

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 <i>Liste – Établissements</i> – Médicament d'exception : Caps., 75 mg
Octobre 2010	Ajout à la <i>Liste – Établissements</i> – 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 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

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).

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 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

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).

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	■ \$	■ \$	29,12 \$	29,12 \$
> 15-23 kg	■ \$	■ \$	49,89 \$	40,30 \$
> 23-40 kg	■ \$	■ \$	49,89 \$	49,89 \$
> 40 kg	■ \$	■ \$	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 1^{er} 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 1^{er} 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.

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 ■ patients seraient traités sur une période de

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).

3 ans, soit environ ■■■ personnes par année. Le fabricant prévoit que la suspension orale d'oseltamivir à la teneur de 6 mg/ml s'accaparerait ■■■ % 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	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	
	Établissements	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, scénario le plus faible				■■■ \$
		Pour trois ans, scénario le plus élevé				■■■ \$
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 1^{er} 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.
- 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.

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).

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.

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).