traités. Ces patients présentent un indice fonctionnel selon l'échelle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) de 0 à 2. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 1:1 et par stratification selon le centre et le stade de Binet. La bendamustine était administrée par perfusion intraveineuse à raison de 100 mg/m^2 aux jours 1 et 2 de chaque cycle de 28 jours tandis que le chlorambucil était administré par voie orale à raison de 0,8 mg/kg aux jours 1 et 15 ou en doses divisées aux jours 1, 2, 15 et 16 de chaque cycle de 28 jours, pour un maximum de 6 cycles. Les patients étaient retirés de l'étude à la progression de la maladie, en présence d'effets indésirables de grade 4 ou, à la discrétion de l'investigateur, en présence d'effets non hématologiques de grade 3. L'administration des traitements pouvait être interrompue temporairement ou les doses pouvaient être ajustées en présence d'effets hématologiques ou non hématologiques, selon un algorithme prédéterminé. Les objectifs principaux étaient d'évaluer le taux de réponse tumorale objective et la survie médiane sans progression. Les réponses ont été évaluées à l'insu par un comité indépendant. Les analyses d'efficacité ont été réalisées selon le principe de l'intention de traiter et les analyses de toxicité ont inclus tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement. Quatre analyses intérimaires des données étaient prévues au protocole. Cependant, l'essai a été arrêté prématurément après la troisième analyse à la suite de la recommandation du comité indépendant. Les principaux résultats obtenus, après un suivi médian de 35 mois, sont présentés au tableau suivant.

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

Principaux résultats de l'étude de Knauf (2009)

	Bendamustine (n = 162)	Chlorambucil (n = 157)	Valeur p
Paramètre d'évaluation de l'efficacité[a]			
Survie médiane sans progression	21,6 mois	8,3 mois	p < 0,0001
Réponse tumorale objective[b]	68 %	31 %	p < 0,0001
Réponse complète[c]	31 %	2 %	n.d.
Réponse partielle nodulaire[c]	11 %	3 %	n.d.
Réponse partielle[c]	27 %	26 %	n.d.
Durée médiane de la réponse	21,8 mois	8 mois	n.d.
Paramètre d'évaluation de l'innocuité[c]			
Arrêt de traitement lié à des effets indésirables ou à un ratio bénéfice/risque inacceptable	11 % (n = 161)	3 % (n = 151)	n.d.
Réduction de dose liée à des effets indésirables	34 %	31 %	n.d.
Neutropénie (grades 3 et 4)	23 %	11 %	n.d.
Infections (grades 3 et 4)	8 %	3 %	n.d.

a Résultat d'évaluation par le comité indépendant
b Pourcentage de patients ayant une réponse complète, partielle nodulaire ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation du *National Cancer Institute Working Group*
c Pourcentage de patients
n.d. Non disponible

Les principaux éléments soulevés sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Elle n'a pas été réalisée à l'insu des sujets et des investigateurs, mais les réponses au traitement l'ont été par un comité indépendant selon des critères d'évaluation reconnus.
- Elle inclut un nombre suffisant de sujets et la répartition aléatoire est adéquate.
- Les caractéristiques de base des patients sont peu détaillées; des données au regard de la symptomatologie, des comorbidités et des analyses cytogénétiques auraient été utiles afin de mieux définir la population étudiée.
- Au Québec, les patients qui reçoivent le chlorambucil sont habituellement plus âgés et en moins bon état général que ceux de l'étude. L'âge médian des sujets est d'environ 63 ans et 94 % d'entre eux présentent un indice fonctionnel selon l'OMS de 0 ou 1. Ainsi, l'essai inclut des patients qui ne seraient pas nécessairement traités en pratique ou qui seraient éligibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine. Il s'agit de limites qui portent atteinte à la validité externe de cet essai.
- La dose de chlorambucil administrée est considérée comme adéquate.
- En général, l'arrêt prématuré d'un essai clinique tend à entraîner une surestimation du bénéfice éventuel du médicament à l'étude (Bassler 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).

Les résultats démontrent que la bendamustine, administrée en monothérapie, entraîne un taux de réponse tumorale objective supérieur à celui du chlorambucil. La différence d'efficacité la plus importante concerne la réponse complète. De plus, cette réponse est durable. Par ailleurs, la bendamustine prolonge la survie médiane sans progression de 13,3 mois comparativement au chlorambucil. Ces gains sont statistiquement et cliniquement significatifs. Les résultats d'analyses, planifiées *a priori*, en fonction du stade de Binet (stade B ou C) montrent que les bénéfices de la bendamustine sur ces objectifs sont présents quel que soit le stade de la maladie. De surcroît, les données d'analyses de sous-groupes menées *a posteriori* et non publiées montrent que chez les patients [redacted] les bénéfices sur la réponse tumorale objective et la survie sans progression sont présents, mais d'ampleur moindre pour cette dernière. En ce qui concerne la survie globale, objectif secondaire d'évaluation, aucune différence n'est démontrée entre les groupes (31 décès dans le groupe bendamustine contre 41 décès dans le groupe chlorambucil). Toutefois, ce résultat est difficile à interpréter, un suivi à plus long terme serait nécessaire.

Quant à l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la bendamustine comparativement au chlorambucil sont les troubles hématologiques comme la neutropénie (27 % contre 14 %), la thrombocytopénie (25 % contre 21 %) et l'anémie (22 % contre 14 %) ou les troubles gastro-intestinaux tels les nausées (19 % contre 14 %), les vomissements (16 % contre 7 %) et la diarrhée (10 % contre 4 %). Le pourcentage de patients ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables est supérieur dans le groupe recevant la bendamustine; les réactions d'hypersensibilité en étaient la principale cause. Des neutropénies et des infections de grade 3 ou 4 sont plus souvent observées avec la bendamustine. La prise en charge de ces effets indésirables, notamment par une interruption temporaire du traitement ou une réduction de dose, permet d'en réduire la gravité et la fréquence. En ce qui a trait à la qualité de vie, aucune donnée n'est rapportée.

La publication de Knauf (2012) présente les données d'efficacité de l'étude précédente après un suivi médian de 54 mois. Les réponses obtenues au cours du suivi ont été évaluées par les investigateurs et n'ont pas été révisées par un comité indépendant. Les principaux résultats, qui proviennent d'analyses réalisées selon le principe de l'intention de traiter, sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats de la publication de Knauf (2012)

Paramètre d'évaluation de l'efficacité	Bendamustine (n = 162)	Chlorambucil (n = 157)	RRI (IC95 %)[a,b] ou valeur p
Survie médiane sans progression	21,2 mois	8,8 mois	2,83 (2,16 à 3,71) p < 0,0001
Délai médian avant l'administration du traitement de deuxième intention	31,7 mois	10,1 mois	1,97 (1,51 à 2,57) p < 0,0001
Survie médiane globale	Non atteinte	78,8 mois	1,30 (0,89 à 1,91) p = 0,1801

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 %
b Ajustement statistique effectué en fonction du stade de Binet (stade B ou C)

Les résultats démontrent que la bendamustine, administrée en monothérapie, augmente la survie médiane sans progression de 12,4 mois comparativement au chlorambucil. Ce gain statistiquement significatif est jugé cliniquement important. Une amélioration du délai médian

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

avant l'administration du traitement de deuxième intention est également observée avec la bendamustine par rapport au chlorambucil. Ce paramètre d'évaluation est jugé pertinent du point de vue clinique. Toutefois, l'absence d'insu et d'analyse de la réponse tumorale par un comité indépendant pourrait avoir affecté la validité de ces résultats. En ce qui concerne la survie globale, aucune différence statistiquement significative n'est démontrée entre les groupes. Ces résultats sont difficiles à interpréter, car ils sont influencés par les traitements reçus à la suite de la progression de la maladie. En effet, le quart des patients recevant le chlorambucil ont reçu la bendamustine à la progression de la maladie (*crossover*). De plus, un suivi à plus long terme serait nécessaire pour bien évaluer ce paramètre. Notons que pour ce type de cancer, la corrélation entre la survie sans progression et la survie globale n'est pas établie pour le traitement de première intention. De plus, les résultats obtenus aux questionnaires *Quality-of-life questionnaire* (QLQ-C30 et QLQ-CLL25) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) montrent que la bendamustine a un effet semblable à celui du chlorambucil sur la qualité de vie des patients, notamment en ce qui a trait aux fonctions physiques, sociales, émotionnelles et cognitives ainsi que sur leur état de santé général. Les résultats provenant de ces analyses non planifiées et menées après un suivi médian de 54 mois concordent avec ceux obtenus après un suivi médian de 35 mois.

En conclusion, les résultats d'une étude de phase III de bonne qualité méthodologique, mais comportant certaines limites, démontrent que la bendamustine entraîne une réponse tumorale objective chez beaucoup plus de sujets atteints de LLC à un stade avancé que le chlorambucil et que cette réponse est durable. De plus, la bendamustine prolonge la survie médiane sans progression de 13,3 mois comparativement au chlorambucil. L'ampleur de ces gains est jugée cliniquement significative. Cependant, la population incluse dans l'étude ne correspond pas entièrement aux patients québécois qui reçoivent le chlorambucil. En effet, l'essai inclut des patients qui ne seraient pas nécessairement traités en pratique ou qui seraient éligibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine. Cela entache la validité externe des résultats. Par ailleurs, les données ne permettent pas de conclure sur l'efficacité de la bendamustine quant à la survie globale. De plus, pour ce type de cancer, la corrélation entre la survie sans progression et la survie globale n'est pas établie pour le traitement de première intention. En ce qui concerne les principaux effets indésirables d'ordre hématologique ou gastro-intestinal, leur prise en charge par une interruption temporaire du traitement ou une réduction de dose permet d'en réduire la gravité et la fréquence. Les données de qualité de vie observées sont semblables quel que soit le traitement.

Néanmoins, considérant l'ampleur des bénéfices démontrés dans l'étude principale, la majorité des membres du CSEMI-CEPO sont d'avis que ces derniers pourraient aussi être observés chez les patients qui ne sont pas éligibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine. Cela correspond aux patients qui sont plus âgés, en moins bon état général ou qui présentent des comorbidités et chez qui l'usage du chlorambucil serait actuellement l'option privilégiée. En conséquence, la bendamustine, administrée en monothérapie, satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de première intention de la LLC à un stade avancé (stade B ou C de Binet) chez cette population.

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

Le prix des fioles à usage unique de 25 mg et de 100 mg de bendamustine est de 312,50 $ et de 1 250 $, respectivement. Ainsi, à la dose de 100 mg/m^2 aux jours 1 et 2 de chaque cycle 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).

28 jours, le coût de traitement maximal chez une personne ayant une surface corporelle de 1,73 m^2 est de 26 250 $. Ce coût est supérieur à celui du chlorambucil administré en monothérapie (447 $) ou en association avec la prednisone (452 $), mais inférieur à celui de l'association chlorambucil/rituximab (27 633 $) qui est utilisée en clinique. Ces coûts incluent les pertes de médicament.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de la bendamustine comparativement au chlorambucil pour le traitement de première intention des patients avec une LLC et pour qui un traitement à base de fludarabine ne convient pas. Cette étude:

- se base sur un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie selon trois états de santé, soit : la survie sans progression, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 25 ans représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie principalement sur les résultats de l'étude de Knauf ainsi que sur d'autres sources de données issues de la documentation scientifique;
- inclut les valeurs d'utilité obtenues de façon indirecte à partir des données de qualité de vie provenant des publications de Knauf (2012) et de Beusterien (2010);
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés notamment les coûts en médicaments et ceux de l'administration, ceux des procédures diagnostiques de la prise en charge des effets indésirables. À ceux-ci s'ajoutent les coûts en perte de productivité lorsqu'est considérée la perspective sociétale.

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

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de la bendamustine comparativement au chlorambucil pour le traitement de première intention des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique et qui ne sont pas éligibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine, selon la perspective sociétale

Fabricant (scénario selon un horizon temporel de 25 ans)			
	Année de vie différentielle moyenne par patient	**QALY différentiel moyen par patient**	**Coût différentiel total moyen par patient[a]**
Bendamustine	[redacted]	[redacted]	[redacted] $
Ratio coût-efficacité différentiel	[redacted] $/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	[redacted] $/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	[redacted] $/QALY gagné à [redacted] $/QALY gagné		
Probabilistes	La probabilité est de [redacted] % que le ratio soit inférieur à 50 000 $/QALY gagné et de [redacted] % qu'il soit inférieur à 100 000 $/QALY gagné.		
INESSS (scénario selon un horizon temporel de 10 ans ou de 15 ans)			
Bendamustine	0,31 à 0,49	0,44 à 0,50	26 596 $ à 28 536 $
Ratio coût-efficacité différentiel	58 584 $/année de vie gagnée à 84 685 $/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	57 374 $/QALY gagné à 78 824 $/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	Non disponibles		
Probabilistes	La probabilité est de 0 % à 32 % que le ratio soit inférieur à 50 000 $/QALY gagné et de 100 % qu'il soit inférieur à 100 000 $/QALY gagné.		
Autres ratios coût-efficacité différentiels pertinents	1 955 $ à 2 098 $ par mois de survie sans progression additionnel 23 467 $ à 25 179 $ par année de survie sans progression additionnelle 91 490 $ à 98 160 $ par réponse complète additionnelle 71 809 $ à 77 045 $ par réponse tumorale objective additionnelle		

a Coûts additionnels moyens par patient engendrés par la bendamustine selon l'horizon temporel retenu

L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés du modèle pharmacoéconomique susceptibles d'affecter l'estimation des ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels, et sur la validité ou l'interprétation des résultats, notamment :

- le choix du chlorambucil comme comparateur pharmacoéconomique ainsi que l'applicabilité des résultats de l'étude principale à la population de personnes qui ne sont pas éligibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine;
- la corrélation entre le gain en survie sans progression et le gain en survie globale;
- les valeurs d'utilité retenues pour la période de la survie sans progression de la maladie;
- l'horizon temporel retenu.

Premièrement, les limites méthodologiques énumérées précédemment et les limites à la validité externe de l'étude entachent d'une part d'incertitude les gains observés sur les principaux objectifs d'évaluation de l'étude de Knauf. En effet, les résultats obtenus ne sont pas spécifiquement démontrés pour une population de patients qui devraient recevoir le chlorambucil dans le contexte actuel. Néanmoins, considérant l'ampleur des bénéfices démontrés dans l'étude principale, l'INESSS est d'avis que ces résultats pourraient aussi être observés chez les patients traités par le chlorambucil au Québec, c'est-à-dire ceux qui ne 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).

pas éligibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine. Ainsi, malgré les limites énumérées précédemment, les ratios pharmacoéconomiques estimés sont tout de même considérés comme représentatifs du rapport entre le coût et l'efficacité de la bendamustine.

Deuxièmement, l'INESSS s'est interrogé sur la corrélation entre le gain de survie sans progression et celui de survie globale dans le contexte de la LLC, ainsi que sur les résultats générés par le modèle. Dans la publication de Knauf (2012), aucune différence statistiquement significative sur la survie globale n'est démontrée. De plus, pour ce type de cancer, la corrélation entre la survie sans progression et la survie globale n'est pas établie pour le traitement de première intention. Ainsi, l'estimation d'un gain de survie globale de [redacted] mois sur la base des résultats de cette étude et de la modélisation est entachée d'une part d'incertitude. Toutefois, des données additionnelles provenant d'analyses de sous-groupes, menées *a posteriori* et non publiées, chez les patients [redacted], laissent croire que le gain de survie globale pourrait être de moindre ampleur, particulièrement chez la population ciblée, généralement plus âgée ou présentant des comorbidités. En prenant en compte cet élément ainsi que l'incertitude liée à la corrélation entre le gain en survie sans progression et celui en survie globale, les ratios estimés par le fabricant pourraient être affectés à la hausse puisque les bénéfices cliniques réels sur la survie globale avec la bendamustine pourraient se révéler inférieurs à ceux modélisés initialement.

Troisièmement, les données disponibles ne permettent pas de conférer à la bendamustine un avantage sur la qualité de vie des patients comparativement au chlorambucil. Ainsi, les experts sont d'avis que globalement, les valeurs d'utilité des patients recevant la bendamustine devraient être semblables à celles des patients recevant le chlorambucil. En prenant en considération cet aspect, les ratios estimés par le fabricant se trouvent affectés à la hausse.

Quatrièmement, les résultats pharmacoéconomiques sont sensibles au choix de l'horizon temporel. Celui retenu par le fabricant dans le scénario de base est de 25 ans; il porte sur la vie entière. Cependant, les patients qui ne sont pas éligibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine au Québec sont plus âgés, en moins bon état général ou présentent des comorbidités. Ainsi, l'INESSS juge approprié de prendre en considération les résultats des analyses de sensibilité obtenus en utilisant un horizon temporel plus court compris entre 10 et 15 ans. Dans ce cas, les ratios estimés sont plus élevés.

Par ailleurs, l'INESSS a considéré d'autres ratios pharmacoéconomiques pertinents, reposant sur différentes variables d'efficacité considérées, et permettant d'apprécier de façon globale le rapport différentiel entre le coût et l'efficacité de la bendamustine par rapport au chlorambucil dans cette indication, notamment les ratios différentiels en coûts par :

- mois de survie sans progression (ou année de survie sans progression);
- réponse tumorale objective;
- réponse complète.

Ces ratios doivent être interprétés chacun comme étant les coûts supplémentaires associés à l'usage de la bendamustine par rapport au chlorambucil pour obtenir une unité additionnelle des variables d'efficacité retenues. À noter que les coûts considérés proviennent du scénario de base ayant permis l'estimation des ratios coût-utilité. Malgré les limites de telles comparaisons, les ratios obtenus sont inférieurs à ceux estimés récemment pour d'autres médicaments anticancéreux jugés à caractère prometteur au sens des orientations proposées par l'INESSS

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 l'évaluation des médicaments anticancéreux (INESSS 2012). Cela a permis de mettre en perspective la valeur pharmacoéconomique favorable de la bendamustine pour cette indication.

Finalement, le délai médian avant le traitement de deuxième intention a été significativement plus long chez les patients traités avec la bendamustine comparativement au chlorambucil. Ce gain est cliniquement et économiquement important, puisqu'il s'agit d'une période pendant laquelle le patient pourrait ne pas nécessiter d'autres traitements.

En conclusion, selon l'INESSS, le ratio coût-efficacité différentiel varie de 58 584 $/année de vie gagnée à 84 685 $/année de vie gagnée par rapport au chlorambucil, alors que le ratio coût-utilité différentiel varie de 57 374 $/QALY gagné à 78 824 $/QALY gagné. Ces ratios sont jugés à la limite supérieure des valeurs considérées comme acceptables dans certains cas exceptionnels, selon le contexte clinique et l'importance des bénéfices cliniques démontrés. Les limites à la validité externe de l'étude principale représentent une source d'incertitude entourant les principaux ratios estimés. Par ailleurs, les autres ratios pharmacoéconomiques pertinents (coûts par mois de survie sans progression, coûts par année de survie sans progression, coûts par réponse tumorale objective et coûts par réponse complète) sont inférieurs à ceux estimés récemment pour d'autres médicaments anticancéreux. De plus, le bénéfice de survie sans progression et le délai médian avant le traitement de deuxième intention sont jugés cliniquement et économiquement importants. Par conséquent, à la lumière des orientations proposées par l'INESSS pour l'évaluation des médicaments anticancéreux et des résultats énumérés précédemment, l'INESSS est d'avis que le médicament satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

La bendamustine s'administre par perfusion intraveineuse et donc, son administration implique le déplacement des patients et de leurs aidants à la clinique d'hémato-oncologie. Cela a également des conséquences sur le système de santé, car son usage augmente l'utilisation des ressources humaines et hospitalières.

Toutefois, la présence de la bendamustine dans l'arsenal thérapeutique permettrait aux personnes plus âgées, en moins bon état général ou qui présentent des comorbidités, d'avoir une option de traitement additionnelle. Par ailleurs, en plus du gain important sur la survie sans progression qu'elle procure, la bendamustine permet de retarder l'administration du traitement de deuxième intention par rapport au chlorambucil. Il s'agit d'un avantage clinique important.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant a estimé un impact budgétaire pour le remboursement de la bendamustine pour le traitement de première intention des patients atteints de LLC et qui ne sont pas éligibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine. L'analyse est basée sur des données épidémiologiques de la maladie ainsi que sur des hypothèses découlant des données des études cliniques, de l'opinion d'experts et d'autres sources de données pertinentes. Ainsi, selon l'incidence de 4,6 par 100 000 habitants par année, le fabricant estime à [redacted] patients le nombre de personnes qui seraient traitées en première intention de la LLC les trois premières années suivants l'inscription de la bendamustine. Il a considéré différentes proportions de patients qui

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

recevraient le médicament selon le stade de Rai (système de classification pronostique de la LLC) de la maladie. Les parts de marché prévues sont de [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % pour la bendamustine au cours des trois premières années suivant son inscription. Il a été supposé que le nombre de cycles de traitement par patient serait de [redacted] avec la bendamustine.

Impact budgétaire net de l'inscription de Treanda[MC] à la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique et qui ne sont pas éligibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant[a]	Établissements	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, scénario le plus faible			[redacted] $
		Pour trois ans, scénario le plus élevé			[redacted] $
INESSS[b]	Établissements	440 314 $	602 272 $	766 751 $	1 809 338 $
		Pour trois ans, scénario le plus faible			1 569 425 $
		Pour trois ans, scénario le plus élevé			2 282 340 $
	RAMQ	-9 032 $	-12 354 $	-15 728 $	-37 115 $
		Pour trois ans, économies les plus faibles			-32 194 $
		Pour trois ans, économies les plus élevées			-46 618 $

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

La majorité des hypothèses émises par le fabricant sont jugées réalistes. Toutefois, quelques hypothèses ont été modifiées par l'INESSS, notamment :

- les parts de marchés prises par la bendamustine sont revues à la hausse.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 1,8 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements pour les trois premières années suivant l'inscription de la bendamustine. Pour la même période, puisque le chlorambucil est actuellement inscrit aux listes de médicaments, des économies de 37 115 $ seraient observées sur le budget de la RAMQ. Ces estimations sont basées sur un nombre d'environ 70 patients qui recevraient la bendamustine au cours des trois premières années suivant son inscription.

RECOMMANDATION

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

- En première intention de traitement, la bendamustine entraîne un taux de réponse tumorale objective supérieur à celui du chlorambucil chez les sujets atteints de LLC à un stade avancé et cette réponse est durable. De plus, elle prolonge la survie médiane sans progression et le délai avant l'administration du traitement de deuxième intention. L'ampleur de ces gains est jugé cliniquement significative.
- Ces bénéfices pourraient aussi être observés chez les patients qui ne sont pas éligibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine. Cela correspond aux patients qui sont plus âgés, en moins bon état général ou qui présentent des comorbidités et chez qui l'usage du chlorambucil serait actuellement l'option privilégiée.
- Les données ne permettent pas de conclure sur l'efficacité de la bendamustine quant à la survie globale.
- La bendamustine entraîne des effets indésirables principalement d'ordre hématologique ou gastro-intestinal.

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

- Elle a un effet semblable à celui du chlorambucil sur la qualité de vie des patients.
- Le coût de traitement maximal avec la bendamustine, chez une personne avec une surface corporelle de 1,73 m^2, est de 26 250 $. Ce coût est nettement supérieur à celui du chlorambucil administré en monothérapie ou en association avec la prednisone, mais inférieur à celui de l'association chlorambucil/rituximab qui est utilisée en clinique.
- Le rapport entre le coût et l'efficacité de la bendamustine comparativement au chlorambucil se situe à la limite supérieure des valeurs parfois jugées acceptables selon le contexte.
- D'autres ratios pharmacoéconomiques différentiels pertinents ont été pris en considération dans l'appréciation de l'efficience de la bendamustine. Les résultats sont favorables par rapport aux ratios estimés récemment pour d'autres médicaments anticancéreux.
- L'inscription de la bendamustine sur la *Liste de médicaments – Établissements* entraînerait des coûts supplémentaires de 1,8 M$ sur le budget des établissements pour les trois premières années suivant son inscription.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Treanda[MC] à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement de la LLC. L'indication reconnue serait la suivante :

- en monothérapie, pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique de stade B ou C de Binet symptomatique chez les personnes :
  - qui ne sont pas éligibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine et;
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

  Le traitement doit être arrêté dès la progression de la maladie. Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 100 mg/m^2 le premier jour et le deuxième jour de chaque cycle de 28 jours, pour une durée maximale de traitement de 6 cycles.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bassler D, Briel M, Montori VM, et coll.** Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment affects. Systematic review and meta-regression analysis. JAMA 2010; 303(12): 1180-7.
- **Beusterien KM, Davies J, Leach M, et coll.** Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. Health and Quality of Life Outcomes 2010;8.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux**. Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur : État des lieux et bilan du projet pilote. Septembre 2012. http://www.inesss.qc.ca/
- **Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et coll.** Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2009;27(26):4378-84.
- **Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A, et coll.** Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. Br J Haematol 2012;159 (1):67-77.

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).

TREANDA[MC] – Lymphome non hodgkinien indolent

JUIN 2013

Marque de commerce : Treanda
Dénomination commune : Bendamustine (chlorhydrate de)
Fabricant : Lundbeck
Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse
Teneurs : 25 mg et 100 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

Un processus formel de collaboration a été instauré entre le Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de la Direction québécoise de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux pour l'évaluation des médicaments anticancéreux. Ce processus prévoit d'abord le recours à une approche consensuelle entre les deux comités pour l'appréciation de la valeur thérapeutique du produit. Quant aux autres critères inscrits à la loi, les membres du CEPO sont consultés notamment sur certaines hypothèses cliniques nécessaires à l'analyse pharmacoéconomique en vue d'une recommandation par le CSEMI. En définitive, il revient à l'INESSS de faire la recommandation au ministre relativement à l'inscription des médicaments aux listes de médicaments selon l'ensemble des critères prévus à la loi.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La bendamustine (Treanda[MC]) est un agent alkylant qui a une activité antinéoplasique. Administrée en monothérapie, elle est indiquée notamment « pour le traitement d'un lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B indolent récidivant n'ayant pas répondu à un traitement à base de rituximab ou ayant progressé durant le traitement à base de rituximab ou peu de temps après ». Il n'existe pas de thérapie standard reconnue pour le traitement d'un LNH à cellules B indolent réfractaire au rituximab. Actuellement, diverses chimiothérapies sont utilisées telles que les protocoles CVP (cyclophosphamide, vincristine et prednisone) et CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) ainsi que la fludarabine (Fludara[MC] et version générique) administrée en monothérapie ou en association avec le cyclophosphamide. La radio-immunothérapie avec l'association ibritumomab tiuxetan (Zevalin[MC]) et rituximab (Rituxan[MC]) constitue également une option de traitement, mais elle est peu utilisée. Il s'agit de la première évaluation de la bendamustine par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études de Kahl (2010) et de Friedberg (2008) sont celles retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. L'étude de Rummel (2013) et un abrégé de publication du même auteur (2010) n'ont pas été retenus, car l'usage de la bendamustine en association avec le rituximab n'a pas été approuvé par Santé Canada, que ce soit en première intention ou en deuxième intention (récidivant) de traitement d'un LNH à cellules B indolent. Il s'agit toutefois de données qui soulignent la tendance vers cette nouvelle approche 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).

L'étude de Kahl est un essai à devis ouvert, multicentrique et non comparatif, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la bendamustine, administrée en monothérapie, chez 100 adultes atteints d'un LNH à cellules B indolent réfractaire au rituximab. La définition d'une maladie réfractaire au rituximab était la suivante : absence de réponse tumorale objective ou progression documentée de la maladie dans les six mois suivant un traitement avec le rituximab administré en monothérapie, en association avec une chimiothérapie ou en traitement d'entretien. En plus d'un traitement antérieur avec le rituximab, les patients devaient avoir reçu de une à trois chimiothérapies. Ils présentaient un indice fonctionnel selon l'échelle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) de 2 ou moins, au moins une lésion de 2 cm ou plus et pouvaient avoir reçu une greffe autologue de cellules souches par le passé. La bendamustine était administrée par perfusion intraveineuse à raison de 120 mg/m^2 aux jours 1 et 2 de chaque cycle de 21 jours, pendant 6 à 8 cycles. Les patients étaient retirés de l'étude à la progression de la maladie. En présence d'effets hématologiques de grade 4 ou non hématologiques de grade 3 ou 4, l'administration de la bendamustine pouvait être interrompue temporairement ou la dose pouvait être ajustée selon un algorithme prédéterminé. L'usage de filgrastim ou de pegfilgrastim a été permis en présence de neutropénies de grade 4, selon certaines conditions. Les objectifs principaux étaient d'évaluer le taux de réponse tumorale objective et la durée de la réponse au traitement. Les réponses ont été évaluées par les investigateurs et par un comité indépendant. Les analyses d'efficacité et de toxicité ont inclus tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement. Les principaux résultats obtenus sont présentés au tableau suivant.

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

Principaux résultats de l'étude de Kahl (2010)

	Bendamustine (n = 100)	Intervalles de confiance à 95 %
Paramètre d'évaluation de l'efficacité[a]		
Réponse tumorale objective[b]	75 %	65 % à 83 %
Réponse complète[c]	14 %	n.d.
Réponse complète non confirmée[c]	3 %	n.d.
Réponse partielle[c]	58 %	n.d.
Durée médiane de la réponse	9,2 mois	7,1 mois à 10,8 mois
Survie médiane sans progression[d]	9,3 mois	8,1 mois à 11,9 mois
Paramètre d'évaluation de l'innocuité[c]		
Arrêt de traitement lié à des effets indésirables	27 %	n.d.
Réduction de dose liée à des effets indésirables	24 %	n.d.
Neutropénie (grades 3 et 4) (usage de filgrastim ou de pegfilgrastim)	61 % 38 %	n.d.
Thrombocytopénie (grades 3 et 4)	25 %	n.d.
Infections (tous grades)	69 %	n.d.

a Résultat d'évaluation par le comité indépendant
b Pourcentage de patients ayant une réponse complète, une réponse complète non confirmée ou une réponse partielle déterminée selon les critères d'évaluation de *l'International Working Group Response for malignant lymphoma*
c Pourcentage de patients
d Après un suivi médian de 11,8 mois
n.d. Non disponible

Cette étude, de faible niveau de preuve, présente certaines limites méthodologiques, dont un devis sans insu et l'absence de traitement comparateur. Cependant, les réponses au traitement ont été confirmées par un comité indépendant selon des critères d'évaluation reconnus. L'absence de comparaison pourrait se justifier par le fait qu'il n'existe pas de traitement standard reconnu chez les patients atteints d'un LNH à cellules B indolent réfractaire au rituximab. Toutefois, une étude à répartition aléatoire comparant la bendamustine aux meilleurs soins de soutien ou à un traitement au choix de l'investigateur est réalisable. Les caractéristiques de base des patients sont détaillées : 76 % ont une maladie avancée (stade III ou IV) et 62 % présentent un lymphome folliculaire. Les sujets diffèrent quant au nombre de chimiothérapies reçues antérieurement (0 à 6, médiane = 2). Les thérapies administrées correspondent à celles qui sont utilisées au Québec; la majorité des patients avaient reçu une chimiothérapie à base d'analogues des purines (44 %), de CVP (38 %) ou de CHOP (37 %), avec ou sans rituximab. Par contre, de l'avis d'experts, les patients qui présentent une lésion de 2 cm, sans symptômes, ne seraient pas nécessairement traités en pratique. De plus, en ce qui a trait à la définition d'une maladie réfractaire au rituximab, il n'existe pas de critères cliniques

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

prédéfinis et reconnus au Québec. La décision d'amorcer à nouveau un traitement avec le rituximab reste à la discrétion de chaque clinicien. Ainsi, certains critères d'inclusion et d'exclusion peu restrictifs de cette étude entachent la validité externe des résultats. Quant aux objectifs principaux, ils sont jugés adéquats, bien que le délai médian avant l'administration du prochain traitement aurait aussi été un objectif d'évaluation pertinent.

Les résultats démontrent que la bendamustine, administrée en monothérapie, entraîne une réponse tumorale objective chez 75 % des patients : 58 % d'entre eux ont obtenu une réponse partielle. De plus, cette réponse est durable. L'effet observé est jugé cliniquement significatif compte tenu que les patients présentaient une maladie réfractaire au rituximab et que la majorité avaient reçu deux chimiothérapies antérieures ou plus. Les résultats d'analyses de sous-groupes montrent que la réponse tumorale est semblable peu importe l'histologie de la maladie. En ce qui concerne la survie médiane sans progression de 9,3 mois, objectif secondaire d'évaluation, elle est jugée d'ampleur importante. Cependant, aucune donnée de survie médiane globale n'est disponible et la corrélation entre la survie sans progression et la survie globale n'est pas établie pour le LNH à cellules B indolent. De plus, des données provenant d'une étude comparative à répartition aléatoire auraient été souhaitables. D'ailleurs, une étude comparant la bendamustine à divers traitements au choix des investigateurs est en cours de recrutement.

Quant à l'innocuité, les principaux effets indésirables rapportés avec la bendamustine sont les troubles hématologiques et gastro-intestinaux (nausées, diarrhée, vomissements) ainsi que les infections. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents sont la neutropénie (61 %), la thrombocytopénie (25 %), les infections (21 %), la fatigue (14 %) et l'anémie (10 %). La prise en charge de ces effets indésirables, notamment par une interruption temporaire du traitement ou une réduction de dose, permet d'en réduire la gravité et la fréquence. En ce qui a trait à la qualité de vie, aucune donnée n'est rapportée.

L'étude de Friedberg est un essai à devis ouvert, multicentrique et non comparatif, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la bendamustine, administrée en monothérapie, chez 76 adultes atteints d'un LNH à cellules B indolent (n = 61) ou transformé (n = 15), réfractaire ou intolérant au rituximab. Le devis de cet essai est semblable à celui de l'étude précédente. Les patients ne devaient pas avoir reçu plus de trois chimiothérapies antérieures, incluant une greffe autologue de cellules souches. L'indice fonctionnel de ceux-ci, selon l'échelle de l'OMS, devait être de 2 ou moins. La bendamustine était administrée par perfusion intraveineuse à raison de 120 mg/m^2 aux jours 1 et 2 de chaque cycle de 21 jours, pour un maximum de 12 cycles. L'objectif principal était d'évaluer le taux de réponse tumorale objective. Les principaux résultats sont les suivants :

- Une réponse tumorale objective a été observée chez 77 % des sujets (15 % de réponse complète, 19 % de réponse complète non confirmée et 43 % de réponse partielle).
- La durée médiane de la réponse a été de 9 mois (IC95 % : 5,8 mois à 16,7 mois) chez les patients atteints d'un LNH à cellules B indolent.
- La survie médiane sans progression a été de 8,3 mois (IC95 % : 6,6 mois à 10,9 mois) chez les patients atteints d'un LNH à cellules B indolent, après un suivi médian de 26 mois.
- Une réduction de dose a été requise chez 25 % des patients à cause des effets indésirables.
- Les principaux effets indésirables de grades 3 et 4 rapportés sont la neutropénie (54 %), la thrombocytopénie (25 %) et l'anémie (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).

Cet essai est de faible niveau de preuve, car il est non comparatif. Par rapport à l'étude de Kahl, le nombre de patients est moindre et les caractéristiques de la population étudiée diffèrent. En effet, la majorité des patients inclus ont reçu le rituximab en monothérapie antérieurement (76 %) comparativement à ceux de l'étude précédente (1 %). Néanmoins, les données d'efficacité et d'innocuité concordent avec celles de l'étude de Kahl.

En conclusion, les résultats observés quant à la réponse tumorale objective, à la durée de la réponse et à la survie médiane sans progression sont jugés d'ampleur cliniquement significative. Cependant, aucune donnée de survie globale ni de qualité de vie n'est disponible. De plus, les données proviennent de deux études non comparatives, de faible niveau de preuve et qui présentent des limites méthodologiques importantes. Une étude comparative à répartition aléatoire aurait permis de mieux apprécier et quantifier les bénéfices de la bendamustine administrée en monothérapie.

En conséquence, pour l'ensemble de ces considérations, les membres du CSEMI-CEPO sont majoritairement d'avis que la bendamustine en monothérapie ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des patients atteints d'un LNH à cellules B indolent réfractaire au rituximab.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Treanda[MC] sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement d'un LNH à cellules B indolent réfractaire au rituximab, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Friedberg JW, Cohen P, Chen L, et coll.** Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma : results from a phase II multicenter, single-agent study. J Clin Oncol 2008;26:204-10.
- **Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP, et coll.** Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a Multicenter Study. Cancer 2010;116 (1):106-14.
- **Rummel MJ, Kaiser U, Balser C, et coll.** Bendamustine Plus Rituximab Versus Fludarabine Plus Rituximab In Patients with Relapsed Follicular, Indolent and Mantle Cell Lymphomas – Final Results of the Randomized Phase III Study NHL 2–2003 on Behalf of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). ASH Annual Meeting Abstracts 2010: Abstract 856.
- **Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et coll.** Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet [En ligne. Page publiée le 20 février 2013] DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2.

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

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

6 ÉVALUATION DE CERTAINS PANSEMENTS

AQUACEL AG EXTRA[MC] – Traitement des plaies

JUIN 2013

Marque de commerce : Aquacel Ag Extra
Dénomination commune : Pansement antimicrobien - argent
Fabricant : Convatec
Forme : Pansement
Teneurs : Surface active de moins de 100 cm^2, de 100 cm^2 à 200 cm^2, de 201 cm^2 à 500 cm^2 ou de plus de 500 cm^2

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception (formats de 10 cm x 10 cm – 100 cm^2 et de 15 cm x 15 cm – 225 cm^2)
Avis de refus (formats de 5 cm x 5 cm – 25 cm^2 et de 20 cm x 30 cm – 600 cm^2)

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Aquacel Ag Extra[MC] est une gamme de pansements antimicrobiens absorbants, non bordés, composés de fibres gélifiantes et renfermant de l'argent. Ils présentent des fibres de renfort en nylon et sont plus épais que les pansements de la gamme Aquacel Ag[MC], ce qui leur conférerait une plus grande résistance et une capacité d'absorption supérieure. Leur usage est recommandé pour le traitement des plaies exsudatives présentant des signes de colonisation critique. Il s'agit de la première évaluation des pansements Aquacel Ag Extra[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Octobre 2006 Inscription de pansements de la gamme Aquacel Ag[MC]

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Aucune étude publiée comparant l'efficacité des pansements Aquacel Ag Extra[MC] à celle des pansements Aquacel Ag[MC] ou d'autres pansements n'est disponible. L'efficacité des pansements antimicrobiens à l'argent est démontrée pour un usage sur des plaies avec colonisation critique. En ce qui concerne les fibres en nylon, elles permettent de diminuer le rétrécissement des pansements au contact de l'exsudat de la plaie et facilitent leur retrait. Par ailleurs, bien que la meilleure capacité d'absorption ne puisse pas être confirmée, les pansements Aquacel Ag Extra[MC] permettraient de réduire la fréquence des changements de pansements. L'efficacité des pansements Aquacel Ag Extra[MC] est jugée semblable à celle des pansements de la gamme Aquacel Ag[MC] dont la valeur thérapeutique a déjà été reconnue. De plus, les quatre formats de pansements sont jugés pertinents, car ils sont semblables à ceux de pansements actuellement inscrits aux listes de médicaments sous cette dénomination commune.

En conséquence, l'INESSS est d'avis que les pansements Aquacel Ag Extra[MC] satisfont au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des personnes souffrant de brûlures graves

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

ou de plaies chroniques graves avec colonisation critique. Toutefois, aucun bénéfice clinique additionnel ne leur est reconnu par rapport à la gamme de pansements Aquacel Ag[MC].

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

L'évaluation économique d'un pansement d'une dénomination commune inscrite sur la *Liste de médicaments* est réalisée par comparaison de son coût par cm^2 de surface active avec la moyenne ou la médiane des coûts du groupe ayant la même teneur. L'évaluation de la justesse des prix par cm^2 de surface active soumis pour les pansements Aquacel Ag Extra[MC] est présentée dans le tableau suivant.

Comparaison des coûts des pansements Aquacel Ag Extra[MC] et de ceux des pansements antimicrobiens - argent

Surface active	Prix soumis par cm^2 de surface active[a]	Prix moyen par cm^2 de surface active du groupe de comparateurs[a]	Prix médian par cm^2 de surface active du groupe de comparateurs[a]
MOINS DE 100 CM^2			
5 cm x 5 cm - 25 cm^2	0,1200 $	0,1136 $	0,1110 $
100 CM^2 À 200 CM^2			
10 cm x 10 cm - 100 cm^2	0,0639 $	0,0653 $	0,0665 $
201 CM^2 À 500 CM^2			
15 cm x 15 cm - 225 cm^2	0,0650 $	0,0670 $	0,0670 $
PLUS DE 500 CM^2			
20 cm x 30 cm - 600 cm^2	0,0809 $	0,0779 $	0,0779 $

a Selon le prix de la *Liste de médicaments* de mars 2013 ou celui soumis par le fabricant

Les prix par cm^2 de surface active soumis pour les pansements Aquacel Ag Extra[MC] (formats de 10 cm x 10 cm - 100 cm^2 et de 15 cm x 15 cm - 225 cm^2) sont inférieurs à la moyenne ou à la médiane des prix des groupes de pansements antimicrobiens à l'argent ayant une surface active de 100 cm^2 à 200 cm^2 et de 201 cm^2 à 500 cm^2 respectivement, inscrits sur la *Liste de médicaments* de mars 2013. Ainsi, l'INESSS reconnaît que les pansements Aquacel Ag Extra[MC] (formats de 10 cm x 10 cm - 100 cm^2 et de 15 cm x 15 cm - 225 cm^2) satisfont au critère économique et, par conséquent, au critère pharmacoéconomique.

Les prix par cm^2 de surface active soumis pour les pansements Aquacel Ag Extra[MC] (formats de 5 cm x 5 cm - 25 cm^2 et de 20 cm x 30 cm^2 - 600 cm^2) sont supérieurs à la moyenne et à la médiane des prix des groupes de pansements antimicrobiens à l'argent ayant une surface active de moins de 100 cm^2 et de plus de 500 cm^2 respectivement, inscrits sur la *Liste de médicaments* de mars 2013. Ainsi, l'INESSS est d'avis que les pansements Aquacel Ag Extra[MC] (formats de 5 cm x 5 cm - 25 cm^2 et de 20 cm x 30 cm - 600 cm^2) ne satisfont pas au critère économique et, par conséquent, au critère pharmacoéconomique.

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

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

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

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire les formats de 5 cm x 5 cm - 25 cm^2 et de 20 cm x 30 cm - 600 cm^2 d'Aquacel Ag Extra[MC] sur les listes de médicaments.

Cependant, il recommande au ministre d'inscrire les formats de 10 cm x 10 cm - 100 cm^2 et de 15 cm x 15 cm - 225 cm^2 d'Aquacel Ag Extra[MC] à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. Les indications reconnues seraient les mêmes que celles des pansements inscrits sous la dénomination commune suivante : Pansement antimicrobien - argent.

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

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

RECOMMANDATIONS RELATIVES AUX DEMANDES POUR DES PANSEMENTS APPARTENANT À UNE CLASSE DÉJÀ INSCRITE ET AUX DEMANDES D'AJOUT DE FORMATS POUR DES PANSEMENTS DÉJÀ INSCRITS

Nom commercial	Fabricant	Recommandation
Aquacel Extra hydrofiber (5 cm x 5 cm – 25 cm^2)	Convatec	Avis de refus
Aquacel Extra hydrofiber (10 cm x 10 cm – 100 cm^2)	Convatec	Avis de refus
Aquacel Extra hydrofiber (15 cm x 15 cm – 225 cm^2)	Convatec	Avis de refus
Aquacel hydrofiber (1 cm x 45 cm)	Convatec	Ajout à la liste du RGAM - Médicament d'exception/ et à la *Liste - Établissements*
Biatain Silicone (7,5 cm x 7,5 cm – 16 cm^2)	Coloplast	Avis de refus
Biatain Silicone Lite (7,5 cm x 7,5 cm – 13 cm^2)	Coloplast	Avis de refus
Biatain Silicone Lite (10 cm x 10 cm – 36 cm^2)	Coloplast	Ajout à la liste du RGAM - Médicament d'exception/ et à la *Liste - 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).

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation
ACTELION	Xiaflex	collagénase de clostridium histolyticum	Pd. Inj.	0,9 mg	Avis de refus - Valeur thérapeutique
ALLERGAN	Acuvail	kétorolac (trométhamine de)	Sol. Oph.	0.45 % (0.4 mL)	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
ALLERGAN	Botox	onabotulinumtoxinA	Pd. Inj. I.M.	100 UI	Ajout d'une indication reconnue à la Liste Établissements - Médicament d'exception
ALLERGAN	Botox	onabotulinumtoxinA	Pd. Inj. I.M.	200 UI	Ajout d'une indication reconnue à la Liste Établissements - Médicament d'exception
ALLERGAN	Botox	onabotulinumtoxinA	Pd. Inj. I.M.	50 UI	Ajout d'une indication reconnue à la Liste Établissements - Médicament d'exception
B.M.S.	Erbitux	cétuximab	Sol. Perf. I.V.	2 mg/mL (50 mL)	Modification d'une indication reconnue à la liste Établissements - Médicament d'exception
BIOMARIN	Kuvan	saproptérine (dichlorhydrate de)	Co.	100 mg	Sous étude
COLOPLAST	Biatain Silicone (7,5 cm x 7,5 cm - 16 cm²)	pansement absorbant bordé - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis de refus
COLOPLAST	Biatain Silicone Lite (10 cm x 10 cm - 36 cm²)	pansement absorbant bordé - mousse hydrophile seule ou en association	Pans. mince	Moins de 100 cm² (surface active)	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste Établissements
COLOPLAST	Biatain Silicone Lite (7,5 cm x 7,5 cm - 13 cm²)	pansement absorbant bordé - mousse hydrophile seule ou en association	Pans. mince	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis de refus
CONVATEC	Aquacel Ag Extra (10 cm x 10 cm - 100 cm²)	pansement antimicrobien - argent	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
CONVATEC	Aquacel Ag Extra (15 cm x 15 cm - 225 cm²)	pansement antimicrobien - argent	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
CONVATEC	Aquacel Ag Extra (20 cm x 30 cm - 600 cm²)	pansement antimicrobien - argent	Pans.	Plus de 500 cm² (surface active)	Avis de refus
CONVATEC	Aquacel Ag Extra (5 cm x 5 cm - 25 cm²)	pansement antimicrobien - argent	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis de refus
CONVATEC	Aquacel Extra hydrofiber (10 cm x 10 cm - 100 cm²)	pansement absorbant - fibres gélifiantes	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis de refus
CONVATEC	Aquacel Extra hydrofiber (15 cm x 15 cm - 225 cm²)	pansement absorbant - fibres gélifiantes	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Avis de refus
CONVATEC	Aquacel Extra hydrofiber (5 cm x 5 cm - 25 cm²)	pansement absorbant - fibres gélifiantes	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis de refus
CONVATEC	Aquacel Hydrofiber (1 cm x 45 cm)	pansement absorbant - fibres gélifiantes	Mèche	30 cm à 90 cm	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste Établissements
FERRING	Divigel	estradiol-17B	Gel Top.	0,1% (0,25 g)	Avis de refus - Valeur thérapeutique
FERRING	Divigel	estradiol-17B	Gel Top.	0,1% (0,5 g)	Avis de refus
FERRING	Divigel	estradiol-17B	Gel Top.	0,1% (1g)	Avis de refus
GILEAD	Stribild	elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir disoproxil (fumarate de)	Co.	150 mg - 150 mg - 200 mg - 300 mg	Avis de refus
GSK	Tykerb	lapatinib	Co.	250 mg	Modification d'une indication reconnue - Médicament d'exception
INTERMUNE	Esbriet	pirfénidone	Caps.	267 mg	Avis de refus - Valeur thérapeutique
JANSS. INC	Prezista	darunavir	Co.	800 mg	Ajout aux listes de médicaments
KEGO CORP.	Hyper-Sal 7 %	sodium (chlorure de)	Sol. pour Inh.	70 mg/mL (4 mL)	Ajout aux listes de médicaments
LUNDBECK	Treanda	bendamustine (chlorhydrate de)(LLC)	Pd. Perf. I.V.	100 mg	Ajout à la Liste Établissements - Médicament d'exception
LUNDBECK	Treanda	bendamustine (chlorhydrate de)(LLC)	Pd. Perf. I.V.	25 mg	Ajout à la Liste Établissements - Médicament d'exception
LUNDBECK	Treanda	bendamustine (chlorhydrate de)(LNH)	Pd. Perf. I.V.	100 mg	Avis de refus - Valeur thérapeutique
LUNDBECK	Treanda	bendamustine (chlorhydrate de)(LNH)	Pd. Perf. I.V.	25 mg	Avis de refus - Valeur thérapeutique
MERCK	Januvia	sitagliptine	Co.	25 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
MERCK	Januvia	sitagliptine	Co.	50 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
N.NORDISK	Victoza	liraglutide	Sol. Inj. S.C.	6 mg/mL (3 mL)	Avis de refus

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation
NOVARTIS	Seebri Breezhaler	glycopyrronium (bromure de) ou glycopyrrolate	Pd. pour inh.(App)	50 mcg/caps.	Ajout aux listes de médicaments
PFIZER	Inspra	éplérénone	Co.	25 mg	Ajout d'une indication reconnue - Médicament d'exception
PFIZER	Inspra	éplérénone	Co.	50 mg	Ajout d'une indication reconnue - Médicament d'exception
PFIZER	Xalkori	crizotinib	Caps.	200 mg	Sous étude
PFIZER	Xalkori	crizotinib	Caps.	250 mg	Sous étude
PURDUE	OxyNEO	oxycodone	Co. L.A.	10 mg	Modification d'une indication reconnue - Médicament d'exception - Avis de refus
PURDUE	OxyNEO	oxycodone	Co. L.A.	15 mg	Modification d'une indication reconnue - Médicament d'exception - Avis de refus
PURDUE	OxyNEO	oxycodone	Co. L.A.	20 mg	Modification d'une indication reconnue - Médicament d'exception - Avis de refus
PURDUE	OxyNEO	oxycodone	Co. L.A.	30 mg	Modification d'une indication reconnue - Médicament d'exception - Avis de refus
PURDUE	OxyNEO	oxycodone	Co. L.A.	40 mg	Modification d'une indication reconnue - Médicament d'exception - Avis de refus
PURDUE	OxyNEO	oxycodone	Co. L.A.	60 mg	Modification d'une indication reconnue - Médicament d'exception - Avis de refus
PURDUE	OxyNEO	oxycodone	Co. L.A.	80 mg	Modification d'une indication reconnue - Médicament d'exception - Avis de refus
ROCHE	Tamiflu	oseltamivir (phosphate d')	Susp. Orale	6 mg/mL	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
SANOFIAVEN	Allerject	épinéphrine	Sol. Inj. (App)	0,15 mg/dose	Ajout aux listes de médicaments
SANOFIAVEN	Allerject	épinéphrine	Sol. Inj. (App)	0,3 mg/dose	Ajout aux listes de médicaments
SERONO	Rebif	interféron bêta-1a	Sol. Inj. S.C.	22 mcg/0.5 mL (1,5 mL)	Modification d'une indication reconnue - Médicament d'exception
SERONO	Rebif	interféron bêta-1a	Sol. Inj. S.C.	44 mcg/0.5 mL (1,5 mL)	Modification d'une indication reconnue - Médicament d'exception
SERONO	Rebif	interféron bêta-1a	Sol.Inj.S.C.(ser)	22 mcg (6 MUI)	Modification d'une indication reconnue - Médicament d'exception
SERONO	Rebif	interféron bêta-1a	Sol.Inj.S.C.(ser)	44 mcg (12 MUI)	Modification d'une indication reconnue - Médicament d'exception
SHIRE HGT	VPRIV	vélaglucérase alfa	Pd. Perf. I.V.	400 U	Avis de refus - Valeur thérapeutique
TAKEDA	Edarbi	azilsartan médoxomil	Co.	40 mg	Avis de refus
TAKEDA	Edarbi	azilsartan médoxomil	Co.	80 mg	Avis de refus
VERTEX	Kalydeco	ivacaftor	Co.	150 mg	Avis de refus