

## IZBA<sup>MC</sup> – Glaucome à angle ouvert ou hypertension oculaire

OCTOBRE 2017

**Marque de commerce :** Izba

**Dénomination commune :** Travoprost

**Fabricant :** Novartis

**Forme :** Solution ophtalmique

**Teneur :** 0,003 %

### Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments

---

#### 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 de ne pas inscrire Izba<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments.

## Évaluation

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Izba<sup>MC</sup> est une solution ophtalmique de travoprost, un analogue de la prostaglandine F2-alpha, à la teneur de 0,003 %. La solution contient aussi du polyquaternium-1, à titre d'agent de conservation. Elle est indiquée « pour la réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire ». Une autre préparation de travoprost, à la teneur de 0,004 %, (Travatan<sup>MC</sup> Z et versions génériques) figure sur les listes des médicaments pour le traitement de cette condition. Il s'agit d'une première évaluation d'Izba<sup>MC</sup> par l'INESSS.

#### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les documents examinés pour évaluer la valeur thérapeutique d'Izba<sup>MC</sup>, l'étude de Peace (2015) a été retenue. Il s'agit d'un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de trois mois. Elle a pour objectif de démontrer l'équivalence d'Izba<sup>MC</sup> avec une formulation de travoprost à la teneur de 0,004 % chez des adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. L'admissibilité à cette étude est conditionnelle à l'obtention d'une valeur de pression intraoculaire (PIO) comprise dans des limites prédéterminées et mesurée après une période de sevrage. Les patients sont répartis pour recevoir, chaque matin, une goutte d'Izba<sup>MC</sup> ou de travoprost à 0,004 %. Le paramètre d'évaluation principal est la PIO mesurée à trois moments de la journée (8 h, 10 h et 16 h) lors de chacune des visites médicales prévues deux semaines, six semaines et trois mois après le début des traitements. Le critère d'équivalence est satisfait lorsque la différence d'efficacité entre les traitements, pour les trois mesures quotidiennes de chaque visite médicale, se situe entre les bornes de -1,5 mmHg à 1,5 mmHg de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %). Les principaux résultats de cette étude, selon l'analyse sur la population en intention de traiter, sont les suivants.

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).

## Principaux résultats de l'étude de Peace (2015)

Paramètre d'évaluation <sup>a</sup>	Travoprost 0,003 % (Izba <sup>MC</sup> ) (n = 442)	Travoprost 0,004 % (n = 418)
<b>2 SEMAINES</b>	(n = 442)	(n = 416)
Mesure de la PIO <sup>b</sup> 8 h	19,4	19,5
10 h	18,6	18,6
16 h	18,0	18,3
PIO < 18 mmHg <sup>c</sup>	33 %	37 %
Réduction de la PIO de ≥ 30 % <sup>d</sup>	50 %	47 %
<b>6 SEMAINES</b>	(n = 440)	(n = 413)
Mesure de la PIO <sup>b</sup> 8 h	19,3 <sup>e</sup>	19,3
10 h	18,5	18,6
16 h	18,0	18,1
PIO < 18 mmHg <sup>c</sup>	39 % <sup>e</sup>	38 %
Réduction de la PIO de ≥ 30 % <sup>d</sup>	53 % <sup>e</sup>	52 %
<b>3 MOIS</b>	(n = 432)	(n = 408)
Mesure de la PIO <sup>b</sup> 8 h	19,2	19,3
10 h	18,3	18,6
16 h	18,0 <sup>f</sup>	18,0
PIO < 18 mmHg <sup>c</sup>	39 %	38 %
Réduction de la PIO de ≥ 30 % <sup>d</sup>	54 %	54 %

PIO Pression intraoculaire.

a Analyse statistique portant sur la population en intention de traiter (ITT). Les valeurs manquantes n'étaient pas remplacées.

b Moyenne de deux mesures consécutives, calculée selon la méthode des moindres carrés.

c Proportion de patients ayant atteint cet objectif à la mesure de 8 h.

d Proportion de patients ayant atteint cet objectif par rapport aux valeurs initiales, à la mesure de 8 h.

e n = 439.

f n = 431.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'essai sont les suivants :

- Il s'agit d'une étude de bonne qualité méthodologique pour laquelle on ne décèle aucun biais confondant.
- La population est représentative de la clientèle traitée pour cette indication au Québec et l'analyse des caractéristiques initiales des patients de chaque groupe montre que leur répartition est adéquate.
- Il aurait été souhaitable d'obtenir des mesures sur 24 heures afin de démontrer que l'effet hypotenseur des traitements se maintient entre les administrations. Toutefois, il est admis que la PIO est généralement plus élevée le matin qu'en après-midi. De plus, l'efficacité maximale des traitements est attendue deux heures après leur administration (Webers 2008). Ainsi, l'horaire choisi par les auteurs de cette étude constitue un compromis acceptable, car il permet de saisir les valeurs minimales et maximales de PIO pour une journée.
- Puisqu'il s'agit d'une étude d'équivalence, il aurait été préférable que l'analyse du paramètre d'évaluation principal porte sur la population per protocole.
- Le traitement comparateur est jugé adéquat.

Les résultats montrent que la différence d'efficacité entre les traitements, pour les trois mesures quotidiennes de chaque visite médicale, varie de -0,3 mmHg à 0 mmHg avec des intervalles de confiance allant de -0,7 mmHg à 0,4 mmHg. Izba<sup>MC</sup> est équivalent au travoprost à 0,004 % puisque le résultat pour chacune des mesures se situe entre les bornes prédéterminées. Des résultats semblables ont été obtenus avec une analyse complémentaire *per protocole*, avec des

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).

intervalles de confiance allant de -0,8 mmHg à 0,4 mmHg (HAS, 2015). Par ailleurs, la proportion de patients chez lesquels on observe, à 8 heures, une PIO inférieure à 18 mmHg ou une réduction de 30 % ou plus comparativement aux valeurs initiales, est numériquement semblable dans chacun des groupes. C'est le cas à chaque visite médicale ainsi qu'aux mesures de 10 heures et de 16 heures.

Les profils d'effets indésirables de chaque groupe sont comparables. La proportion de patients chez qui l'on rapporte au moins un effet indésirable est de 30 % pour le groupe recevant Izba<sup>MC</sup> et de 32 % pour le groupe recevant le travoprost à 0,004 %. Les effets indésirables associés au traitement les plus souvent rapportés sont, notamment, l'hyperémie oculaire et l'hyperémie conjonctive. Les traitements semblent avoir été bien tolérés puisqu'environ 98 % et 97 % des patients des groupes Izba<sup>MC</sup> et travoprost à 0,004 % ont terminé l'étude. En somme, tout porte à croire que l'utilisation d'un nouvel agent de conservation n'a pas altéré le profil d'innocuité.

### **Besoin de santé**

Une autre préparation de travoprost, à la teneur de 0,004 % et contenant un agent de conservation différent, figure sur les listes des médicaments pour le traitement de cette condition. L'ajout d'Izba<sup>MC</sup> ne comblerait pas un besoin de santé, mais pourrait représenter une option thérapeutique supplémentaire.

**En conclusion**, les résultats d'une étude clinique montrent qu'Izba<sup>MC</sup> est aussi efficace que le travoprost à la teneur de 0,004 % pour réduire la PIO. L'utilisation d'une concentration réduite de travoprost, ainsi que d'un agent de conservation différent, n'a pas modifié l'efficacité et l'innocuité du principe actif.

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

Le prix de vente garanti d'une bouteille de 5 ml d'Izba<sup>MC</sup> est de 20 \$. À raison d'une goutte, une fois par jour par œil affecté, le coût de traitement mensuel est de 20 \$ pour un œil ou pour deux. Il est supérieur à celui du travoprost à la teneur de 0,004 %, qui est de 9,85 \$ pour un œil et de 19,70 \$ pour les deux yeux. Tous ces coûts sont basés sur une durée de conservation de 30 jours.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée de minimisation des coûts est évaluée, basée sur l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires d'Izba<sup>MC</sup> et du travoprost à la teneur de 0,004 % chez les sujets atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Cette analyse porte sur un horizon temporel d'un an et, au regard du coût de traitement, prend en compte le coût des médicaments, des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

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).
---

**Analyse de minimisation des coûts comparant Izba<sup>MC</sup> au travoprost à la teneur de 0,004 % pour la réduction de la PIO chez des sujets atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire**

	Fabricant	INESSS <sup>a</sup>
	Coût de traitement annuel	Coût de traitement annuel
Izba <sup>MC</sup>	■ \$	241,56 \$
Travoprost à 0,004 %	■ \$ à ■ \$ <sup>b</sup>	236,40 \$ <sup>c</sup>

PIO : pression intraoculaire.

- a Une durée de conservation de 30 jours, telle que celle recommandée par l'Ordre des pharmaciens du Québec (Norme 89.01), est utilisée pour le calcul du coût.
- b Le coût de traitement varie en fonction du format (2,5 ml et 5 ml) ainsi que du prix de vente garanti retenu, à savoir celui de l'innovateur et celui des versions génériques.
- c Le coût résulte de l'application de la méthode du prix le plus bas.

L'INESSS considère que l'analyse de minimisation des coûts et le choix des comparateurs sont adéquats. Cependant, en raison de l'application de la méthode du prix le plus bas, il en ressort plutôt que le coût annuel des médicaments avec Izba<sup>MC</sup> est plus élevé que celui de travoprost à la teneur de 0,004 %. Ainsi, Izba<sup>MC</sup> ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

**Analyse d'impact budgétaire**

L'impact budgétaire présenté par le fabricant est basé sur des données de facturation de 2014 à 2016 pour le travoprost à 0,004 %, le bimatoprost à 0,01 % et le latanoprost à 0,005 %. Dans cette analyse, il est supposé que :

- Aucune expansion de marché n'est prévue à la suite de l'inscription du travoprost à 0,003 %.
- Les parts de marché de ce dernier seraient de ■ %, ■ % et ■ % au cours de chacune des trois premières années.
- Elles proviendraient à ■ % du travoprost à 0,004 %, à ■ % du bimatoprost et à ■ % du latanoprost.

**Impact budgétaire net de l'inscription d'Izba<sup>MC</sup> sur la Liste des médicaments**

Scénario <sup>a</sup>		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles			■ \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées			■ \$
INESSS	RAMQ	7 768 \$	8 601 \$	9 429 \$	25 798 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles <sup>b</sup>			23 218 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés <sup>c</sup>			28 377 \$

- a Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Les estimations tiennent compte d'une diminution de 10 % des parts de marché détenues par Izba<sup>MC</sup>.
- c Les estimations tiennent compte d'une augmentation de 10 % des parts de marché détenues par Izba<sup>MC</sup>.

L'INESSS a modifié certaines hypothèses émises par le fabricant. Il a réalisé une analyse, à partir des statistiques de facturation de la RAMQ du 1<sup>er</sup> avril 2016 au 31 mars 2017, basée sur les postulats suivants :

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).

- Les parts de marché d'Izba<sup>MC</sup> proviendraient uniquement du travoprost à 0,004 %. Ce changement a un impact considérable sur les estimations.
- La méthode du prix le plus bas est appliquée pour la détermination du coût de traitement du travoprost à la teneur de 0,004 %.
- Le coût des traitements est calculé selon une durée d'utilisation comparable entre les produits.

À la suite de ces modifications, l'INESSS prévoit que l'inscription d'Izba<sup>MC</sup> pourrait générer des coûts d'environ 26 000 \$ sur le budget de la RAMQ pour les trois prochaines années.

#### CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent au ministre de ne pas inscrire Izba<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- Les résultats d'une étude clinique montrent qu'Izba<sup>MC</sup> est aussi efficace que le travoprost à la teneur de 0,004 % pour réduire la PIO.
- L'utilisation d'une concentration réduite de travoprost, ainsi que d'un agent de conservation différent n'a pas modifié l'efficacité et l'innocuité du principe actif.
- Sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires, le coût annuel de traitement avec Izba<sup>MC</sup> est supérieur à celui du travoprost à la teneur de 0,004 %.
- Des coûts d'environ 26 000 \$ pourraient être engendrés sur le budget de la RAMQ dans les trois années suivant l'inscription du produit.

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

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Haute autorité de santé (HAS).** IZBA 30 microgrammes/mL, collyre en solution. Avis 22 octobre 2014 (Avis 2 modifié le 22/01/2015). HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique. 2015. [En ligne. Page consultée le 11 juillet 2017] [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13771\\_IZBA\\_Ins\\_PIS\\_avis2\\_CT13771.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13771_IZBA_Ins_PIS_avis2_CT13771.pdf)
- **Peace JH, Ahlberg P, Wagner M, et coll.** Polyquaternium-1-preserved travoprost 0,003 % or benzalkonium chloride-preserved travoprost 0,004 % for glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2015;160(2):266-74.
- **Webers CA, Beckers HJ, Nuijts RM, et coll.** Pharmacological management of primary open angle glaucoma: second-line options and beyond. *Drugs Aging* 2008;25:729-59.

*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).