

## MÉTHOTREXATE POUR INJECTION BP<sup>MC</sup> – Polyarthrite rhumatoïde

OCTOBRE 2014

**Marque de commerce :** Méthotrexate pour injection BP

**Dénomination commune :** Méthotrexate

**Fabricant :** Uman

**Forme :** Solution injectable seringue

**Teneurs :** 7,5 mg/0,3 ml, 10 mg/0,4 ml, 15 mg/0,6 ml, 20 mg/0,8 ml et 25 mg/ml

**Ajout aux listes de médicaments (7,5 mg/0,3 ml, 10 mg/0,4 ml, 15 mg/0,6 ml et 20 mg/0,8 ml)**

**Avis de refus (25 mg/ml)**

---

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Méthotrexate pour injection BP<sup>MC</sup> est une solution pour injection de méthotrexate présentée en seringues préremplies à usage unique à une concentration de 25 mg/ml. Le méthotrexate est un antagoniste des folates indiqué notamment « pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde grave et invalidante ». Les seringues de Méthotrexate pour injection BP<sup>MC</sup> sont en verre et le produit se conserve 24 mois à la température ambiante. Elles sont emballées dans une coquille de plastique les protégeant contre les bris accidentels. Actuellement, aucune présentation de méthotrexate en seringue préremplie n'est inscrite aux listes. Seule la solution pour injection de méthotrexate en fiole figure sur les listes de médicaments. Il s'agit de la première évaluation de Méthotrexate pour injection BP<sup>MC</sup> par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du méthotrexate par voie parentérale a déjà été reconnue par l'INESSS pour l'indication demandée.

### Pertinence des seringues préremplies

Dans les présents travaux, l'ensemble des directives et des normes professionnelles a été revu afin de comparer Méthotrexate pour injection BP<sup>MC</sup> à la solution de méthotrexate mise en seringue par un pharmacien. Les solutions pour injection inscrites aux listes sont utilisées pour la mise en seringue de méthotrexate dans certaines pharmacies sous hotte biologique. Lorsque la mise en seringue de méthotrexate est réalisée par un professionnel, cette manipulation doit se faire dans le respect des normes de pratique en vigueur (norme 2014.02 de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ)) et en appliquant les recommandations de l'Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales (ASSTSAS). L'identification, la livraison et les consignes d'entreposage des seringues de méthotrexate doivent respecter les recommandations en vigueur. Méthotrexate pour injection BP<sup>MC</sup> présente certains avantages liés au processus manufacturier : la précision de la dose, la stabilité à long terme (24 mois à la température ambiante) et l'emballage des seringues dans une coquille rigide. De surcroît, les seringues de méthotrexate prêtes à l'emploi simplifient les techniques de manipulation pour les professionnels de la santé impliqués. Par contre, la mise en seringue à la

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 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).

maison, réalisée par le patient ou un proche aidant, constitue une pratique qui ne satisfait pas à la norme 2014.02 de l'OPQ concernant la préparation de produits stériles dangereux. De plus, selon l'OPQ dans son bulletin d'informations professionnelles portant sur la manipulation des médicaments dangereux en pharmacie (OPQ 2010), les fioles de solution de méthotrexate ne devraient pas être distribuées directement aux patients pour administration à domicile sans aucune préparation.

### **Pertinence des teneurs disponibles**

L'INESSS est d'avis que les 5 teneurs soumises par le fabricant (7,5 mg/0,3 ml, 10 mg/0,4 ml, 15 mg/0,6 ml, 20 mg/0,8 ml et 25 mg/ml) sont adaptées au traitement de l'adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde à raison d'une dose par semaine. L'éventail des diverses teneurs permet l'augmentation progressive des doses. L'administration de petits volumes d'injection est possible grâce à la concentration de la solution (25 mg/ml). De plus, des couleurs différentes caractérisent l'emballage de chaque teneur, ce qui réduit le risque d'erreur lors de la dispensation.

**En conclusion**, compte tenu de ce qui précède, l'INESSS est d'avis que les seringues préremplies Méthotrexate pour injection BP<sup>MC</sup> satisfont au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le coût de traitement pour une période de 28 jours de Méthotrexate pour injection BP<sup>MC</sup> varie de 32,48 \$ à ■■■ \$, selon la dose hebdomadaire, tandis qu'il varie de 41,84 \$ à 54,13 \$ pour le méthotrexate mis en seringue par le pharmacien. Ces coûts tiennent compte du coût des divers services professionnels du pharmacien.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant présente une comparaison du coût de traitement pour une période de 28 jours des seringues préremplies de Méthotrexate pour injection BP<sup>MC</sup> avec le coût :

- de la solution injectable de méthotrexate disponible en fiole de 2 ml actuellement inscrite aux listes de médicaments fournies au patient avec des seringues;
- de la mise en seringue de la solution injectable préparée par un pharmacien communautaire sous hotte biologique, en tenant compte de la livraison à la pharmacie qui délivre les seringues remplies au patient, le cas échéant.

Notons que la comparaison de Méthotrexate pour injection BP<sup>MC</sup> avec un usage de la fiole avec une mise en seringue à la maison est jugée non pertinente. En effet, cette façon de dispenser le produit constitue une mauvaise pratique. Malheureusement, elle est encore présente au Québec.

<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 à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
---

## Analyse de minimisation comparant Méthotrexate pour injection BP<sup>MC</sup> à la mise en seringue sous hotte de la solution injectable de méthotrexate (MTX)

Dose hebdomadaire de MTX	Coût de traitement mensuel (28 jours)		Différence de coût entre Méthotrexate pour injection BP <sup>MC</sup> et la mise en seringue sous hotte de la solution de MTX
	Méthotrexate pour injection BP <sup>MC a</sup>	Mise en seringue sous hotte de la solution de MTX	
<b>Fabricant</b>			
7,5 mg	█ \$	█ \$ <sup>b</sup>	█ \$ <sup>b</sup>
10 mg	█ \$	█ \$ <sup>b</sup>	█ \$ <sup>b</sup>
15 mg	█ \$	█ \$ <sup>b</sup>	█ \$ <sup>b</sup>
20 mg	█ \$	█ \$ <sup>b</sup>	█ \$ <sup>b</sup>
25 mg	█ \$	█ \$ <sup>b</sup>	█ \$ <sup>b</sup>
<b>INESSS</b>			
7,5 mg	32,48 \$	41,84 \$ <sup>c</sup>	-9,36 \$ <sup>c</sup>
10 mg	38,44 \$	41,84 \$ <sup>c</sup>	-3,40 \$ <sup>c</sup>
15 mg	44,40 \$	54,13 \$ <sup>c</sup>	-9,73 \$ <sup>c</sup>
20 mg	56,33 \$	54,13 \$ <sup>c</sup>	2,20 \$ <sup>c</sup>
25 mg	█ \$	54,13 \$ <sup>c</sup>	█ \$ <sup>c</sup>

- a Ce coût tient compte du coût du médicament et des services professionnels du pharmacien ainsi que de la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Ce coût inclut celui du médicament, des services professionnels du pharmacien pour la préparation de seringues de méthotrexate sous hotte, livrées tous les 28 jours et de la marge bénéficiaire du grossiste. Ce montant comprend les coûts des services professionnels du pharmacien de █ \$ et le tarif unitaire de █ \$ pour la préparation d'une première seringue et de █ \$ pour chaque seringue subséquente (4 seringues dans le mois). De plus, des frais de transport des thérapies parentérales de █ \$ sont ajoutés.
- c Ce coût inclut celui du médicament, des services professionnels du pharmacien pour la préparation de seringues de méthotrexate sous hotte, livrées tous les 28 jours (durée confirmée par les données de facturation de la RAMQ pour la période du 1<sup>er</sup> avril 2013 au 31 mars 2014) et de la marge bénéficiaire du grossiste. Ce montant comprend les coûts des services professionnels du pharmacien de 8,96 \$ et le tarif unitaire de 6,53 \$ pour la préparation d'une première seringue et de 2,81 \$ pour la préparation de chacune des 3 seringues subséquentes. De plus, des frais d'emballage pour le transport des thérapies parentérales de 6,52 \$ sont ajoutés pour 68 % des services (28 jours). Les quantités restantes à la suite de la mise en seringue pour 4 semaines sont jetées.

L'INESSS est d'avis que l'analyse de minimisation des coûts est adéquate pour évaluer l'efficacité des nouvelles seringues préremplies de méthotrexate. En effet, la justification du fabricant d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre ces présentations de solution injectable de méthotrexate est acceptée. Les seringues préparées dans le respect des normes de préparation constituent le comparateur adéquat et le calcul de leur coût de traitement tient compte de ces particularités.

Ainsi, la comparaison des coûts de traitement mensuels montre que Méthotrexate pour injection BP<sup>MC</sup> présente un coût de traitement inférieur à celui de la mise en seringue sous hotte de la solution injectable pour des doses hebdomadaires de 7,5 mg, 10 mg et 15 mg. Il est cependant plus cher pour celles de 20 mg et 25 mg, de 4 % et de █ % respectivement. Notons que les plus hautes doses seraient les plus fréquemment utilisées, mais que les données de facturation ne permettent pas d'évaluer les proportions exactes pour chacune.

Toutefois, d'autres paramètres peuvent être pris en considération et une analyse des coûts et des conséquences devient nécessaire pour apprécier tous les éléments pertinents. En considérant que la seringue déjà manufacturée :

- est plus sécuritaire pour le professionnel de la santé et réduit les risques d'exposition;

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 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).

- réduit les erreurs de dosage;
- est présentée dans un emballage constitué d'une coquille rigide plus sécuritaire;
- permet au patient de s'approvisionner pour de plus grandes quantités;

l'INESSS est d'avis que ces avantages contrebalancent un coût qui serait légèrement plus élevé.

Selon l'INESSS, en comparaison avec la mise en seringue sous hotte par le pharmacien de la solution en fiole, les seringues de Méthotrexate pour injection BP<sup>MC</sup> :

- aux doses hebdomadaires de 7,5 mg, 10 mg et 15 mg correspondent à des coûts de traitement moindres;
- à la dose hebdomadaire de 20 mg procurent des avantages cliniques qui contrebalanceraient le coût de traitement légèrement plus élevé de 4 %;
- à la dose hebdomadaire de 25 mg présentent un coût supérieur de [REDACTED] % qui est jugé trop élevé à la lumière des arguments précités.

En conséquence, l'INESSS considère que Méthotrexate pour injection BP<sup>MC</sup> satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour les teneurs de 7,5 mg/0,3 ml, 10 mg/0,4 ml, 15 mg/0,6 ml et 20 mg/0,8 ml. Toutefois, la teneur de 25 mg/ml de Méthotrexate pour injection BP<sup>MC</sup> ne satisfait pas à ces critères.

#### **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)**

Les teneurs soumisees sont adaptées au traitement de l'adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde. En ce qui concerne le traitement de l'arthrite juvénile, des doses de 2,5 mg, 5 mg et 17,5 mg sont fréquemment requises. Méthotrexate pour injection BP<sup>MC</sup> n'est pas disponible à ces teneurs. L'INESSS est d'avis que la préparation magistrale de mise en seringue sous hotte par le pharmacien demeure une option nécessaire pour le traitement de l'arthrite juvénile.

#### **Analyse d'impact budgétaire**

Le fabricant présente un impact budgétaire basé sur les ordonnances dans lequel [REDACTED] n'est prévue avec l'ajout de Méthotrexate pour injection BP<sup>MC</sup>. Il prévoit que les ordonnances proviendront principalement [REDACTED], mais aussi de la [REDACTED]. Les parts de marché attribuées au nouveau produit seraient de [REDACTED] % la première année, de [REDACTED] % la deuxième année et de [REDACTED] % la troisième.

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 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).

## Impact budgétaire net de l'inscription de Méthotrexate pour injection BP<sup>MC</sup> à la Liste de médicaments

Scénario <sup>a</sup>		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant <sup>b</sup>	RAMQ	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			█ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			█ \$
INESSS <sup>c</sup>	RAMQ	47 287 \$	83 226 \$	105 426 \$	235 939 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			203 106 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			246 306 \$

a Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les estimations regroupent toutes les teneurs du produit.

c Les estimations ne tiennent pas compte de la teneur de 25 mg/ml.

L'INESSS considère les prévisions du fabricant comme non réalistes. Les parts de marché prévues sont jugées faibles, particulièrement pour le pourcentage qu'il prévoit prendre à █. Pour sa part, l'INESSS réalise ses estimations en tenant compte que :

- La teneur de 25 mg/ml n'est pas recommandée pour inscription.
- Les prévisions sont calculées en utilisant l'historique des données de facturation du méthotrexate en solution injectable à la RAMQ, qui sont beaucoup plus élevées que celles utilisées par le fabricant.
- Le nouveau produit prendrait jusqu'à 90 % des ordonnances de mise en seringue de la solution injectable sous hotte biologique à la troisième année suivant son inscription.
- Le nouveau produit pourrait s'approprier 99 % des ordonnances de la solution de méthotrexate en fioles tenant compte que cette façon de faire est à éviter.

Ainsi, il est prévu que des coûts supplémentaires d'environ 236 000 \$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ pour les 3 années suivant l'inscription du produit.

### RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS tient compte principalement des éléments suivants :

- La valeur thérapeutique du méthotrexate a déjà été reconnue pour l'indication demandée.
- Les seringues préremplies présentent certains avantages dont la sécurité et la précision de la dose.
- Les teneurs soumises sont adaptées au traitement de l'adulte atteint de la polyarthrite rhumatoïde.
- Le coût de traitement mensuel de Méthotrexate pour injection BP<sup>MC</sup> est inférieur à celui de la mise en seringue sous hotte de la solution injectable pour des doses hebdomadaires de 7,5 mg, 10 mg et 15 mg. Il est cependant plus cher pour celles à 20 mg et 25 mg, de 4 % et de █ %, respectivement. Diverses considérations cliniques permettent de justifier un coût un peu plus élevé pour la dose de 20 mg, mais ne sont pas suffisantes pour celle de 25 mg.
- Des coûts additionnels d'environ 236 000 \$ seraient à prévoir pour le budget de la RAMQ pour les 3 années suivant l'ajout des teneurs de 7,5 mg/0,3 ml, 10 mg/0,4 ml, 15 mg/0,6 ml et 20 mg/0,8 ml du nouveau produit.

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 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 les 4 teneurs suivantes de Méthotrexate pour injection BP<sup>MC</sup> sur les listes de médicaments : 7,5 mg/0,3 ml, 10 mg/0,4 ml, 15 mg/0,6 ml et 20 mg/0,8 ml.

De plus, il recommande au ministre de ne pas inscrire Méthotrexate pour injection BP<sup>MC</sup> sur les listes de médicaments à la teneur de 25 mg/ml.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ)**. Préparations de produits stériles dangereux en pharmacie – Norme 2014.02. Québec, Canada; 2014. Consulté en ligne : [www.opq.org/cms/Media/1847\\_38\\_fr-CA\\_0\\_Norme\\_2014\\_02.pdf](http://www.opq.org/cms/Media/1847_38_fr-CA_0_Norme_2014_02.pdf)
- **Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ)**, « La manipulation des médicaments dangereux », *Bulletin d'informations professionnelles*, no 169, mai 2010. Consulté en ligne : [www.opq.org/cms/Media/820\\_38\\_fr-CA\\_0\\_BIP\\_169\\_medicaments\\_dangereux\\_23\\_06\\_10.pdf](http://www.opq.org/cms/Media/820_38_fr-CA_0_BIP_169_medicaments_dangereux_23_06_10.pdf)
- **Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales (ASSTSAS)**. Guide de prévention – Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux. Québec, Canada. Consulté en ligne : [www.asstsas.qc.ca/Documents/Publications/Repertoire%20de%20nos%20publications/Autres/GP65-medicaments\\_dangereux.pdf](http://www.asstsas.qc.ca/Documents/Publications/Repertoire%20de%20nos%20publications/Autres/GP65-medicaments_dangereux.pdf)

*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 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).