

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 1^{er} mars 2012 au 15 juillet 2012.

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

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

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

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 1^{er} 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.

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

[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.

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

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