

QUINSAIR^{MC} – Infections respiratoires chroniques – Fibrose kystique

JUIN 2017

Marque de commerce : Quinsair
Dénomination commune : Lévofoxacine
Fabricant : Horizon
Forme : Solution pour inhalation
Teneur : 100 mg/ml (2,4 ml)

Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Quinsair^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des personnes atteintes de fibrose kystique souffrant d'infections pulmonaires chroniques.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement des personnes atteintes de fibrose kystique, infectées de façon chronique par le *Pseudomonas aeruginosa*, lorsque la solution d'aztréonam pour inhalation est inefficace, non tolérée ou contre-indiquée.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Quinsair^{MC} est une solution de lévofoxacine, un antibiotique de la classe des fluoroquinolones, administrée par nébulisation. Il est indiqué pour le traitement des adultes atteints de fibrose kystique souffrant d'infections pulmonaires chroniques à *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). D'autres antibiotiques utilisés en nébulisation aux mêmes fins figurent sur les listes des médicaments, notamment l'aztréonam (Cayston^{MC}) et la tobramycine (Tobi^{MC}, Tobi Podhaler^{MC} et versions génériques). Il s'agit de la première évaluation de Quinsair^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi la documentation examinée, les publications d'Elborn (2015 et septembre 2016) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, une méta-analyse en réseau a été considérée (Elborn octobre 2016).

Données à court terme

L'étude multicentrique de non-infériorité, à devis ouvert et à répartition aléatoire d'Elborn (2015) a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de deux antibiotiques en solution pour inhalation, la lévofoxacine et la tobramycine, chez des patients atteints de fibrose kystique, dont l'état était cliniquement stable. Les patients inclus étaient âgés de 12 ans ou plus, présentaient

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par 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 infection chronique à *P. aeruginosa* et avaient reçu au moins 3 cycles de 28 jours de traitement avec la tobramycine en inhalation dans les 12 mois précédant l'inclusion. De plus, leur volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), exprimé en pourcentage de la valeur prédite, devait se situer entre 25 % et 85 %. Les sujets ont été répartis pour recevoir, en nébulisation, la lévofloxacine ou la tobramycine 2 fois par jour, à leur dose respective de 240 mg et 300 mg. Leur administration s'est échelonnée sur 3 cycles de 56 jours, comprenant 28 jours de traitement suivis de 28 jours de repos thérapeutique. Le paramètre d'évaluation principal est la variation relative du pourcentage de la valeur prédite du VEMS à 28 jours par rapport à la valeur initiale. L'analyse de la non-infériorité pour ce paramètre a été effectuée sur la population en intention de traiter. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les deux traitements est supérieure à - 4 %. Si la non-infériorité est démontrée, une analyse de supériorité est prévue. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de la publication d'Elborn (2015)

Paramètre d'évaluation ^a	Lévofloxacine n = 189	Tobramycine n = 93	Différence ^b ou RRI ^c (IC95 %) valeur p
Variation ^d relative moyenne du pourcentage de la valeur prédite du VEMS au jour 28 par rapport à la valeur initiale	2,24 %	0,38 %	1,86 % ^b (-0,66 % à 4,39 %) p = 0,15
Délai médian avant la première exacerbation respiratoire ^e	131 jours	90,5 jours	0,78 ^c (0,57 à 1,07) p = 0,15
Délai médian avant l'administration d'un antibiotique additionnel contre le <i>P. aeruginosa</i>	141 jours	110 jours	0,73 ^c (0,53 à 1,01) p = 0,04
Proportion de patients hospitalisés en raison d'une exacerbation respiratoire ^e	17,5 %	28 %	10,5 % ^b p = 0,04
Variation ^d du score du domaine respiratoire du CFQ-R ^f au jour 28 (en points)	1,88	-1,31	3,19 ^b p = 0,05

a Tous les résultats reposent sur une analyse en intention de traiter, à l'exception du délai médian avant la première exacerbation, qui repose sur une analyse *per protocole*.

b Différence entre les traitements.

c Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*).

d Différence de la moyenne des moindres carrés des variations absolues par rapport aux valeurs de base.

e L'exacerbation correspond à la survenue d'au moins 4 des 12 signes ou symptômes concomitants définissant celle-ci.

f Le *Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised* est un outil validé de mesure de la qualité de vie. Un des domaines évalue les symptômes respiratoires sur une échelle de 100 points. L'augmentation du score indique que la qualité de vie s'améliore.

VEMS : Volume expiratoire maximal en une seconde.

L'étude d'Elborn (2015) est de qualité méthodologique acceptable, malgré son devis ouvert. En effet, il aurait été difficile de réaliser cet essai en double insu puisque chaque antibiotique est administré avec un nébuliseur spécifique. Les caractéristiques de base des groupes sont similaires et la population incluse correspond à celle qui serait traitée au Québec. Le paramètre d'évaluation principal est pertinent et le choix du comparateur, la tobramycine, est adéquat puisqu'il s'agit du traitement standard utilisé pour cette condition. De plus, comme il s'agit d'un paramètre objectif, il n'est pas affecté par le risque de biais introduit par le devis ouvert de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par 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. L'analyse statistique de la non-infériorité a été menée sur la population en intention de traiter. Bien qu'il ait été préférable d'opter pour la population *per protocole*, le faible taux d'abandon observé dans les groupes rassure l'INESSS sur la portée des conclusions pouvant être émises.

Les résultats de la variation relative du pourcentage de la valeur prédite du VEMS indiquent que la lévofloxacine s'est avérée non inférieure à la tobramycine pour améliorer la fonction respiratoire au jour 28. Toutefois, la supériorité n'est pas démontrée ($p = 0,15$). Concernant le délai médian avant la première exacerbation, aucune différence significative n'est observée entre les groupes. Bien que les résultats sur le délai avant l'administration d'un antibiotique additionnel contre le *P. aeruginosa* et sur la variation du score du domaine respiratoire du *Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised* (CFQ-R) soient statistiquement en faveur de la lévofloxacine, la supériorité de cette dernière ne peut être affirmée. En effet, l'intervalle de confiance du rapport des risques instantanés pour le délai avant l'administration d'un antibiotique inclut la valeur un, indiquant que les deux traitements ne se différencient pas l'un de l'autre. De plus, la différence du score du CFQ-R n'atteint pas le seuil jugé cliniquement significatif (4 points), ce qui suggère une efficacité similaire entre les antibiotiques. Par ailleurs, les résultats obtenus sur les hospitalisations liées à une exacerbation respiratoire sont en faveur de la lévofloxacine.

Données à long terme

La publication d'Elborn (septembre 2016) présente les données issues d'une prolongation de l'étude précédente. Quatre-vingt-huit patients ont participé à cette phase de prolongation à devis ouvert, d'une durée de 24 semaines. Ils ont tous reçu 3 cycles de traitement avec la lévofloxacine en inhalation, quel que soit l'antibiotique administré initialement. Les résultats obtenus montrent que les patients traités uniquement avec la lévofloxacine présentent une amélioration de leur VEMS aux cycles 4 et 5, mais pas au cycle 6. Les patients traités initialement avec la tobramycine, puis transférés à la lévofloxacine lors de la phase de prolongation, présentent aussi une amélioration de leur VEMS, et ce, pour les 3 cycles de traitement additionnels. Finalement, des bénéfices soutenus sont observés au niveau du CFQ-R. Ainsi, bien que cette étude soit de faible niveau de preuve, elle suggère que les bénéfices sur la fonction pulmonaire et sur la qualité de vie tendent à se maintenir au cours des 6 cycles de traitement avec la lévofloxacine et lors d'un transfert de la tobramycine à la lévofloxacine.

Innocuité

Dans l'étude d'Elborn (2015), la proportion de patients ayant éprouvé au moins un effet indésirable est semblable dans les 2 groupes : 100 % avec la tobramycine et 98,9 % avec la lévofloxacine. Des effets indésirables graves se sont manifestés chez 22 % des personnes traitées avec la lévofloxacine et chez 32,2 % de celles traitées avec la tobramycine. Les effets indésirables survenus plus fréquemment avec la lévofloxacine, avec une différence d'incidence d'au moins 5 % entre les groupes, sont notamment la progression de la maladie, la toux, l'augmentation des expectorations et l'hypersécrétion des sinus paranasaux. Enfin, l'effet indésirable le plus fréquent, clairement associé à la solution de lévofloxacine, est la dysgueusie rapportée chez 25,3 % des sujets, comparativement à aucun cas avec la tobramycine.

Par ailleurs, comme mentionné dans la monographie de produit, l'administration par inhalation de plusieurs doses de la solution de lévofloxacine entraîne une exposition systémique à la lévofloxacine, semblable à celle observée après l'administration systémique de 250 mg de lévofloxacine. Des effets indésirables, normalement rencontrés avec l'administration systémique

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

de la lévofloxacine, peuvent être observés. Toutefois, les nausées, l'arthralgie et les tendinites, effets indésirables associés à l'administration systémique, ont été répertoriées peu souvent dans l'étude d'Elborn (2015).

Comparaison avec d'autres antibiotiques

La méta-analyse en réseau d'Elborn (octobre 2016) a été fournie pour documenter l'analyse pharmacoéconomique. Elle vise principalement à comparer l'efficacité de la solution de lévofloxacine à celle d'autres antibiotiques en inhalation, pour traiter les infections chroniques à *P. aeruginosa* chez les personnes atteintes de fibrose kystique. Les comparateurs sélectionnés sont l'aztréonam et la tobramycine en solution et en poudre.

Cette méta-analyse comporte plusieurs limites. En effet, elle présente une hétérogénéité importante dans les études incluses dans les réseaux. De plus, il existe des disparités quant aux caractéristiques de base de leur population, à leur devis et leurs biais de validité interne et aux covariables pouvant influencer l'effet des traitements. À titre d'exemple, citons l'usage antérieur ou non de la solution de tobramycine et la durée de l'exposition à cet antibiotique, l'âge des patients, l'évolution dans le temps de l'usage des traitements de fond de la fibrose kystique (dornase alfa, azithromycine, etc.), les définitions d'exacerbation et les critères d'hospitalisation ou d'usage d'un antibiotique additionnel. Par conséquent, cette méta-analyse présente trop de limites pour que ses conclusions soient retenues.

Besoin de santé

L'arsenal thérapeutique d'antibiotiques antipseudomonaux administrés en inhalation se résume principalement à deux molécules : l'aztréonam et la tobramycine, cette dernière demeurant le standard de traitement. Vu l'épuisement de leur effet avec le temps et l'existence de souches de *P. aeruginosa* multirésistantes, le recours à d'autres antibiotiques en inhalation demeure un besoin de santé. Notons que cette voie d'administration est idéale pour obtenir une concentration élevée et localisée d'antibiotique dans les expectorations, tout en réduisant au minimum l'exposition systémique. D'autres contraintes restrictives à l'usage des antibiotiques précités motivent le besoin de santé, en l'occurrence : la présence d'une allergie, la survenue d'une intolérance et les inconvénients associés au régime posologique pouvant affecter négativement la fidélité au traitement. De l'avis d'experts, cette dernière constitue un problème non négligeable chez les patients atteints de fibrose kystique. Leurs multiples traitements pharmacologiques et physiothérapeutiques constituent un fardeau important dans l'organisation de leurs activités quotidiennes et amoindrissent leur qualité de vie.

Compte tenu de ce qui précède, la solution de lévofloxacine pourrait répondre au besoin de santé exprimé ci-dessus, en raison de certaines de ses caractéristiques avantageuses. De fait, sa posologie biquotidienne et sa courte durée de nébulisation (5 minutes) peuvent être attrayantes pour les patients.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription qui se sont prévalus de leur droit de vote sont majoritairement d'avis que la solution de lévofloxacine pour inhalation satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'infection chronique à *P. aeruginosa*, chez les adultes atteints de fibrose kystique.

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

Motifs de la position majoritaire

- En ce qui concerne l'effet sur la fonction respiratoire, la solution pour inhalation de lévofloxacine est non inférieure à celle de tobramycine chez les personnes ayant été préalablement exposées à cette dernière.
- L'effet de ces deux antibiotiques est similaire quant aux délais avant la survenue d'une exacerbation et avant le recours à un autre antibiotique antipseudomonal, ainsi que sur la qualité de vie.
- Les bénéfices sur la fonction pulmonaire et sur la qualité de vie tendent à se maintenir au cours des 6 cycles de traitement avec la lévofloxacine et après un changement de traitement entre la tobramycine et la lévofloxacine.
- Outre la dysgueusie observée exclusivement avec la solution de lévofloxacine, son profil d'effets indésirables à court terme ressemble à celui de la solution de tobramycine.
- La solution de lévofloxacine permettrait de combler un besoin de santé important, car peu d'antibiotiques pouvant être administrés en inhalation sont disponibles pour traiter l'infection chronique à *P. aeruginosa*.

Motifs de la position minoritaire

- La variation relative du pourcentage de la valeur prédite du VEMS au jour 28 montre que l'effet de la solution de lévofloxacine sur la fonction respiratoire est non inférieur à celui de la tobramycine.
- Aucune donnée quant aux bénéfices sur la fonction respiratoire et sur la qualité de vie n'est disponible au-delà de 6 cycles de traitement avec la lévofloxacine.
- Bien que le profil des effets indésirables à court terme de ces antibiotiques se ressemble, hormis la dysgueusie, les risques associés à l'exposition systémique que procure l'administration de doses multiples de la solution de lévofloxacine ne sont pas connus, ce qui est préoccupant.

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

Le prix de vente garanti d'une ampoule à usage unique de solution pour inhalation de lévofloxacine est de 72,23 \$, ce qui correspond à un coût de traitement annuel de 26 293 \$. Il est identique à celui de l'aztréonam et supérieur à celui de la tobramycine en poudre ou en solution pour inhalation (9 967 \$ à 18 722 \$), ainsi qu'à celui de la forme injectable de tobramycine (3 249 \$ à 6 789 \$) administrée en nébulisation.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une étude coût-utilité non publiée. Elle a pour objectif d'évaluer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de la solution pour inhalation de lévofloxacine, en comparaison avec la tobramycine en poudre et en solution pour inhalation ainsi qu'avec l'aztréonam, pour le traitement des personnes atteintes de fibrose kystique ayant une infection pulmonaire chronique à *P. aeruginosa*. Toutefois, puisqu'elle s'appuie sur la méta-analyse et que les conclusions de cette dernière n'ont pas été retenues, il en est de même pour l'analyse coût-utilité qui en découle.

Comparativement aux différentes formulations de tobramycine, puisque l'INESSS a reconnu à la lévofloxacine une efficacité et une innocuité qui lui sont similaires, il a procédé à une analyse de minimisation des coûts. Il en ressort que le traitement avec la solution pour inhalation de lévofloxacine est toujours le plus coûteux. Toutefois, pour les personnes qui ne peuvent

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

bénéficier d'un traitement avec la tobramycine, l'aztréonam peut être administré et représente donc un comparateur adéquat à la lévofloxacine. Étant donné l'absence de données comparant directement ces derniers, l'INESSS a réalisé une mise en parallèle des coûts et des conséquences de chacun.

Analyse coût-conséquences réalisée par l'INESSS, comparant les solutions pour inhalation de lévofloxacine et d'aztréonam pour le traitement des personnes atteintes de fibrose kystique infectées de façon chronique par le *P. aeruginosa*

	Lévofloxacine	Aztréonam
Coût annuel de traitement	26 293 \$	26 293 \$
	<i>Identique</i>	
Fréquence d'administration	2 fois par jour	3 fois par jour
	<i>En faveur de la lévofloxacine</i>	
EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ	Lévofloxacine contre tobramycine (Elborn 2015)	Aztréonam contre tobramycine (Assael 2012)
Variation relative du pourcentage de la valeur prédite du VEMS au jour 28 par rapport à la valeur initiale Différence (IC95 %)	Lévofloxacine : 2,24 % Tobramycine : 0,38 % 1,86 % (-0,66 % à 4,39 %) Non-infériorité démontrée	Aztréonam : 8,35 % Tobramycine : 0,55 % 7,8 % (3,86 % à 11,73 %) Supériorité démontrée
Délai médian avant l'administration d'antibiotiques antipseudomonaux pour une exacerbation respiratoire	RRI (IC95 %) : 0,73 (0,53 à 1,01)	p < 0,001
Hospitalisations pour des problèmes respiratoires sur 3 cycles	(Proportion de patients) Différence de 10,5 % p = 0,04	(Nombre d'hospitalisations) Différence de 18 p = 0,044
Variation du score du domaine des symptômes du CFQ-R ^a au jour 28 par rapport à la valeur initiale	Différence : 3,07 points Statistiquement mais non cliniquement significative	Différence : 5,6 points Statistiquement et cliniquement significative
Profil d'effets indésirables	Apparaissent globalement semblables, à l'exception de la dysgueusie, rapportée plus fréquemment avec la lévofloxacine (25,3 %)	
Bilan comparatif de l'efficacité et de l'innocuité	<i>Aucune comparaison possible des agents : les différences doivent être interprétées avec prudence</i>	

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés

a *Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised* : Instrument de mesure spécifique à la fibrose kystique, conçu pour évaluer les conséquences d'un traitement sur la santé globale, la vie quotidienne, le bien-être perçu et les symptômes. Le score varie de 0 à 100 points, la valeur la plus élevée indiquant une meilleure santé. La variation minimale cliniquement significative du score relatif à l'évaluation des symptômes est de 4 points.

Selon l'analyse effectuée par l'INESSS, les coûts des traitements comparés seraient identiques. Au regard de la fréquence d'administration, elle est plus avantageuse avec la solution pour inhalation de lévofloxacine. Cet avantage est d'autant plus significatif si l'on tient compte du nombre de traitements en inhalation que doivent recevoir les patients atteints de fibrose kystique. Par ailleurs, le profil d'effets indésirables observés apparaît globalement semblable entre les traitements; bien que la dysgueusie soit fréquemment rapportée avec la lévofloxacine, il est difficile de se prononcer sur la portée clinique de cette différence.

Aussi, les données cliniques disponibles ne permettent pas de conclure quant à une similitude ou une différence de la solution pour inhalation de lévofloxacine, relativement à celle

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par 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'aztréonam. De fait, de nombreuses différences limitent la fiabilité des conclusions pouvant être tirées de la comparaison des études d'Elborn (2015) et d'Assael. Citons, notamment, la proportion de patients ayant été exposée à un minimum de 3 cycles de traitement avec la tobramycine et le profil d'usage des traitements de fond de la fibrose kystique administré aux patients. Ainsi, la mise en parallèle de ces études permet tout au plus d'attester que, tant sur les paramètres principal et secondaires, la lévofloxacine est non inférieure à la tobramycine, alors que l'aztréonam a démontré une supériorité par rapport à la tobramycine, et ce, dans leurs populations respectives.

En conclusion, l'INESSS est d'avis que la solution de lévofloxacine pour inhalation ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique lorsqu'elle est comparée à la tobramycine. Toutefois, il ne peut statuer sur ces critères lorsque la comparaison est faite avec l'aztréonam.

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'infection chronique par *P. æruginosa* marque un tournant dans l'évolution de la fibrose kystique chez un patient. D'une part, l'incidence de cette infection augmente avec l'âge; d'autre part, l'espérance de vie des personnes atteintes de fibrose kystique s'est accrue grâce aux avancées thérapeutiques et à une approche plus agressive de traitement. Il demeure que les exacerbations résultant d'un mauvais contrôle de l'infection à *P. æruginosa* peuvent entraîner un déclin irréversible de la fonction respiratoire, une hausse de la morbidité et de la mortalité. La détérioration de l'état du patient au long cours peut également conduire à une transplantation. C'est pourquoi l'accès à plusieurs antibiotiques antipseudomonaux en inhalation est important, particulièrement pour les patients chez qui il n'y a plus d'option thérapeutique en raison d'un échec, d'une intolérance ou d'une contre-indication à tous les antibiotiques en inhalation inscrits aux listes. L'INESSS est donc d'avis que cet élément est suffisamment important pour permettre le remboursement de la lévofloxacine en dernier recours, malgré l'absence de conclusion sur son efficacité contre l'aztréonam en solution pour inhalation.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire basée sur les données de facturation de l'aztréonam. Il est supposé que la durée de traitement avec la solution de lévofloxacine pour inhalation serait la même qu'avec l'aztréonam. De plus, il est estimé que les parts de marché de la solution de lévofloxacine pour inhalation proviendraient de l'aztréonam, et qu'elles seraient de ■■ %, ■■ % et ■■ % au cours des 3 prochaines années. Il est prévu que la lévofloxacine ne créerait pas d'expansion du marché à la suite de son inscription.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par 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 de l'inscription de Quinsair^{MC} à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments*

		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a					
Fabricant	RAMQ	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$
	Nombre d'ordonnances	█	█	█	█
INESSS	RAMQ	305 661 \$	314 535 \$	332 283 \$	952 479 \$
	Nombre d'ordonnances	76	78	82	236
IMPACT NET^b					
Fabricant	RAMQ	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$
	RAMQ	164 926 \$	165 713 \$	175 121 \$	505 761 \$
INESSS	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^c			336 075 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^d			675 446 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Les estimations supposent que 10 % des patients présentent un échec, une intolérance ou une allergie à l'aztréonam.
- d Les estimations supposent que 20 % des patients présentent un échec, une intolérance ou une allergie à l'aztréonam.

Selon l'INESSS, la majorité des hypothèses émises par le fabricant ne peuvent être retenues. De fait, il considère que la solution de lévofloxacine pour inhalation ne devrait être remboursée que lorsque la solution d'aztréonam pour inhalation est inefficace, non tolérée ou contre-indiquée. Selon l'avis d'experts consultés, cette proportion est estimée à 15 % des utilisateurs d'aztréonam. Lorsque cette dernière information est combinée aux statistiques de facturation de la RAMQ, il appert qu'au cours de chacune des 3 prochaines années, 12 personnes en moyenne recevraient la lévofloxacine.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 506 000 \$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ à la suite de l'inscription de la solution de lévofloxacine pour inhalation.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Quinsair^{MC} sur les listes des médicaments. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Les solutions pour inhalation de lévofloxacine et de tobramycine sont similaires quant à leur effet sur la fonction respiratoire, sur les délais avant la survenue d'une exacerbation et avant le recours à un autre antibiotique antipseudomonal ainsi que sur la qualité de vie.
- Outre la dysgueusie observée exclusivement avec la solution de lévofloxacine, son

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

profil d'effets indésirables à court terme ressemble à celui de la solution de tobramycine.

- La solution de lévofloxacine permettrait de combler un besoin de santé important, car peu d'antibiotiques pouvant être administrés en inhalation sont disponibles pour traiter l'infection chronique par le *P. aeruginosa*.
- Le coût d'un traitement avec la solution de lévofloxacine pour inhalation est supérieur à celui des différentes formulations de tobramycine administrée en inhalation ou en nébulisation, et ce, pour une efficacité et une innocuité jugées comparables.
- L'efficience de la solution de lévofloxacine pour inhalation relativement à l'aztréonam ne peut être appréciée, compte tenu des limites liées aux données cliniques permettant de les comparer.
- L'INESSS est d'avis que les conséquences des exacerbations résultant d'un mauvais contrôle de l'infection à *P. aeruginosa*, chez les patients atteints de fibrose kystique qui n'ont plus d'option thérapeutique, sont suffisamment importantes pour permettre le remboursement de la lévofloxacine en dernier recours.
- L'impact budgétaire de l'inscription de la solution de lévofloxacine pour inhalation serait d'environ 506 000 \$ pour les 3 années suivant son inscription pour les personnes chez qui la solution d'aztréonam pour inhalation est inefficace, non tolérée ou contre-indiquée.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Assael BM, Pressler T, Bilton D, et coll.** Inhaled aztreonam lysine vs. inhaled tobramycin in cystic fibrosis: a comparative efficacy trial. *J Cyst Fibros* 2013;12(2):130-40.
- **Elborn JS, Flume PA, Cohen F, et coll.** Safety and efficacy of prolonged levofloxacin inhalation solution (APT1026) treatment for cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infection. *J Cyst Fibros* 2016 Sep;15(5):634-40.
- **Elborn JS, Geller DE, Conrad D, et coll.** A phase 3, open-label, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) versus tobramycin inhalation solution in stable cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2015;14(4):507-14.
- **Elborn JS, Vataire AL, Fukushima A, et coll.** Comparison of inhaled antibiotics for the treatment of chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in patients with cystic fibrosis: Systematic literature review and network meta-analysis. *Clin Ther* 2016 Oct;38(10):2204-26.
- **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. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med* 1994;331(10):637-42.

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

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