

**TOMVI<sup>MC</sup>**

## ***Induction de l'anesthésie générale***

**Avis transmis au ministre en mars 2021**

**Marque de commerce :** Tomvi

**Dénomination commune :** Étomidate

**Fabricant :** Sterimax

**Forme :** Solution pour perfusion intraveineuse

**Teneur :** 2 mg/ml (10 ml)

### **Inscription – Avec conditions**

---

#### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Tomvi<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements*, si la condition suivante est respectée.

#### **Condition**

- Atténuation du fardeau économique

## **Évaluation**

#### **CONTEXTE D'ÉVALUATION**

Le contexte d'urgence sanitaire lié à la pandémie de COVID-19 a pour effet de solliciter de façon importante les ressources du système de santé. Cette situation exerce notamment une pression mondiale extrêmement importante sur les stocks de médicaments. Au printemps 2020, la demande pour les sédatifs les plus couramment utilisés aux unités des soins intensifs et au bloc opératoire (propofol, dexmédétomidine, étomidate, kétamine, lorazépam et midazolam, notamment) a augmenté de façon notable et les réserves de médicaments essentiels pour les soins critiques étaient extrêmement limitées dans plusieurs pays (Cheng 2020, Phend 2020). Au Canada, en date du 31 mars 2020, la kétamine, le propofol et le rocuronium, bloqueur neuromusculaire non dépolarisant, ont fait l'objet de pénuries attendues de niveau 3, soit celles pouvant avoir le plus de répercussions, à la fois sur l'approvisionnement en médicaments et sur le système de soins de santé canadien, en raison de la faible disponibilité d'autres sources d'approvisionnement, d'ingrédients ou de thérapies. C'est dans ce contexte que la commercialisation de l'étomidate a été accélérée par Santé Canada, afin de pallier d'éventuelles difficultés d'approvisionnement en agents sédatifs (Santé Canada 2020).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les agents sédatifs et bloqueurs neuromusculaires sont notamment employés au bloc opératoire, dans les services d'urgence, dans les unités de soins palliatifs ainsi que dans le contexte de l'aide médicale à mourir. Certaines de ces molécules sont également employées aux unités des soins intensifs, y compris chez les patients souffrant de complications graves de la COVID-19 nécessitant une ventilation mécanique.

Au printemps 2020, craignant que certains besoins ne puissent pas être comblés, le ministère de la Santé et des Services sociaux a demandé à l'INESSS de répertorier les médicaments qui pourraient constituer des alternatives à ces molécules. L'étomidate a été identifié comme un agent sédatif alternatif pour l'induction de l'anesthésie (INESSS 2020a) et comme option de remplacement du propofol et du phénobarbital, dans le cadre de l'aide médicale à mourir (INESSS 2020b). Le fabricant a par la suite été encouragé à soumettre une demande d'inscription à l'INESSS.

#### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

L'étomidate est un modulateur sélectif des récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique de type A (GABA-A). En prolongeant l'ouverture de leur canal, il augmente et prolonge la liaison du GABA libéré au niveau des terminaisons présynaptiques et favorise donc l'effet de ce dernier, qui est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central.

Tomvi<sup>MC</sup> a été homologué en juillet 2020 pour l'induction de l'anesthésie générale et comme supplément aux anesthésiques moins puissants pendant l'anesthésie pour de brèves interventions médicales telles que la dilatation et le curetage ou la conisation cervicale. Sa commercialisation a été autorisée selon la [Ligne directrice – Présentations de drogue fondées sur les données de tierces parties \(Source documentaire et expérience de commercialisation\)](#) de Santé Canada. Tomvi<sup>MC</sup> correspond à une formulation à base de propylène glycol d'étomidate dont l'utilisation a anciennement été remplacée par l'émulsion lipidique qui était accessible depuis plus d'une décennie par l'intermédiaire du *Programme d'accès spécial* de Santé Canada. Les autorisations octroyées concernaient son utilisation pour les intubations en séquence rapide réalisées dans un contexte d'urgence et, plus rarement pour l'électroconvulsivothérapie. Il s'agit de la première évaluation de Tomvi<sup>MC</sup> par l'INESSS.

#### **VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

##### **Contexte clinique**

L'anesthésie générale est un état d'inconscience réversible induit pharmacologiquement dont les différentes phases sont l'induction, le maintien, l'émergence et la récupération. Le blocage des réactions réflexes autonomes est recherché afin d'assurer le maintien, dans la mesure du possible, de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle et de la pression intracrânienne des patients inconscients. Les agents pharmacologiques utilisés sont généralement une combinaison d'un sédatif, d'un analgésique opiacé et d'un relaxant musculaire. Parfois, de la lidocaïne est utilisée lorsqu'une intubation est prévue pour atténuer la réponse des voies respiratoires à la laryngoscopie et à l'intubation endotrachéale. Le but de l'induction de l'anesthésie générale est de produire un état hypnotique rapide, fiable et sécuritaire pour un patient subissant un acte médical douloureux ou anxiogène. Chez les patients adultes, l'induction est généralement obtenue par des anesthésiques administrés par voie intraveineuse en raison de leur perfusion cérébrale rapide. L'ajout d'autres agents après la perte de conscience permet d'améliorer la qualité de la sédation, de réduire les doses de chacun des médicaments ainsi que la survenue d'événements indésirables. Parmi les agents sédatifs injectables utilisés pour l'induction de l'anesthésie

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

générale, le propofol (Diprivan<sup>MC</sup> et version générique), la kétamine (Kétalar<sup>MC</sup>) et le midazolam (versions génériques) sont notamment inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissements*.

### **Besoin de santé**

Le choix d'agent sédatif utilisé pour l'induction de l'anesthésie générale est orienté par la durée de la chirurgie, le niveau de stimulation douloureuse de l'intervention et les caractéristiques des patients. Le propofol est l'agent inducteur privilégié chez la plupart des patients en raison de ses délais d'action et de récupération courts et de sa sécurité d'utilisation. Son utilisation dans ce contexte est toutefois associée à la survenue d'hypotension, facteur de risque de complications postopératoires, y compris la mortalité. Chez les patients hypotendus, la kétamine constitue donc un choix plus approprié puisqu'elle augmente la pression artérielle, la fréquence et le débit cardiaques. Chez les patients instables ou soupçonnés de l'être, le maintien de l'équilibre hémodynamique et de la ventilation est crucial. Pour accroître la probabilité d'atteindre un tel objectif, des combinaisons d'agents peuvent être employées. Il existe toutefois un besoin d'options sécuritaires chez des patients présentant une instabilité hémodynamique, particulièrement dans le contexte où le propofol ou la kétamine serait indisponible.

### **Appréciation des données**

Pour être admissible à une évaluation par Santé Canada selon les lignes directrices sur les données de tierces parties, certains éléments doivent être fournis par le fabricant, notamment les résultats d'une revue systématique réalisée selon la méthodologie décrite dans le *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of interventions*. L'évaluation de l'INESSS repose sur les résultats de la revue systématique soumise dans le cadre de l'homologation, plus particulièrement sur les résultats de trois études incluses dans cette revue (Heath 1988, Herregods 2003, Wu 2013).

L'objectif de la revue systématique est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'étomidate à une dose variant de 0,2 à 0,6 mg/kg par rapport à celles de traitements standards, que ce soit pour l'induction de l'anesthésie générale ou comme supplément pendant l'anesthésie pour de brèves interventions médicales. Elle inclut des essais cliniques à répartition aléatoire ou ce qui semblait s'y apparenter. L'analyse principale repose sur les résultats provenant des 18 études publiées ou non et réalisées à double insu. Aucune méta-analyse ni autre méthode de synthèse n'a été effectuée, en raison de l'hétérogénéité importante des études répertoriées en ce qui a trait à leur devis, aux traitements employés et aux outils et échelles utilisés pour mesurer l'efficacité.

L'INESSS a pris connaissance des résultats des différentes études incluses dans la revue systématique, ceux-ci étant présentés sous forme de tableaux résumés. L'examen des résultats de trois études d'intérêt (Heath, Herregods et Wu) réalisées dans le contexte d'interventions chirurgicales brèves (avortements chirurgicaux, cardioversion électrique) permet de conclure que lorsque l'étomidate est utilisé pour l'induction de l'anesthésie générale, le délai d'induction, la durée de l'anesthésie et le délai de récupération sont semblables à ceux observés avec le propofol. La validité externe de ces études est toutefois faible, puisque l'étomidate n'est pas utilisé au Québec pour l'induction de l'anesthésie générale chez des patients stables sur le plan hémodynamique; il est plutôt utilisé chez des patients hémodynamiquement instables ou soupçonnés de l'être. Cependant, en dépit de l'absence d'études réalisées sur ces patients, les experts consultés sont d'avis que l'expérience clinique acquise avec l'étomidate depuis plusieurs années chez les patients hémodynamiquement instables corrobore les

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

observations faites dans ces études. Aucune étude n'a été répertoriée pour documenter l'efficacité et l'innocuité de l'étomidate en maintien de l'anesthésie.

### Innocuité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors de l'utilisation de l'étomidate sont les douleurs liées à l'injection, les nausées et vomissements postopératoires, les myoclonies et une insuffisance surrénalienne transitoire. Il est à noter que les formulations d'étomidate à base de propylène glycol sont associées à la survenue de phlébites et de thromboembolies veineuses (Doenicke 1994, Doenicke 1999, Fragen 1976, Hendry 1978, Kosarek 2011), ce qui n'est pas le cas de la formulation lipidique disponible jusqu'à tout récemment par l'intermédiaire du *Programme d'accès spécial* (Zacharias 1979, Doenicke 1990). Les données issues des essais cliniques ainsi que celles issues de l'expérience postcommercialisation indiquent que le profil d'innocuité de l'étomidate est acceptable dans le contexte où il est utilisé chez des patients requérant la stabilité hémodynamique qu'il procure.

### **Perspective du patient**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient.

### **Perspective du clinicien**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion d'anesthésistes et d'urgentologues qu'il a consultés.

Au bloc opératoire, l'intérêt pour une molécule comme l'étomidate concerne les situations où l'induction de l'anesthésie générale est considérée comme à haut risque en vue d'une intubation ou d'une chirurgie, c'est-à-dire chez des patients pour qui une hypotension pourrait avoir des conséquences cliniques importantes (traumatismes crâniens, pathologies intracrâniennes aiguës, choc sévère, notamment). En effet, la survenue d'une hypotension lors de l'induction est un facteur indépendant de morbidité liée à l'anesthésie (Arbous 2001). Chez des patients hémodynamiquement instables, une hypotension au moment de l'induction peut être à l'origine de complications engageant le pronostic vital des patients (Jaber 2006, Simpson 2012, Schwartz 1995). Dans ces circonstances, les anesthésistes peuvent avoir recours à une combinaison d'agents sédatifs pour éviter l'hypotension et ses conséquences potentielles, ou à l'étomidate. Ces situations sont toutefois peu courantes, y compris dans les centres de traumatologie. En effet, la majorité des interventions réalisées au bloc opératoire sont des chirurgies électives; elles sont réalisées chez des patients dont les maladies sous-jacentes sont stables selon des protocoles d'anesthésie standardisés. Pour la très grande majorité des interventions chirurgicales, l'étomidate est donc une alternative aux autres agents, qui ne serait considérée qu'en cas d'indisponibilité des sédatifs-hypnotiques les plus fréquemment employés.

Au Québec, l'étomidate est depuis plusieurs années utilisé pour l'intubation en séquence rapide dans les services d'urgence. L'objectif du recours à un agent anesthésique dans ce contexte est d'atténuer les réflexes autonomes pouvant survenir lors de la laryngoscopie et donc de faciliter l'intubation tout en réduisant le risque d'aspiration. Dans un contexte d'urgence, chez les patients nécessitant une intubation et qui sont hypotendus ou hypovolémiques, la kétamine et l'étomidate sont les agents de choix. Toutefois, contrairement à la kétamine, l'étomidate permet de maintenir une perfusion cérébrale adéquate et de réduire le risque de lésions secondaires en empêchant l'augmentation de la pression intracrânienne. Cela fait de l'étomidate l'agent de choix chez les patients souffrant de traumatismes crâniens ou de pathologies

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

intracrâniennes aiguës, notamment. Face à la nécessité urgente d'oxygéner un patient et de sécuriser ses voies respiratoires et à une information limitée permettant de juger de sa condition, l'étomidate est souvent utilisé d'emblée. De façon analogue, l'étomidate est parfois employé pour obtenir une sédation lors de procédures brèves chez des patients hypotendus ou dans des situations où une stabilisation cardiorespiratoire est nécessaire (ex. cardioversion électrique d'urgence).

L'effet indésirable le plus redouté de l'étomidate est l'insuffisance surrénalienne. Elle découle de l'inhibition réversible de la 11-bêta hydroxylase qui convertit le 11-déoxycortisol en cortisol. Les concentrations circulantes réduites de cortisol qui en découlent semblent demeurer dans l'intervalle physiologique et être transitoires. Toutefois, la possibilité que cette suppression s'accompagne d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité par l'incapacité de produire une réponse adrénérergique à un stress constitue un frein à son utilisation. Par ailleurs, la survenue de davantage de phlébites et de thromboses avec les formulations contenant du propylène glycol comme celle de Tomvi<sup>MC</sup> demeure à prendre en considération.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de Tomvi<sup>MC</sup> est reconnue.

##### **Motifs de la position majoritaire**

- L'étomidate est un agent sédatif-hypnotique dont les délais d'action et de récupération sont semblables à ceux du propofol et de la kétamine.
- Sa neutralité au niveau hémodynamique le distingue chez certains patients, soit ceux chez qui une hypotension lors de l'induction de l'anesthésie pourrait avoir des conséquences cliniques importantes.
- Son profil d'innocuité, marqué notamment par les phlébites, les thromboses, les myoclonies et la suppression surrénalienne, est acceptable lorsqu'il est utilisé chez des patients requérant la stabilité hémodynamique qu'il procure.
- L'étomidate est utilisé depuis de nombreuses années au Québec dans des situations cliniques particulières, principalement dans un contexte d'urgence pour l'intubation en séquence rapide et plus rarement comme agent d'induction pour des patients hémodynamiquement instables.

##### **Motifs de la position minoritaire**

- Comme agent d'induction de l'anesthésie générale, l'étomidate répond à un besoin de santé très minime auquel les anesthésistes peuvent répondre en combinant plusieurs agents.
- Il est regrettable que les indications octroyées dans l'avis de conformité n'incluent pas l'intubation en séquence rapide, puisqu'il s'agit de l'usage pour lequel l'étomidate répondrait au plus grand besoin au Québec.
- La formulation à base de propylène glycol présente un profil d'innocuité plus défavorable que celui de la formulation à laquelle les cliniciens avaient accès par le *Programme d'accès spécial* de Santé Canada.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

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

Le prix soumis d'une fiole contenant 20 mg d'étomidate est de 39,50 \$. En considérant une posologie de 0,2 à 0,3 mg/kg pour l'induction de l'anesthésie générale, son coût de traitement varie de 30 à 45 \$. Il est supérieur à celui du propofol (■ \$), de la kétamine (■ à ■ \$) et du midazolam (■ \$). Le coût de ces traitements est calculé pour une personne de 76 kg.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif de comparer l'étomidate au propofol, à la kétamine et au midazolam pour l'induction de l'anesthésie générale. Cette analyse se base sur l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre ces molécules.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse n'est pas adéquate. En effet, il est d'avis que des différences ressortent de la comparaison des bénéfices cliniques par rapport au propofol, notamment quant au profil d'innocuité et les suivis médicaux qui en découlent. De plus, il estime que le propofol est le comparateur le plus pertinent dans le contexte d'une induction de l'anesthésie générale, puisqu'il est l'agent inducteur privilégié chez la plupart des patients en raison de ses délais d'action et de récupération courts et de sa sécurité d'utilisation. Pour ces raisons, une analyse coût-conséquences est réalisée afin de mettre en parallèle les données cliniques et économiques de l'étomidate comparativement au propofol.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

## Analyse coût-conséquences comparant l'étomidate au propofol pour l'induction de l'anesthésie générale (INESSS)

	Étomidate	Propofol
<b>Données cliniques</b>		
Efficacité	Le délai d'induction, la durée d'anesthésie et le délai de récupération sont similaires.	
Profil d'innocuité	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Douleur au site d'administration (plus fréquent)</li> <li>– Myoclonies</li> <li>– Nausées et vomissements postopératoires</li> <li>– Insuffisance surrénalienne</li> <li>– Phlébites et thromboses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Douleur au site d'administration (moins fréquent)</li> <li>– Apnée</li> <li>– Hypotension</li> <li>– Bradycardie</li> </ul>
	L'étomidate serait associé à une incidence d'effets indésirables plus importante, mais sa stabilité hémodynamique est une propriété recherchée pour une minorité de patients chez qui une hypotension <sup>a</sup> pourrait affecter la morbidité et la mortalité.	
<b>Avantage le propofol pour la majorité des patients</b>		
<b>Autres données</b>		
Voie d'administration	Perfusion intraveineuse	Perfusion intraveineuse
Suivis médicaux additionnels	L'insuffisance surrénalienne chez une minorité de patients qui sont hémodynamiquement instables et les risques de thrombophlébites pourraient nécessiter une surveillance accrue.	
<b>Avantage le propofol pour la majorité des patients</b>		
<b>Données économiques</b>		
Coût de traitement par administration <sup>b</sup>	40 \$ à 79 \$ <sup>c</sup>	■ \$ <sup>d</sup>
<b>Avantage le propofol</b>		

- a Chez les patients hypotendus ou hypovolémiques, la kétamine et l'étomidate sont les agents de choix. Toutefois, contrairement à la kétamine, l'étomidate permet de maintenir une perfusion cérébrale adéquate et de réduire le risque de lésions secondaires en empêchant l'augmentation de la pression intracrânienne. Cela fait de l'étomidate l'agent de choix chez les patients souffrant de traumatismes crâniens ou de pathologies intracrâniennes aiguës, notamment.
- b Les coûts sont calculés pour une personne de 76 kg de poids corporel et incluent les pertes de médicament.
- c Ce coût est calculé afin de tenir compte de l'intervalle de dose pouvant être utilisé pour l'induction de l'anesthésie générale.
- d Coût établi selon le prix soumis par le fabricant ou les prix négociés des regroupements d'achats des établissements de santé obtenus dans le logiciel d'achat en commun (LAC), consulté le 29 novembre 2020.

En ce qui concerne l'analyse coût-conséquences, l'INESSS émet les constats suivants :

- Les données provenant des études cliniques incluses dans la revue de littérature ainsi que l'expérience clinique avec l'étomidate suggèrent que son efficacité quant au délai d'induction, la durée de l'anesthésie et le délai de récupération est semblable à celle du propofol. Du point de vue de l'innocuité, l'étomidate serait associé à une incidence d'effets indésirables plus importante, notamment en ce qui a trait à la douleur au site d'injection, aux myoclonies, à l'insuffisance surrénalienne et aux thrombophlébites. D'ailleurs, l'insuffisance surrénalienne et les risques de thrombophlébites associées à l'étomidate pourraient nécessiter une surveillance post-opératoire accrue. Il est toutefois important de préciser que sa plus grande stabilité hémodynamique en fait une alternative de choix chez les patients instables. Ainsi, les profils d'innocuité sont différents, quoique les propriétés de l'étomidate soient favorables pour les patients chez qui une hypotension pourrait affecter la morbidité et la mortalité. Il est important de préciser que la kétamine est

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

également un agent de choix chez les patients hypotendus ou hypovolémiques. Toutefois, contrairement à la kétamine, l'étomidate permet de maintenir une perfusion cérébrale adéquate et de réduire le risque de lésions secondaires en empêchant l'augmentation de la pression intracrânienne; cela fait donc de l'étomidate l'agent de choix dans ce contexte.

- Son coût de traitement par administration (40 à 79 \$) est supérieur à celui du propofol (■ \$).

Il ressort de cette analyse que l'induction de l'anesthésie générale avec l'étomidate comparativement au propofol est comparable du point de vue de l'efficacité, mais s'accompagne d'un profil d'innocuité différentiel, notamment en termes d'insuffisance surrénalienne et de risques de thrombophlébites pouvant nécessiter une surveillance accrue, et ce, pour un coût supérieur.

#### **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)**

Au bloc opératoire, où la majorité des interventions sont réalisées sur des patients dont les maladies sous-jacentes éventuelles sont stables selon des protocoles d'anesthésie standardisés, l'étomidate constitue une option de remplacement en cas d'indisponibilité des autres agents sédatifs pour l'induction de l'anesthésie générale.

#### **Analyse d'impact budgétaire**

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'étomidate pour l'induction et le maintien de l'anesthésie générale. Elle repose sur une cohorte théorique de 1 000 interventions chirurgicales et sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

## Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>		
Source de données	Cohorte théorique de 1 000 interventions	PAS de Santé Canada
Nombre de fioles admissibles (sur 3 ans)	s. o.	■, ■ et ■
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>		
Comparateurs	Propofol, midazolam, kétamine et étomidate	s. o.
Parts de marché des comparateurs	Propofol ■ % Midazolam ■ % Kétamine ■ % Étomidate (PAS) ■ %	s. o. s. o. s. o. s. o.
Parts de marché de l'étomidate (sur 3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	100 %
Provenance de ces parts de marché	Propofol ■, ■ et ■ % Midazolam ■, ■ et ■ % Kétamine ■, ■ et ■ % Étomidate (PAS) ■, ■ et ■ %	s. o. s. o. s. o. 100 %
<b>COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)</b>		
Coût de traitement par l'étomidate	79 \$ par induction d'anesthésie	40 \$ par fiole
Coût de traitement des comparateurs par induction d'anesthésie	Propofol ■ \$ Midazolam ■ \$ Kétamine ■ \$ Étomidate (PAS) ■ \$	s. o. s. o. s. o. s. o.

PAS : Programme d'accès spécial de Santé Canada; s. o. : Sans objet.

Selon le fabricant, pour une cohorte théorique de 1 000 interventions, un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ est estimé sur le budget des établissements de santé.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse n'est pas acceptable. En effet, l'approche par cohorte n'est pas un devis économique permettant l'estimation de l'impact budgétaire attendu d'un médicament. L'INESSS a apporté un ensemble de modifications et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre de fioles admissibles : L'étomidate étant disponible par le *Programme d'accès spécial* de Santé Canada jusqu'à tout récemment, des données d'usage entre 2017 et 2019 sont disponibles pour le Québec. Ces données nous permettent d'estimer raisonnablement son utilisation au cours des trois prochaines années. De plus, selon les experts consultés, aucun changement n'est à prévoir dans l'utilisation actuelle de l'étomidate; ces données sont donc jugées appropriées et sont celles retenues pour la présente analyse.
- Comparateurs : Le fabricant estime que le propofol, la kétamine et le midazolam sont des comparateurs pertinents. Toutefois, sachant qu'aucun changement n'est à prévoir dans l'utilisation de l'étomidate, Tomvi<sup>MC</sup> remplacerait la formulation d'étomidate qui était accessible par le

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

*Programme d'accès spécial* de Santé Canada. Par conséquent, il ne remplacera pas un traitement inscrit et donc aucun comparateur n'est retenu. Toutefois, étant donné que les coûts étaient déboursés par les établissements pour l'acquisition de l'étomidate auprès de Santé Canada un scénario alternatif a été conduit. Dans celui-ci, les coûts déboursés sont considérés et l'impact net résulte de l'augmentation du prix soumis par rapport à l'ancienne formulation (■ \$).

#### Impacts budgétaires de l'inscription de Tomvi<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>				
Établissements	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Nombre de fioles	■	■	■	■
<b>IMPACT NET</b>				
Établissements	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$ <sup>a</sup>
	578 \$	597 \$	616 \$	1 791 \$ <sup>b</sup>
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles <sup>c</sup>			650 210 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés <sup>d</sup>			931 262 \$

a Les estimations sont réalisées sans tenir compte du remplacement de l'étomidate accessible par le *Programme d'accès spécial* de Santé Canada par Tomvi<sup>MC</sup>.

b Les estimations sont réalisées en tenant compte du remplacement de l'étomidate accessible par le *Programme d'accès spécial* de Santé Canada par Tomvi<sup>MC</sup> et représentent l'impact budgétaire incrémental de ce dernier après son inscription à la *Liste des médicaments – Établissements*.

c Les estimations sont réalisées en tenant compte ■ du nombre de fioles d'étomidate.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de l'utilisation du nombre de fioles d'étomidate de ■ %.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de ■ \$ pourraient s'ajouter au budget des établissements dans les trois premières années suivant l'inscription de l'étomidate. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle ■ fioles seraient utilisées au cours de ces années. Par ailleurs, ce coût représente un coût additionnel de 1 791 \$ sur le budget des établissements dans les trois premières années si l'on considère la différence de coût avec la formulation d'étomidate préalablement disponible par le *Programme d'accès spécial* de Santé Canada.

#### 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 majoritairement d'avis d'inscrire l'étomidate sur les listes des médicaments.

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

#### Motifs de la position majoritaire

- Les données issues de la littérature ainsi que la longue expérience clinique avec cette molécule montrent que l'efficacité de l'étomidate à induire une anesthésie générale est semblable à celle du propofol.
- L'utilisation de l'étomidate présente un intérêt chez des patients chez qui une hypotension lors de l'induction de l'anesthésie pourrait accroître le fardeau de morbi-mortalité.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Pour la majorité des interventions chirurgicales, l'étomidate constitue une option de remplacement aux autres agents hypnotiques en cas d'indisponibilité de ces derniers.
- Comparativement au propofol, l'étomidate a une efficacité similaire lorsqu'utilisé pour l'induction de l'anesthésie générale. Toutefois, son usage s'accompagne d'un profil d'innocuité différent, lequel se distingue notamment par des risques d'insuffisance surrénalienne et de thrombophlébites pouvant nécessiter une surveillance accrue avec l'étomidate, et ce, à un coût de traitement supérieur. Il est donc jugé non efficient.
- Des coûts de █ \$ pourraient s'ajouter au budget des établissements dans les trois premières années suivant l'inscription de l'étomidate pour l'induction de l'anesthésie générale. Cependant, lorsqu'on considère que les établissements de santé déboursaient déjà des coûts pour l'étomidate, l'impact budgétaire serait plutôt de 1 791 \$ sur trois ans.

#### Motifs de la position minoritaire

- Bien que l'impact budgétaire semble raisonnable, le coût par patient du traitement à l'étomidate apparaît excessif par rapport au propofol, d'autant plus que cet agent ne répond qu'à un besoin de santé considéré comme minime pour l'induction de l'anesthésie générale.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'étomidate constituerait une décision responsable, juste et équitable, si le fabricant participait à une atténuation du fardeau économique.

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- L'étomidate était accessible par le *Programme d'accès spécial* de Santé Canada jusqu'à tout récemment au prix de vente de █ \$ pour une fiole contenant 20 mg d'étomidate. Ce coût est █ au prix soumis par le fabricant pour la présente évaluation d'étomidate.
- À partir de l'analyse qui exclut le Programme d'accès spécial de Santé Canada, chaque réduction de 1 % du prix de l'étomidate diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de █ \$.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Arbous MS, Grobbee DE, van Kliff JW, et coll.** Mortality associated with anaesthesia: a qualitative analysis to identify risk factors. *Anaesthesia*. 2001;56(12):1141-53.
- **Bruder EA, Ball IM, Ridi S.** Single induction dose of etomidate versus other induction agents for endotracheal intubation in critically ill patients (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015
- **Doenicke A, Kugler A, Vollmann N, et coll.** Etomidate using a new solubilizer. Experimental clinical studies on venous tolerance and bioavailability. *Anaesthesist* 1990;39(10):475-80.
- **Doenicke A, Roizen MF, Nebauer AE, et coll.** A comparison of two formulations for etomidate, 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HPCD) and propylene glycol. *Anesth Analg* 1994;79:933-9.
- **Doenicke AW, Roizen MF, Hoerneck R, et coll.** Solvent for etomidate may cause pain and adverse effects. *Br J Anaesth* 1999;83:464-6.
- **Fragen RJ, Caldwell N, Brunner EA.** Clinical use of etomidate for anesthesia induction: a preliminary report. *Anesth Analg* 1976;55:730-3.
- **Hendry JG, Miller BM, Lees NW.** Etomidate in a new solvent. A clinical evaluation. *Anaesthesia* 1977;32:996-9.
- **INESSS.** COVID-19 et Aide médicale à mourir Constitution des troussees lors d'une pénurie de propofol [consulté le 3 novembre 2020]. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19\\_INESSS\\_Aide\\_medicale\\_mourir.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_INESSS_Aide_medicale_mourir.pdf)

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **INESSS.** COVID-19 et pénurie de sédatifs, analgésiques et bloqueurs neuromusculaires – Alternatives et principes de sédation aux soins intensifs et au bloc opératoire [consulté le 3 novembre 2020]. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19\\_SedationSI\\_et\\_bloc.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_SedationSI_et_bloc.pdf)
- **Jaber S, Amraoui J, Lefrant JY, et coll.** Clinical practice and risk factors for immediate complications of endotracheal intubation in the intensive care unit: a prospective, multiple-center study. *Crit Care Med* 2006; 34:2355–61.
- **Kosarek L, Hart SR, Schultz L, et coll.** Increase in venous complications associated with etomidate use during a propofol shortage: an example of clinically important adverse effects related to drug substitution. *Ochsner J* 2011;11(2):143–6.
- **Santé Canada.** Sommaire des motifs de décision (SMD) portant sur Tomvi. Bureau de cardiologie, allergologie et des sciences neurologiques. SMD émis le 16 octobre 2020. [En ligne. Page consultée le le 7 janvier 2021]. Disponible à : <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-motif-decision-detailTwo.php?lang=fr&linkID=SBD00500>
- **Schwartz DE, Matthay MA, Cohen NH et coll.** Death and other complications of emergency airway management in critically ill adults. A prospective investigation of 297 tracheal intubations. *Anesthesiology*. 1995;82(2):367-76.
- **Simpson GD, Ross MJ, McKeown DW, et coll.** Tracheal intubation in the critically ill: a multi-centre national study of practice and complications. *Critical Care* 2012;108(5):792-9.
- **Zacharias M, Clarke RS, Dundee JW, et coll.** Venous sequelae following etomidate. *Br J Anaesth* 1979; 51(8):779-83.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).