

TOBI PODHALER^{MC} – Infection respiratoire chronique à *Pseudomonas aeruginosa* – Fibrose kystique

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Tobi podhaler
Dénomination commune : Tobramycine
Fabricant : Novartis-
Forme : Poudre pour inhalation
Teneur : 28 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Tobi podhaler^{MC} est la première formulation de poudre pour inhalation sur le marché contenant un antibiotique, la tobramycine. Il appartient à la classe des aminosides, efficaces principalement contre les bactéries aérobiques Gram négatif, incluant le *Pseudomonas aeruginosa*. Il est indiqué « pour le traitement de la fibrose kystique compliquée par des infections pulmonaires chroniques imputables à *P. aeruginosa* chez les patients âgés de 6 ans et plus ». Plusieurs produits figurant sur les listes de médicaments sont utilisés en nébulisation aux mêmes fins : la tobramycine en solution pour inhalation (Tobi^{MC}) et en solution pour injection (Tobramycine^{MC} avec ou sans préservatif) ainsi que le colistiméthate en poudre injectable (Coly-Mycin M Parentéral^{MC} et autre). Il s'agit de la première évaluation de Tobi podhaler^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études EAGER (Konstan janvier 2011) et EVOLVE (Konstan mars 2011) sont retenues pour évaluer la valeur thérapeutique de Tobi podhaler^{MC}. Dans ces essais, les sujets sont atteints de fibrose kystique et infectés de façon chronique par *P. aeruginosa*. Leur volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) de base témoigne d'une atteinte modérée ou grave de leur fonction respiratoire.

L'étude à répartition aléatoire et de non-infériorité EAGER vise à comparer l'innocuité (objectif principal) et l'efficacité de Tobi podhaler^{MC} à celles de Tobi^{MC}, tous deux administrés deux fois par jour aux doses de 112 mg et de 300 mg, respectivement. L'administration de ces antibiotiques s'est échelonnée sur 3 cycles de 56 jours, constitués de 28 jours de traitement et de 28 jours de repos thérapeutique. Les caractéristiques de la population visée (n = 553), dont la majorité sont des adultes, révèlent qu'environ 75 % des patients ont utilisé Tobi^{MC} dans les trois mois précédant l'étude. Les principaux résultats observés sont les suivants :

- la proportion de personnes ayant présenté des effets indésirables est supérieure avec Tobi podhaler^{MC} : 90 % contre 84 % avec Tobi^{MC} (p < 0,05). La distribution des événements est semblable dans les deux groupes, à l'exception de la dysgueusie, de la dysphonie et de la toux non productive, qui surviennent plus souvent avec Tobi podhaler^{MC}. Cette toux serait attribuable au traitement chez 25 % des sujets prenant Tobi podhaler^{MC} contre seulement 4 % de ceux utilisant Tobi^{MC};
- l'amélioration du VEMS au jour 28 du cycle 3 par rapport à la valeur de base est semblable dans les deux groupes, avec une différence de moyenne ajustée entre les

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).

groupes d'environ 1 %. La borne inférieure de l'intervalle de confiance (-0,67 %) de ce résultat se situe dans la marge prédéfinie de non-infériorité (6 %), selon les analyses en intention de traiter et *per protocole*. L'amélioration du VEMS observée au 28^e jour de chaque cycle est d'environ 5 %;

- la proportion de patients ayant eu besoin d'un autre antibiotique contre *P. aeruginosa* est plus élevée avec Tobipodhaler^{MC} : 65 % contre 54 % avec Tobimac^{MC} ($p = 0,0148$);
- le nombre d'hospitalisations pour des problèmes respiratoires est identique dans les deux groupes;
- le temps moyen d'administration est plus court avec Tobipodhaler^{MC} : 5,6 minutes contre 19,7 minutes avec Tobimac^{MC} ($p < 0,0001$);
- le degré de satisfaction globale des patients à l'égard de leur traitement est supérieur avec Tobipodhaler^{MC}, ($p = 0,0018$).

La méthodologie de cet essai, bien qu'il s'agisse d'une étude ouverte, est adéquate. Les paramètres d'efficacité choisis sont pertinents pour la maladie en cause, notamment la variation du VEMS, utile pour prédire la survie des personnes souffrant de fibrose kystique. L'INESSS est d'avis que l'efficacité de Tobipodhaler^{MC} est non-inférieure à celle de Tobimac^{MC} pour l'amélioration de la fonction respiratoire. La variation du VEMS par rapport à la valeur de base est plutôt modeste, mais une amélioration de 5 % peut être bénéfique de façon notable pour des personnes ayant une atteinte grave. L'exposition antérieure à Tobimac^{MC} chez une grande proportion des sujets peut expliquer cette faible différence. Enfin, il est à noter qu'aucune étude publiée ne compare l'usage de Tobipodhaler^{MC} aux traitements conventionnels utilisés actuellement en nébulisation chez la clientèle précitée, à savoir les formes injectables de tobramycine et de colistiméthate.

Les résultats de cet essai permettent de conclure que Tobipodhaler^{MC} et Tobimac^{MC} ont une efficacité semblable. Leurs profils d'effets indésirables se ressemblent, hormis certains effets indésirables plus fréquents avec l'inhalateur.

L'étude EVOLVE, d'une durée de 24 semaines, a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de Tobipodhaler^{MC} à celles d'un placebo. Cet essai porte sur 95 enfants et adolescents, répartis aléatoirement en deux groupes, qui n'ont pas été exposés à une antibiothérapie contre *P. aeruginosa* au cours des 3 derniers mois ou plus. Durant un premier cycle, les groupes ont reçu, à double insu, Tobipodhaler^{MC} ou un placebo pendant 28 jours, suivis d'une période équivalente sans traitement. Par la suite, les deux groupes ont reçu, en phase ouverte, deux cycles de traitement avec Tobipodhaler^{MC}. Le principal résultat concernant l'efficacité du traitement est le suivant :

- le VEMS s'est amélioré davantage au jour 28 du cycle 1 avec Tobipodhaler^{MC} comparativement au placebo. Selon une analyse en intention de traiter modifiée, la différence moyenne ajustée s'élève à 13,3 ($p = 0,0016$).

Le devis de cette étude est de bonne qualité. Il s'apparente à celui de l'étude de Ramsey (1999), qui comparait la solution pour inhalation de tobramycine (Tobimac^{MC}) au placebo. L'ampleur de la variation du VEMS observée entre les deux groupes de l'étude EVOLVE ressemble à celle rapportée à la semaine 20 de l'étude de Ramsey. En conclusion, l'INESSS est d'avis que Tobipodhaler^{MC} est plus efficace que le placebo pour traiter une infection chronique à *P. aeruginosa* chez les personnes atteintes de fibrose kystique.

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

À la lumière de la documentation examinée, l'INESSS est d'avis que Tobi podhaler^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'infection chronique à *P. aeruginosa* chez les personnes atteintes de fibrose kystique.

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

Le coût de traitement quotidien de Tobi podhaler^{MC} est de 51,44 \$, soit le même que celui de Tobi^{MC}. Sur une base annuelle, Tobi podhaler^{MC} coûte 18 724 \$. Ce coût est supérieur à celui des formes injectables de tobramycine et de colistiméthate utilisées en nébulisation, qui varie de 3 249 \$ à 11 242 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude coût-conséquences non publiée, comparant Tobi podhaler^{MC} à Tobi^{MC}, est analysée. Les conséquences évaluées sont l'efficacité, l'innocuité, la commodité du traitement, la satisfaction du patient et l'adhésion au traitement. Cette analyse présente les caractéristiques suivantes :

- l'horizon temporel est de 56 jours, soit 28 jours avec traitement et 28 jours sans traitement;
- les données d'efficacité et d'innocuité proviennent de l'étude EAGER;
- une perspective d'un ministère de la santé, qui inclut le coût de la médication seulement, a été choisie.

Analyse coût-conséquences comparant Tobi podhaler^{MC} à Tobi^{MC} pour le traitement de l'infection chronique à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de fibrose kystique

Coût-conséquences	Fabricant	INESSS
Coût des traitements		Identique
Efficacité		Semblable
Innocuité		Défavorise Tobi podhaler ^{MC} (Fréquence des effets indésirables plus élevée)
Commodité du traitement		Favorise Tobi podhaler ^{MC}
Satisfaction du patient		Favorise Tobi podhaler ^{MC}
Adhésion au traitement		Non disponible

Le type d'analyse employé est jugé adéquat. L'INESSS reconnaît l'équivalence d'efficacité entre Tobi podhaler^{MC} et Tobi^{MC}. En ce qui a trait au profil d'innocuité, plus de sujets ont éprouvé des effets indésirables avec l'utilisation de Tobi podhaler^{MC}. Toutefois, la satisfaction des patients à l'égard de ce traitement et sa commodité peuvent compenser le désavantage en lien avec son innocuité. Aussi, aucune étude ne démontre la supériorité de Tobi podhaler^{MC} sur l'adhésion au traitement, bien que son administration soit plus simple et plus rapide que celle de Tobi^{MC}.

Par ailleurs, aucune données cliniques et pharmacoéconomiques publiées ne comparent Tobi podhaler^{MC} aux antibiotiques conventionnels pris en nébulisation. Il n'est donc pas possible de conclure à des bénéfices en sa faveur pour justifier son coût de traitement plus élevé en première intention.

En somme, selon la preuve disponible, Tobi podhaler^{MC} n'est jugé coût-efficace que par rapport à Tobi^{MC}. Dans la mesure où ce dernier est assujéti à une indication reconnue dans les deux listes de médicaments, l'INESSS estime que Tobi podhaler^{MC} satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique, s'il est utilisé dans les mêmes circonstances que Tobi^{MC}.

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).

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

Le fabricant soumet une analyse d'impact budgétaire basée sur des données épidémiologiques. Selon l'hypothèse d'une inscription de Tobi podhaler^{MC} [REDACTED], les prévisions de parts de marché pour Tobi podhaler^{MC} sont de [REDACTED] la première année et de [REDACTED] pour les années suivantes. Ses parts proviendraient, [REDACTED].

Impact budgétaire net de l'inscription de Tobi podhaler^{MC} à la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments

Scénario		Année 1	Année 2	Année 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Analyse de sensibilité	Le + pessimiste	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		Le + optimiste	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
INESSS ^{a, b}	RAMQ	92 386 \$	352 366 \$	465 798 \$	910 549 \$

- a Inclut la marge bénéficiaire du grossiste, mais exclut le coût des services professionnels du pharmacien
- b Les calculs sont basés sur les prix des médicaments tirés de la *Liste de médicaments* de juin 2011 et des prix soumis par le fabricant.

Selon l'INESSS, les prévisions des parts de marché de Tobi podhaler^{MC} seraient sous-estimées. Les experts consultés sont d'avis qu'une plus grande proportion de patients prenant Tobi^{MC} passerait à Tobi podhaler^{MC}. Puisque les deux produits ont un coût de traitement identique, ce transfert n'aurait pas d'impact sur le budget de la RAMQ. Par ailleurs, il est pressenti que Tobi podhaler^{MC} ne devrait pas s'approprier des parts de marché du colistiméthate. En effet, dans la pratique courante, la tobramycine et le colistiméthate sont, le plus souvent, utilisés en alternance pour contrer le *P. aeruginosa*. Toutefois, il est possible qu'il y ait un transfert de certains patients utilisant la solution injectable de tobramycine en nébulisation vers Tobi podhaler^{MC}. Dans ce cas, il est prévu que des coûts supplémentaires d'environ 910 000 \$ sur trois ans seraient portés au budget de la RAMQ.

Outre les considérations et éléments d'information présentés précédemment, aucun autre point particulier ne caractérise ce dossier.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande l'ajout de Tobi podhaler^{MC} sur les listes de médicaments, avec la même indication reconnue que celle de Tobi^{MC} :

- ◆ chez les personnes atteintes de fibrose kystique, pour le traitement de l'infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa* lorsque l'on observe une détérioration de l'état clinique malgré le traitement conventionnel ou lors d'allergie aux agents de conservation;

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).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Konstan MW, Flume PA, Kappler M, et coll.** Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. *J Cyst Fibros* 2011; 10(1):54-61.
- **Konstan MW, Geller DE, Minić P, et coll.** Tobramycin inhalation powder for *P. aeruginosa* infection in cystic fibrosis: The EVOLVE trial. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46(3):230-8.
- **Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et coll.** Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic fibrosis inhaled tobramycin study group. *N Engl J Med* 1999; 340(1):23-30.

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

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