

AVIS AU MINISTRE

DE

**L'INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE
EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX**

POUR LA MISE À JOUR DES LISTES DE MÉDICAMENTS

d'octobre 2011

**Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
2 septembre 2011**

TABLE DES MATIÈRES

1	STATISTIQUES SUR LES TRAVAUX EFFECTUÉS	4
2	SECTION RÉGULIÈRE DE LA LISTE	7
2.1	RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS	7
	▪ ACCU-CHEK MOBILE ^{MC} – Mesure de la glycémie	7
	▪ CLOMID ^{MC} – Procréation assistée.....	9
	▪ HYDROMORPH CONTIN ^{MC} – Douleur chronique	12
	▪ JAMP-CALCIUM + VITAMINE D 500 UI ^{MC} – Supplément de calcium et de vitamine D	14
	▪ NORVIR ^{MC} – Infection par le VIH.....	16
	▪ ONETOUCH ^{MC} VERIO ^{MC} – Mesure de la glycémie	18
	▪ SANDOZ SODIUM BICARBONATE ^{MC} – Agent alcalinisant	20
	▪ SEASONIQUE ^{MC} – Contraception.....	23
	▪ TECTA ^{MC} – Œsophagite par reflux gastro-œsophagien – Reflux gastro-œsophagien – Traitement de l'éradication de l' <i>Helicobacter pylori</i> – Ulcère duodéal – Ulcère gastrique.....	27
3	MÉDICAMENTS D'EXCEPTION.....	30
3.1	RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS D'EXCEPTION	30
	▪ EMEND IV ^{MC} – Prévention des nausées et des vomissements liés à la chimiothérapie.....	30
	▪ JAMP-VITAMINE B12 L.A. ^{MC} – Supplément de vitamine B12.....	35
	▪ MODULEN IBD ^{MC} – Formule nutritive	38
	▪ NEOCATE ^{MC} JUNIOR AVEC FIBRES PRÉBIOTIQUES – Formule nutritive.....	41
	▪ PEPTAMEN JUNIOR 1.5 AVEC PREBIO1 ^{MC} – Formule nutritive	43
	▪ SANTYL ^{MC} – Débridement enzymatique des plaies.....	45
	▪ TAMIFLU ^{MC} ET RELENZA ^{MC} – Traitement et prophylaxie de l'influenza (grippe saisonnière)	50
	▪ TOBI PODHALER ^{MC} – Infection respiratoire chronique à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> – Fibrose kystique.....	65
	▪ VOTRIENT ^{MC} – Adénocarcinome rénal.....	70
	▪ VYVANSE ^{MD} – Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)	77
3.2	RECOMMANDATION DE MODIFICATION DES INDICATIONS RECONNUES POUR DES MÉDICAMENTS D'EXCEPTION DÉJÀ INSCRITS	85
	▪ DOVOBET ^{MC} – Psoriasis en plaques.....	85
	▪ ENDOMETRIN ^{MC} – Procréation assistée	87
	▪ SENSIPAR ^{MC} – Hyperparathyroïdie secondaire	90
	▪ SÉTRONS : ANZEMET, KYTRIL, ZOFRAN ET ZOFRAN ODT – Prévention des nausées et des vomissements liés à la chimiothérapie et à la radiothérapie.....	92
4	AVIS DE REFUS	95
4.1	RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS – VALEUR THÉRAPEUTIQUE	95
	▪ NUCYNTA ^{MC} CR – Douleur chronique.....	95
	▪ PRECEDEX ^{MC} – Sédation en lien avec une intervention chirurgicale.....	98
	▪ TARGIN ^{MC} – Douleur et constipation.....	100
4.2	RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS – ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE.....	104
	▪ AFINITOR ^{MC} – Néphrocarcinome métastatique (ou carcinome rénal).....	104
	▪ ALIMTA ^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules	111
	▪ GILENYA ^{MC} – Sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente	117
	▪ JAMP-VITAMINE B12 250 MCG ^{MC} – Supplément de vitamine B12	123

▪	<i>MOVIPREP^{MC} – Lavement du côlon en préparation d'une colonoscopie</i>	125
▪	<i>PMS-QUETIAPINE^{MC} – Schizophrénie et trouble bipolaire</i>	128
▪	<i>PRECEDEX^{MC} – Sédation aux soins intensifs</i>	130
▪	<i>PREZISTA^{MC} – Infection par le VIH</i>	137
▪	<i>RESTASIS^{MC} – Sécheresse oculaire</i>	141
▪	<i>REVOLADE^{MC} – Purpura thrombopénique idiopathique (PTI)</i>	146
▪	<i>TARCEVA^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules</i>	152
▪	<i>TOCTINO^{MC} – Eczéma</i>	158
▪	<i>VIMOVO^{MC} – Arthrose – Polyarthrite rhumatoïde – Spondylarthrite ankylosante</i>	164
▪	<i>VOLULYTE^{MC} – Hypovolémie - Expansion du volume plasmatique</i>	168
5	RÉÉVALUATION DE CERTAINS MÉDICAMENTS	170
5.1	DÉCISIONS ANTÉRIEURES MAINTENUES	170
▪	<i>CIMZIA^{MC} – Polyarthrite rhumatoïde (PAR)</i>	170
▪	<i>DAXAS^{MC} – Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)</i>	172
▪	<i>IRESSA^{MC} – Cancer du poumon</i>	176
▪	<i>LUVERIS^{MC} – Procréation assistée</i>	180
▪	<i>PREMARIN^{MC} – Soulagement des symptômes de la ménopause</i>	185
6	ÉVALUATION DE CERTAINS PANSEMENTS	190
▪	<i>PANSEMENTS BACTÉRIO-ADSORBANTS – Traitement des plaies</i>	190
▪	<i>INADINE^{MC} – Traitement des plaies</i>	193
▪	<i>DÉCISIONS RELATIVES AUX DEMANDES D'AJOUT DE FORMATS POUR DES PANSEMENTS DÉJÀ INSCRITS ET AUX DEMANDES POUR DES PANSEMENTS APPARTENANT À UNE CLASSE DÉJÀ INSCRITE</i>	195

ANNEXE I : TABLEAU DES AVIS DE L'INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX POUR LA MISE À JOUR DES LISTES DE MÉDICAMENTS D'OCTOBRE 2011

Veillez prendre note qu'en vertu de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (L.R.Q., chapitre I-13.03), l'INESSS doit publier les avis et recommandations qu'il formule au ministre en vertu de l'article 5 de cette loi. Toutefois, l'INESSS est également soumis 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). Conséquemment, certaines informations sont soustraites de la publication en conformité aux restrictions au droit d'accès. Ces dernières ont donc été caviardées en conformité avec la Loi.

Le présent avis est transmis par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

Chaque médicament qui a été soumis pour inscription a été évalué selon les cinq critères prévus à la Loi par le Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription. La valeur thérapeutique doit d'abord être reconnue. Par la suite, sont appréciés et évalués les aspects suivants :

- la justesse du prix;
- le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament;
- les conséquences de l'inscription du médicament à la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et de services sociaux;
- l'opportunité de l'inscription du médicament à la liste en regard de l'objet du régime général.

Conseil d'administration de l'INESSS

Président : Monsieur Maurice Charlebois
Administrateur de sociétés

Membres : Madame Gertrude Bourdon, directrice générale, Centre hospitalier universitaire de Québec

Docteur James Brophy, M. Eng., M.D., FRCPC, FACC, Ph. D., cardiologue, Centre universitaire de santé McGill, et professeur d'épidémiologie, Université McGill

Madame Sylvie Dupras, directrice générale, Centre de réadaptation en déficience intellectuelle et en troubles envahissants du développement de la Mauricie et du Centre-du-Québec – Institut universitaire (CRDITED MCQ – IU)

Docteur Pierre J. Durand, M. Sc., CSPQ, FRCP, médecin gériatre et spécialiste en santé communautaire, Université Laval et professeur titulaire au Département de médecine sociale et préventive

Docteur Juan Roberto Iglesias, M.D., M. Sc., président-directeur général, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Monsieur Carl Lacharité, Ph. D., professeur – Département de psychologie, Université du Québec à Trois-Rivières

Madame Patricia Lefebvre, B. Pharm., M. Sc., FCSHP, pharmacienne, directrice, Centre université de santé McGill, sécurité des patients et performance

Madame Louise Nadeau, Ph. D., professeure titulaire – Département de psychologie, Université de Montréal
10,5

Madame Angèle St-Jacques, M. Sc. Inf., infirmière, gestionnaire retraitée du réseau de la santé et des services sociaux

Docteur Maryse Turcotte, M.D., directrice des services professionnels, CSSS Alphonse-Desjardins (CHAU de Lévis)

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).

Comité scientifique de l'inscription

Président :	Docteur Stéphane P. Ahern, M.D., M.A., FRCPC, Ph. D., interniste-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, professeur adjoint de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal, co-directeur, Secteur évaluation et éthique, Centre de pédagogie appliquée aux sciences de la santé, Université de Montréal
Membres :	Docteur Mathieu Bernier, M.D., B. Pharm., FRCPC, C.S.P.Q., cardiologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec
	Docteur Michel Cauchon, M.D., F.C.M.F., omnipraticien, Unité de médecine familiale Maizerets, CSSS de Québec-Nord
	Monsieur Martin Darveau, B. Pharm., M. Sc. (pratique pharm.), M. Sc. (sciences pharm.), pharmacien, Hôtel-Dieu de Lévis
	Monsieur Marc Desmarais, B. Sc. Pharm., D.P.H., M. Sc., pharmacien, ex-président du Conseil du médicament
	Monsieur Jean Lachaîne, B. Pharm., Ph. D., pharmacien, pharmacoéconomiste, Université de Montréal
	Docteur Richard G. Lalonde, M.D., FRCPC, C.S.P.Q., interniste-infectiologue, Institut thoracique de Montréal
	Madame Carole Marcotte, B. Pharm., pharmacienne, directrice de la Direction scientifique de l'inscription, INESSS
	Docteur Jacques Morin, M.D., M. Sc., FRCPC, gériatre, Hôpital de l'Enfant-Jésus
	Monsieur Marc Parent, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., BCPS, pharmacien d'établissement, Hôpital Saint-François d'Assise (CHUQ)
	Docteure Danielle Pilon, M.D., FRCPC, M. Sc., interniste, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, professeure agrégée, Faculté de médecine, Université de Sherbrooke
	Monsieur Stéphane Roux, B. Pharm., M. Sc., pharmacien, Hôpital Saint-Luc (CHUM)
Invités	Monsieur Bernard Keating, B. Th., M.A., Ph. D., Université Laval
	Madame Jeannine Tellier-Cormier, professeure en soins infirmiers à la retraite

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).

Spécialités des autres experts consultés dans le cadre des travaux de la mise à jour des listes dont l'entrée en vigueur est prévue le 3 octobre 2011

Anesthésiologie, biostatistique, cardiologie, chirurgie, dermatologie, endocrinologie, gastroentérologie, gynécologie, hématologie, hémato-oncologie, infectiologie, médecine familiale, néphrologie, neurologie, nutrition, pharmacie, pneumologie, psychiatrie, oncologie médicale, ophtalmologie, rhumatologie, soins infirmiers, stomothérapie, urologie.

Les avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux portant sur l'inscription, le refus ou le retrait de médicaments pour la *Liste de médicaments* du régime général ainsi que pour la *Liste de médicaments — Établissements*, qui entreront en vigueur le 3 octobre 2011, apparaissent à l'annexe I. Le présent rapport décrit les principaux dossiers traités ainsi que les données statistiques liées à cette mise à jour des listes de médicaments.

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).

1 STATISTIQUES SUR LES TRAVAUX EFFECTUÉS

Nombre de produits – par recommandation

(Note : Dans ce tableau, un produit correspond à une dénomination commune, une forme et une teneur pour un fabricant donné.)

RÉSULTAT DES TRAVAUX		Octobre 2011		
		RÉGIME GÉNÉRAL		ÉTABLISSEMENTS
Recommandations quant à l'inscription				
Nouveaux produits / nouvelles indications	Nombre	Répartition	Nombre	Répartition
Recommandation d'inscription	128	65,0%	107	56,9 %
Section régulière	88	44,7%	77	41,0 %
Médicament d'exception	40	20,3%	30	16,0 %
Ajout indication (RGAM) / critère reconnu (Étab)	0	0,0%	0	0,0 %
Recommandation de refus	51	25,9%	57	30,3 %
Valeur thérapeutique	32	16,2%	33	17,6 %
Aspects économique et pharmacoéconomique	19	9,6%	24	12,8 %
Autre*	0	0,0%	0	0,0 %
Demande retirée par le fabricant	2	1,0%	2	1,1 %
Dossiers dont l'étude demeurait en cours **	7	3,6%	9	4,8 %
Sous-total	188	95,4 %	175	93,1 %
Réévaluations - médicaments d'exception		0,0%		0,0%
Transfert comme médicaments d'exception	0	0,0%	0	0,0%
Transfert à la section régulière	0	0,0%	0	0,0%
Transfert à la section régulière refusé	0	0,0%	0	0,0%
Modifications indications (RGAM) / critère reconnu (Étab)				
Acceptées	9	4,6%	13	6,9%
Refusées	0	0,0%	0	0,0%
Recommandation de retrait	0	0,0%	0	0,0%
Maintien du statut	0	0,0%	0	0,0%
Sous-total	9	4,6 %	13	6,9 %
TOTAL	197	100,0 %	188	100,0 %

N.B. Un dossier peut faire l'objet de plus d'une décision.

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).

Note : La compagnie GlaxoSmithKline a demandé de retirer sa demande de réévaluation de Celsentri^{MC} (2 teneurs) au mois d'août 2011, soit avant la transmission de l'avis au ministre.

* Autre : Médicaments ajoutés à la liste des médicaments remboursés par le *Programme de gratuité des médicaments pour le traitement des maladies transmissibles sexuellement (MTS)*.

** Dossiers maintenus à l'étude :

- La collaboration entre le Comité d'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) et l'INESSS se poursuivra et s'intensifiera jusqu'à ce que le processus soit pleinement opérationnel. Compte tenu, notamment, des ressources requises en méthodologie et en expertise clinique ainsi que des exigences liées au processus et à l'échéancier des trois mises à jour annuelles des listes de médicaments, cette nouvelle façon de procéder sera mise en place progressivement.

Dans ce contexte, les dossiers suivants seront de nouveau maintenus à l'étude en concertation avec le CEPO :

- Herceptin^{MC} pour le traitement de l'adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction oeso-gastrique métastatique hautement HER2-positif
 - Revlimid^{MC} pour le traitement de 2e intention du myélome multiple
 - Rituxan^{MC} pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique à cellules B de stade B ou C de Binet ayant été traités auparavant
- L'INESSS recommande de maintenir à l'étude le dossier Avastin^{MC} pour le traitement du cancer du sein métastatique HER-2 négatif, en vue de prendre connaissance des développements relatifs au processus de retrait de Santé Canada et de la Food and Drug Administration.
 - L'INESSS a demandé le 9 août 2011, au fabricant, de l'information additionnelle nécessaire à la poursuite de l'étude du dossier Victoza^{MC}.
 - Autres listes précédentes
 - Catena^{MC} : À la demande du ministre, afin de poursuivre l'évaluation de Catena^{MC} lorsque des modifications seront apportées au cadre d'évaluation des médicaments indiqués pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires rares.

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).

Nombre de dossiers - par type de dossier

(Note : Dans ce tableau, un dossier correspond à une dénomination commune pour une indication donnée et pour un fabricant donné. Chaque dossier peut donc contenir plusieurs produits, formes et teneurs.)

Dossiers	Octobre 2011
Expertise externe*	46
Expertise interne**	22
Génériques	54
Incomplets	38
Total	160

* expertise par les membres du CSEMI et/ou experts externes

** expertise interne et extension de ligne

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).

2 SECTION RÉGULIÈRE DE LA LISTE

2.1 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS

ACCU-CHEK MOBILE^{MC} – Mesure de la glycémie

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Accu-Chek Mobile

Dénomination commune : Réactif quantitatif du glucose dans le sang

Fabricant : Roche Diag

Forme : Bandelette

Ajout à la Liste du RGAM (format de 100)

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique (format de 50)

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le système Accu-Chek Mobile^{MC} détermine quantitativement la concentration de glucose dans le sang entier grâce à la technologie de la réflectométrie. Il s'agit d'un système qui intègre une cassette de 50 bandelettes. Le produit est offert en deux formats d'emballage, soit de 50 bandelettes (une cassette) ou de 100 bandelettes (deux cassettes). Les divers systèmes de mesure de la glycémie sont dotés de caractéristiques qui les différencient les uns des autres. La présente évaluation découle de l'opportunité que l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a offerte au fabricant de soumettre une demande de révision à la suite du refus d'inscrire Accu-Chek Mobile^{MC} sur la *Liste de médicaments* du régime général.

BREF HISTORIQUE

Juin 2011 Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation précédente, la valeur thérapeutique d'Accu-Chek Mobile^{MC} a été reconnue par l'INESSS. Ce système de mesure est exact et précis. Les résultats des tests correspondent aux normes fédérales fixées pour ces appareils. Les caractéristiques propres au système Accu-Chek Mobile^{MC} sont intéressantes, mais il n'y a pas de données permettant de conclure qu'elles entraînent un bénéfice clinique supplémentaire.

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

Pour le système Accu-Chek Mobile^{MC}, à la suite d'une baisse, le prix par bandelette est maintenant de 0,71 \$ et de 0,82 \$, selon le format. Actuellement, le prix unitaire des bandelettes inscrites à la *Liste de médicaments* varie de 0,40 \$ à 0,82 \$.

Pour sa part, le coût moyen pondéré de l'ensemble des bandelettes de glycémie inscrites à la *Liste de médicaments*, selon les statistiques de facturation à la RAMQ du 1^{er} avril 2010 au 31 mars 2011, est de 0,73 \$ par bandelette. Du point de vue pharmacoéconomique, le coût d'une bandelette Accu-Chek Mobile^{MC} en format de 100 (0,71 \$) est inférieur au coût moyen pondéré de 0,73 \$ alors que le coût unitaire du format de 50 (0,82 \$) est plus élevé. Il est jugé que les caractéristiques d'Accu-Chek Mobile^{MC} n'apportent pas d'avantage clinique pouvant

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).

justifier un coût plus élevé que celui de l'ensemble de ses comparateurs. Ainsi, l'INESSS est d'avis qu'Accu-Chek Mobile^{MC} satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique seulement pour le format de 100 bandelettes.

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 présente un impact budgétaire qui cible un usage d'Accu-Chek Mobile^{MC} chez des personnes diabétiques utilisant l'insuline et qui mesurent fréquemment leur glycémie. Il estime un nombre de personnes qui profiteraient des avantages liés à l'exécution de leurs tests de glycémie à l'aide d'Accu-Chek Mobile^{MC} et estime la rétention des patients à ce produit en fonction de chacun des types de diabète.

Impact budgétaire net de l'inscription d'Accu-Chek Mobile^{MC} sur la *Liste de médicaments*

Scénario RAMQ	An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a				
INESSS ^a	-2 401 \$	-10 269 \$	-31 519 \$	-44 190 \$

a Estimation tenant compte de la marge bénéficiaire du grossiste, mais excluant le coût des services professionnels du pharmacien

L'impact budgétaire estimé par l'INESSS diffère de celui du fabricant. De nouvelles estimations sont réalisées à partir des données de facturation des bandelettes à la RAMQ, du 1^{er} avril 2010 au 31 mars 2011, et les parts de marché d'Accu-Chek Mobile^{MC} sont attribuées en tenant compte du seul format qui sera inscrit à la liste. Ainsi, il est prévu que le budget de la RAMQ pourrait profiter d'économies d'environ 44 000 \$ pour les trois premières années suivant l'inscription d'Accu-Chek Mobile^{MC} pour le format accepté.

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 d'inscrire le format de 100 bandelettes de glycémie Accu-Chek Mobile^{MC} sur la *Liste de médicaments* du régime général, mais de ne pas inscrire le format de 50 bandelettes, car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

Note : Des 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).

CLOMID^{MC} – Procréation assistée

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Clomid

Dénomination commune : Clomifène

Fabricant : SanofiAven

Forme : Comprimé

Teneur : 50 mg

Ajout aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le clomifène est un agent non stéroïdien à action estrogénique qui stimule indirectement le récepteur de la gonadoréline (GnRH), provoquant une libération des gonadotrophines endogènes responsables notamment de la croissance des follicules ovariens. Il est indiqué « pour le déclenchement de l'ovulation chez des patientes qui présentent une dysfonction ovulatoire persistante et qui désirent une grossesse ». Il peut être utilisé seul ou en association avec des gonadotrophines pour l'induction de l'ovulation en vue d'une insémination intra-utérine. À la section régulière des listes de médicaments, on trouve le clomifène sous la marque de commerce Serophene^{MC}.

Il s'agit de la première évaluation de Clomid^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour la procréation assistée chez la femme.

BREF HISTORIQUE

2002 Avis de retrait des listes de médicaments – Exclusion des médicaments prescrits pour traiter l'infertilité au régime général d'assurance médicaments

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du clomifène a été reconnue pour la procréation assistée en août 2010. Une revue systématique, qui porte sur sept études à répartition aléatoire et contrôlées, a été considérée (Costello 2004). Celle-ci a comme objectif de comparer l'efficacité du clomifène à plusieurs interventions cliniques, lorsqu'il est associé à une insémination intra-utérine. Ces interventions comprennent le recours à un cycle naturel (sans stimulation ovarienne) ou à un cycle stimulé par des gonadotrophines, associées ou non à ce type d'insémination. Les résultats montrent une augmentation statistiquement significative du nombre de grossesses chez les femmes qui reçoivent le clomifène et qui ont recours à une insémination intra-utérine comparativement à celles qui ont un cycle naturel et qui n'ont pas recours à une telle activité de procréation assistée. Toutefois, l'efficacité du clomifène semble inférieure à celle des gonadotrophines lorsque ces deux produits sont associés à ce type d'insémination. En somme, l'usage du clomifène, en vue d'une insémination intra-utérine, permet l'obtention de grossesses chez les femmes qui présentent une dysfonction ovulatoire et qui n'obtiennent pas de grossesse lorsqu'elles ont recours à un cycle naturel.

Ainsi, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de Clomid^{MC} lorsqu'il est utilisé en tant qu'inducteur de l'ovulation.

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).

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

Le coût de traitement avec Clomid^{MC}, à raison de 50 mg par jour pendant 5 jours, est de 24,25 \$. Ce coût est de 24,50 \$ pour Serophene^{MC}.

Au point de vue pharmacoéconomique, sur la base d'efficacité et d'innocuité identiques des deux marques de commerce de clomifène, le fabricant fournit une analyse de minimisation des coûts non publiée. Sur un horizon de trois mois, Clomid^{MC} présente un coût de traitement [REDACTED] à celui de Serophene^{MC} [REDACTED]. Il conclut que [REDACTED].

Selon l'INESSS, la similitude de l'effet des deux produits est reconnue. Ainsi, le recours à Clomid^{MC} permet une économie d'environ 0,25 \$ à chaque cycle. En conséquence, Clomid^{MC} satisfait 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)

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire qui suppose que [REDACTED] à la suite de l'ajout de Clomid^{MC}. Il estime que Clomid^{MC} prendra des parts de marché de [REDACTED].

Impact budgétaire net de l'inscription de Clomid^{MC} sur la Liste de médicaments

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Analyse de sensibilité	Le + faible			
		Le + élevé			
INESSS ^a	RAMQ	-447 \$	-804 \$	-1 286 \$	-2 536 \$

a Scénario qui ne tient pas compte du coût des services professionnels du pharmacien

L'INESSS considère que les hypothèses présentées sont réalistes. Toutefois, de nouvelles prévisions sont réalisées sur la base des données de facturation du clomifène à la RAMQ depuis son inscription. De plus, les parts de marché prévues par le fabricant sont revues à la baisse. Ainsi, il est estimé que le budget de la RAMQ pourrait profiter d'économies d'environ 2 500 \$ pour les trois premières années suivant l'inscription de Clomid^{MC}.

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'inscription de Clomid^{MC} sur les listes de médicaments.

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).

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Costello MF.** Systematic review of the treatment of ovulatory infertility with clomiphene citrate and intrauterine insemination. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2004; 44(2): 93-102.

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

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).

HYDROMORPH CONTIN^{MC} – Douleur chronique

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Hydromorph Contin

Dénomination commune : Hydromorphone

Fabricant : Purdue

Forme : Capsule longue action

Teneurs : 4,5 mg et 9 mg

Ajout aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'hydromorphone est un agoniste semi-synthétique des récepteurs μ opiacés ayant un effet analgésique. Hydromorph Contin^{MC} est indiqué « pour le soulagement de la douleur chronique intense exigeant l'emploi prolongé d'une préparation opiacée administrée par voie orale ». L'hydromorphone aux teneurs de 3 mg, de 6 mg, de 12 mg, de 18 mg, de 24 mg et de 30 mg est déjà inscrite aux listes de médicaments. Il s'agit d'une première demande d'évaluation pour les teneurs intermédiaires de 4,5 mg et de 9 mg d'hydromorphone.

BREF HISTORIQUE

Janvier 1996 Inscrition aux listes de médicaments

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de l'hydromorphone a déjà été reconnue. Les teneurs de 4,5 mg et de 9 mg permettraient une flexibilité supplémentaire pour ajuster les doses.

Les capsules d'hydromorphone à libération contrôlée sont conçues pour être actives pendant 12 heures et sont donc administrées 2 fois par jour. Selon les statistiques de facturation à la RAMQ pour la période du 1^{er} avril 2010 au 31 mars 2011, 25 % des personnes utilisant de l'hydromorphone ont eu recours à une dose journalière variant de 6 mg à 12 mg et 15 % à une dose journalière variant de 12 mg à 24 mg. Ainsi, les teneurs intermédiaires de 4,5 mg et de 9 mg sont jugées pertinentes afin d'offrir aux utilisateurs de l'hydromorphone une posologie optimale.

En conclusion, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) est d'avis que les teneurs de 4,5 mg et de 9 mg d'Hydromorph Contin^{MC} satisfont au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le coût d'un comprimé de 4,5 mg d'hydromorphone est de 0,81 \$, ce qui correspond à 0,18 \$/mg, et celui d'un comprimé de 9 mg est de 1,33 \$, soit 0,15 \$/mg.

Du point de vue pharmacoéconomique, le coût par milligramme de la teneur de 4,5 mg est inférieur à celui de la teneur de 3 mg. Il en est de même pour le comprimé de 9 mg par rapport à celui de 6 mg. Par ailleurs, pour une efficacité semblable à celle de la combinaison d'un comprimé de 3 mg et 6 mg (1,61 \$), le coût de la teneur de 9 mg est inférieur (1,33 \$). Ainsi, 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).

teneurs de 4,5 mg et de 9 mg d'hydromorphone satisfont 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)

Selon les données [REDACTED] et les hypothèses du fabricant, [REDACTED] des ordonnances de [REDACTED] seraient transférées à la teneur de 4,5 mg pour chacune des trois premières années suivant l'inscription de l'hydromorphone. Les proportions transférées à la teneur de 9 mg [REDACTED] seraient de l'ordre de [REDACTED]. La croissance annuelle du marché de l'hydromorphone est établie à [REDACTED].

Impact budgétaire net de l'inscription des teneurs de 4,5 mg et de 9 mg d'hydromorphone sur la Liste de médicaments

Scénario ^a		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	RAMQ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Analyse de sensibilité	Le plus faible (-10 % des parts)			[REDACTED]
		Le plus élevé (+10 % des parts)			[REDACTED]
INESSS	RAMQ	-139 211 \$	-175 273 \$	-215 875 \$	-530 359 \$

a Inclut le coût moyen des services professionnels du pharmacien (8,20 \$)

L'INESSS suppose que les ordonnances des nouvelles teneurs de 4,5 mg et de 9 mg proviendraient des teneurs plus faibles pour un contrôle optimal de la douleur. De plus, selon les données de facturation à la RAMQ d'avril 2010 à la fin mars 2011, la concomitance avec la teneur de 6 mg est observée pour 7 % des ordonnances d'hydromorphone 3 mg. Pour une dose biquotidienne équivalente de 9 mg, un transfert annuel de 50 %, 60 % et 70 % de ces ordonnances vers le comprimé unique de 9 mg est supposé pour les trois premières années. Ainsi, des économies d'environ 0,5 M\$ sont estimées pour les trois premières années suivant l'inscription des deux nouvelles teneurs d'hydromorphone. Des économies plus importantes pourraient être observées advenant une diminution de la posologie chez certains utilisateurs; il s'avère toutefois difficile de quantifier cet impact.

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 d'inscrire les capsules d'Hydromorph Contin^{MC} à libération contrôlée de 4,5 mg et de 9 mg sur les listes de médicaments.

Note : Des 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).

JAMP-CALCIUM + VITAMINE D 500 UI^{MC} – Supplément de calcium et de vitamine D

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Jamp-Calcium + Vitamine D 500 UI
Dénomination commune : Calcium (carbonate de)/vitamine D
Fabricant : Jamp
Forme : Comprimé
Teneur : 500 mg – 500 UI

Ajout aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Jamp-Calcium + Vitamine D 500 UI^{MC} combine 500 mg de calcium et 500 UI de vitamine D. L'usage de calcium combiné avec une quantité suffisante de vitamine D, de même qu'une alimentation saine et de l'exercice effectué régulièrement, peuvent réduire les risques de développement de l'ostéoporose. Plusieurs combinaisons de calcium et de vitamine D sont inscrites sur les listes de médicaments, notamment des produits associant 400 UI, 800 UI ou 1 000 UI de vitamine D à 500 mg de calcium. Il s'agit de la première évaluation de Jamp-Calcium + Vitamine D 500 UI^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Pour l'appréciation de la valeur thérapeutique, diverses publications ont été considérées (Papaioannou 2010, Reid 2009, Institute of Medicine 2010). Selon la dernière mise à jour des lignes directrices pour le diagnostic et la prise en charge de l'ostéoporose, publiées par Ostéoporose Canada (Papaioannou), un apport quotidien de 1 200 mg en calcium et de 800 UI à 2 000 UI en vitamine D serait essentiel afin de maintenir une bonne santé osseuse.

Selon les recommandations de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (Reid), dans sa plus récente mise à jour sur la ménopause et l'ostéoporose : « [...] la supplémentation systématique en calcium (1 000 mg par jour) et en vitamine D (800 UI par jour) est toujours recommandée en tant qu'appoint thérapeutique obligatoire aux principaux agents pharmacologiques ».

Suivant les recommandations de l'Office of Dietary Supplements (Institute of Medicine), l'apport quotidien optimal en vitamine D varie de 400 UI à 800 UI. Chez les enfants de moins d'un an, l'apport quotidien recommandé est de 400 UI alors qu'il est de 600 UI chez les individus âgés d'un an à 70 ans et de 800 UI chez les plus de 70 ans.

Par conséquent, puisque l'apport quotidien recommandé en calcium varie de 1 000 mg à 1 200 mg, la combinaison de carbonate de calcium et de vitamine D à une teneur de 500 mg – 500 UI est en conformité avec les plus récentes lignes directrices canadiennes. Ainsi, l'INESSS juge que Jamp-Calcium + Vitamine D 500 UI^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

<p>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).</p>
--

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

Le coût mensuel du traitement avec Jamp-Calcium + Vitamine D 500 UI^{MC}, à raison d'un comprimé deux fois par jour, est de 15,40 \$. Ce coût de traitement est le même que celui obtenu avec les produits à teneur de 500 mg – 400 UI pour une dose quotidienne de 1 000 mg – 800 UI.

Compte tenu du fait que le bénéfice clinique de l'apport quotidien en vitamine D de 500 UI est jugé semblable à celui de 400 UI et que le coût du traitement de ces produits est identique, Jamp-Calcium + Vitamine D 500 UI^{MC} satisfait 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)

Le fabricant présente un impact budgétaire [REDACTÉ]. Par contre, de faibles économies pourraient être observées si on considère un éventuel transfert de l'usage concomitant d'un comprimé de carbonate de calcium 500 mg et d'un comprimé de vitamine D 400 UI vers le produit à l'étude. Ces économies sont difficilement quantifiables.

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'inscription de Jamp-Calcium + Vitamine D 500 UI^{MC} sur les listes de médicaments et propose un regroupement de la teneur de 500 mg – 500 UI avec celle de 500 mg – 400 UI à la *Liste de médicaments* du régime général.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institute of Medicine**, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. [site web] Washington, DC: National Academy Press, 2010. Disponible à: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/vitamind/> (consulté le 8 février 2011).
- **Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et coll.** 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada : summary. CMAJ 2010;182(17):1864-73.
- **Reid RL, Blake J, Abramson B, et coll.** Mise à jour sur la ménopause et l'ostéoporose 2009. J Obstet Gynaecol Can 2009;31(1):S1-S56.

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

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).

NORVIR^{MC} – Infection par le VIH

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Norvir

Dénomination commune : Ritonavir

Fabricant : Abbott

Forme : Comprimé

Teneur : 100 mg

Ajout aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le ritonavir est un inhibiteur peptidomimétique de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1). Il est indiqué « en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), quand un tel traitement est justifié ». Actuellement, deux formes pharmaceutiques de ritonavir sont inscrites aux listes de médicaments, soit la capsule et la solution orale. Il s'agit de la première demande d'évaluation du comprimé de 100 mg de Norvir^{MC}.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du ritonavir comme potentialisateur pharmacocinétique des autres inhibiteurs de la protéase du VIH a déjà été reconnue. La capsule de 100 mg doit être conservée sous réfrigération et la solution orale à 80 mg/ml ne doit pas être exposée à la lumière ainsi qu'à la chaleur intense. La nouvelle forme en comprimé permet d'éliminer les contraintes d'entreposage.

Santé Canada a émis un avis de conformité sur la base de la similarité des caractéristiques pharmacocinétiques entre les deux formes pharmaceutiques. Cependant, le comprimé de ritonavir n'est pas jugé bioéquivalent à la capsule.

En conclusion, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) considère que le comprimé de 100 mg de ritonavir est un équivalent thérapeutique de la capsule de 100 mg de ritonavir. C'est pourquoi il est d'avis que le comprimé de 100 mg de ritonavir satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le prix d'un comprimé de ritonavir est de 1,42 \$, soit un coût par milligramme de 0,0142 \$. Ce coût est équivalent à celui des autres formes pharmaceutiques de ritonavir inscrites aux listes.

Du point de vue pharmacoéconomique, en tenant compte de la similarité pharmacocinétique entre le comprimé et la capsule de ritonavir et du prix identique de ces deux formulations, l'INESSS est d'avis que le comprimé de ritonavir satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

<p>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).</p>
--

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)

Pour ce qui est de l'impact budgétaire, le fabricant prévoit que les parts de marché des comprimés de ritonavir proviendraient [REDACTED]. Il émet l'hypothèse que [REDACTED] des ordonnances de ritonavir seraient pour la formulation en comprimé, tandis que les capsules garderaient [REDACTED] du marché, et ce, pour chacune des trois premières années suivant l'inscription de la nouvelle formulation. De plus, il estime une croissance du marché du ritonavir de [REDACTED] et de [REDACTED] pour les deux premières années, alors [REDACTED] serait attendue pour la troisième année. [REDACTED]

[REDACTED]. Le nombre d'ordonnances de la solution orale de ritonavir [REDACTED]. De fait, sa part du marché est de moins de 1 % et cette formulation est utilisée par une clientèle spécifique. [REDACTED].

Impact budgétaire net de l'inscription des comprimés de ritonavir sur les listes de médicaments

Scénario RAMQ	An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$
INESSS ^a	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$

Les hypothèses avancées par le fabricant sont jugées réalistes. L'INESSS prévoit que l'inscription des comprimés de ritonavir aux listes de médicaments n'aura aucun impact sur le 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 d'inscrire le comprimé de 100 mg de Norvir^{MC} sur les listes de médicaments.

Note : Des 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).

ONETOUCH^{MC} VERIO^{MC} – Mesure de la glycémie

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : OneTouch Verio

Dénomination commune : Réactif quantitatif du glucose dans le sang

Fabricant : Lifescan

Forme : Bandelette

Ajout à la Liste du RGAM

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le système OneTouch^{MC} Verio^{MC} est un système qui détermine quantitativement la concentration de glucose dans le sang entier grâce à la technologie de l'ampérométrie. Les divers systèmes de mesure de la glycémie sont dotés de caractéristiques qui les différencient les uns des autres. Il s'agit de la première demande d'évaluation de OneTouch^{MC} Verio^{MC}.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'exactitude et la précision de ce système de mesure ont été évaluées. Les résultats des tests correspondent aux normes fixées pour ces appareils.

En conclusion, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) est d'avis que le système OneTouch^{MC} Verio^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique, car il est exact et précis.

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

Le prix par bandelette OneTouch^{MC} Verio^{MC} est de 0,69 \$. Actuellement, le prix unitaire des bandelettes inscrites à la *Liste de médicaments* varie de 0,40 \$ à 0,82 \$.

Le coût moyen pondéré de l'ensemble des bandelettes de glycémie inscrites à la *Liste de médicaments*, selon les statistiques de facturation à la RAMQ du 1^{er} avril 2010 au 31 mars 2011, est de 0,73 \$ par bandelette. Du point de vue pharmacoéconomique, le coût des bandelettes OneTouch^{MC} Verio^{MC}, inférieur au coût moyen pondéré, est jugé acceptable. Ainsi, l'INESSS est d'avis que la bandelette de glycémie OneTouch^{MC} Verio^{MC} satisfait 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)

Le fabricant présente un impact budgétaire dans lequel [REDACTÉ] avec l'ajout des bandelettes OneTouch^{MC} Verio^{MC}. Les parts de marché attribuées au nouveau produit seraient de [REDACTÉ] la première année, [REDACTÉ] la deuxième année et [REDACTÉ] la troisième.

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).

Impact budgétaire net de l'inscription de OneTouch^{MC} Verio^{MC} sur la *Liste de médicaments*

Scénario RAMQ	An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a				
INESSS ^a	-51 263 \$	-158 311 \$	-272 893 \$	-482 467 \$

a Estimation tenant compte de la marge bénéficiaire du grossiste, mais excluant le coût des services professionnels du pharmacien

L'impact sur le budget de la RAMQ estimé par l'INESSS diffère de celui du fabricant. De nouvelles estimations sont réalisées. Les données de facturation à la RAMQ des bandelettes de glycémie, du 1^{er} avril 2010 au 31 mars 2011, sont utilisées et les calculs sont réalisés afin de correspondre à 3 périodes de 12 mois. Ainsi, il est prévu que des économies d'environ 480 000 \$ seraient observées pour les trois premières années suivant l'inscription de OneTouch^{MC} Verio^{MC}.

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 d'inscrire la bandelette de glycémie OneTouch^{MC} Verio^{MC} sur la *Liste de médicaments* du régime général.

Note : Des références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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).

SANDOZ SODIUM BICARBONATE^{MC} – Agent alcalinisant

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Sandoz Sodium Bicarbonate

Dénomination commune : Bicarbonate de sodium

Fabricant : Sandoz

Forme : Comprimé

Teneur : 500 mg

Ajout à la Liste du RGAM

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le bicarbonate de sodium est un alcalinisant. Il cause une élévation de la concentration sérique des bicarbonates, a une action tampon en présence d'une concentration excessive d'ions d'hydrogène, élève le pH sanguin et diminue les signes cliniques de l'acidose métabolique. Il est indiqué par voie orale « comme agent alcalinisant gastrique, général et urinaire. Il peut être utilisé dans les maladies (p. ex., insuffisance rénale chronique) nécessitant un traitement prolongé par un alcalinisant ». Le comprimé de bicarbonate de sodium est déjà inscrit à la *Liste de médicaments – Établissements*. La solution injectable de bicarbonate de sodium 8,4 % est inscrite sur les listes.

Il s'agit d'une première évaluation des comprimés de bicarbonate de sodium aux fins d'inscription à la *Liste de médicaments* du régime général. Cette évaluation découle d'une demande de la part de néphrologues. Elle vise l'utilisation du bicarbonate de sodium dans un contexte d'insuffisance rénale chronique.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'acidose métabolique est une conséquence tardive de l'insuffisance rénale chronique. Une revue systématique de la collaboration Cochrane (Roderick 2007) ainsi que des guides de pratique (Kidney Health Australia 2007, Kraut 2005) ont permis d'établir que la prise de bicarbonate de sodium par voie orale permet de corriger l'acidose métabolique et s'avère une pratique reconnue lorsque la concentration sérique de bicarbonate est en deçà de 20 mmol/l.

Par ailleurs, une étude réalisée auprès de 134 sujets répartis de façon aléatoire vise à établir le lien entre la prise de bicarbonate de sodium par voie orale pendant deux ans et l'évolution de la clairance de la créatinine ainsi que le statut nutritionnel d'adultes atteints d'insuffisance rénale chronique de stade 4 ou 5 (de Brito-Ashurst 2009). L'administration de bicarbonate de sodium en comparaison à des soins standards, ajustés régulièrement selon les concentrations sériques de bicarbonate, a démontré les résultats suivants :

- la détérioration de la clairance de la créatinine sérique est moindre chez les sujets ayant reçu le bicarbonate de sodium;
- l'atteinte d'insuffisance rénale terminale est moins fréquente dans le groupe recevant le bicarbonate de sodium;
- les paramètres nutritionnels se sont améliorés pour les sujets recevant le bicarbonate de sodium contrairement à ceux du groupe contrôle.

<p>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).</p>
--

Cette étude permet de confirmer qu'une valeur thérapeutique est reconnue au bicarbonate de sodium par voie orale, en présence d'insuffisance rénale chronique de stade avancé.

En conclusion, la valeur thérapeutique est reconnue sur la base d'une méta-analyse, de guides de pratique et de l'étude randomisée réalisée par de Brito-Ashurst. Il s'agit d'un traitement s'adressant à des patients suivis régulièrement en néphrologie.

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

Le coût de traitement mensuel du bicarbonate de sodium en comprimé varie entre 10,30 \$ et 14,50 \$ selon la dose administrée, ce qui est moins élevé que celui de la solution injectable de bicarbonate de sodium 8,4 % mise en bouteille pour administration orale, qui est de 20,00 \$ à 43,52 \$. Ces coûts incluent les services professionnels du pharmacien.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts comparant le comprimé et la solution de bicarbonate de sodium est effectuée. Ce devis est jugé adéquat, de plus les doses recommandées sont identiques. Il en résulte que le coût de traitement du comprimé de bicarbonate de sodium est inférieur à celui de la solution. L'INESSS est alors d'avis que le comprimé de bicarbonate de sodium satisfait 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)

Selon les statistiques de facturation à la RAMQ pour l'année 2010, le comprimé de bicarbonate de sodium 500 mg détient déjà 75 % du marché. Ces ordonnances sont remboursées grâce à la mesure du « Patient d'exception ». Pour sa part, la solution injectable de bicarbonate de sodium 8,4 % est utilisée chez 22 % de la clientèle.

Pour ce qui est de l'impact budgétaire, avec les données disponibles, il est difficile d'estimer le nombre de patients qui passeront de la solution aux comprimés. Ainsi, seuls les patients utilisant déjà les comprimés de bicarbonate de sodium ont été considérés dans l'analyse. Selon la tendance, il est prévu que le nombre d'ordonnances de bicarbonate de sodium continuera de croître de 11 % en moyenne par année.

L'impact budgétaire de l'ajout du comprimé de bicarbonate de sodium à la *Liste de médicaments* devrait être d'environ 66 000 \$ pour les trois ans suivant son inscription. Toutefois, pour la RAMQ, l'impact net serait négligeable. En effet, les ordonnances sont déjà remboursées pour la majorité des patients nécessitant ce produit grâce à la mesure du « Patient d'exception ». Il est également possible que des économies au budget de la RAMQ soient observées si certains patients prenant des formes plus coûteuses de bicarbonate de sodium transfèrent aux comprimés.

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

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).

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande d'ajouter Sandoz Sodium Bicarbonate^{MC} 500 mg à la *Liste de médicaments* du régime général.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **de Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, et coll.** Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(9):2075-84. Epub 2009 Jul 16.
- **Kidney Health Australia.** Chronic Kidney Disease (CKD) Management in General Practice. Kidney Health Australia, Melbourne, 2007.
- **National Kidney foundation.** KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. [En ligne. Page consultée le 4 mai 2011] : www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/Guide15.htm.
- **Kraut JA, Kurtz I.** Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics and treatment. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(6):978-93.
- **Roderick PJ, Willis NS, Blakeley S, et coll.** Correction of chronic metabolic acidosis for chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1):CD001890. DOI: 1002/14651858.CD001890.pub3.

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).

SEASONIQUE^{MC} – Contraception

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Seasonique

Dénomination commune : Ethinylestradiol/lévonorgestrel – éthinylestradiol

Fabricant : Paladin

Forme : Comprimé

Teneurs : 0,03 mg - 0,15 mg (84 co.) et 0,01 mg (7 co.)

Ajout aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Seasonique^{MC} est un contraceptif oral monophasique. Il est indiqué « pour la prévention de la grossesse ». Il est le deuxième contraceptif oral conçu pour limiter le nombre de périodes de saignements de retrait à quatre par année. Comme Seasonale^{MC}, il est administré selon un cycle prolongé de 91 jours qui comprend 84 jours de l'association de 0,03 mg d'éthinylestradiol et de 0,15 mg de lévonorgestrel à des fins de contraception. Cependant, contrairement à Seasonale^{MC}, les comprimés de placebo sont remplacés par des comprimés d'éthinylestradiol à faible dose, soit de 0,01 mg. Ce supplément estrogénique a pour but de diminuer les symptômes liés au retrait hormonal. Il s'agit de la première évaluation de Seasonique^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique de Seasonique^{MC}, les essais d'Anderson (2006) et de Vandever (2008) ont été retenus. L'étude d'Anderson a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Seasonique^{MC} pendant un an. Elle est réalisée en devis ouvert et porte sur 1 006 femmes en âge de procréer et sexuellement actives. Le nombre annuel de grossesses ne résultant pas d'une mauvaise observance au traitement est évalué par l'indice de Pearl corrigé. Santé Canada considère qu'un résultat inférieur ou égal à 1,0 à l'indice de Pearl corrigé est acceptable pour conclure à l'efficacité d'un contraceptif oral. De plus, les femmes ont inscrit quotidiennement dans un journal électronique le nombre d'épisodes de saignements et de microrragies prévus et non prévus. Les principaux résultats sont les suivants :

- l'indice de Pearl corrigé est de 0,78;
- le nombre médian de jours de saignements et de microrragies prévus est de 3 jours par cycle de 91 jours;
- le nombre médian de jours de saignements et de microrragies non prévus est de 4 jours à 5 jours à l'exception du premier cycle où il est de 11 jours par cycle de 91 jours;
- les effets indésirables les plus fréquents sont les saignements intermenstruels (11,5 %) et les nasopharyngites (7,2 %).

Selon Santé Canada, Seasonique^{MC} satisfait au critère de l'efficacité contraceptive. La méthodologie est jugée adéquate. Cependant, l'étude comporte un fort taux d'abandons liés à de nombreuses pertes au suivi; ces pertes sont fréquentes lors de l'évaluation des anovulants. L'efficacité et l'innocuité de Seasonique^{MC} sont jugées semblables à celles des autres anovulants.

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).

L'étude de Vandever est à devis ouvert, à répartition aléatoire et contrôlée. Elle porte sur une population de 34 femmes en âge de procréer et sexuellement actives. Elle a pour but de comparer l'effet de trois contraceptifs oraux utilisant chacun l'association de 0,03 mg d'éthinylestradiol et de 0,15 mg de lévonorgestrel sur les niveaux hormonaux et le développement folliculaire. Les femmes sont réparties dans l'un des trois groupes suivants : Portia^{MC} (un contraceptif oral conventionnel) pendant trois cycles, Seasonale^{MC} ou Seasonique^{MC} pendant un cycle. La mesure des concentrations sanguines d'hormone folliculostimulante (FSH), d'hormone lutéinisante (LH), d'estradiol et d'inhibin-B constitue l'objectif principal. Les principaux résultats sont les suivants :

- la concentration sanguine de FSH est diminuée dans le groupe recevant Seasonique^{MC} comparativement au groupe recevant Portia^{MC} ($p < 0,05$);
- le nombre de follicules en développement est moindre dans le groupe recevant Seasonique^{MC} que dans les groupes recevant Seasonale^{MC} ou Portia^{MC} ($p = 0,03$).

La méthodologie est jugée adéquate. Les résultats démontrent que Seasonique^{MC} diminue la concentration sanguine de FSH ainsi que le nombre de follicules. La diminution de ces paramètres intermédiaires confirme l'inhibition ovarienne de Seasonique^{MC}. Bien que des données concernant les effets indésirables liés à la période de retrait soient disponibles, on ne peut en tirer de conclusion en raison d'un manque de puissance statistique.

En conclusion, Seasonique^{MC} est bien toléré et son efficacité à prévenir les grossesses est démontrée. Ce constat s'appuie sur les résultats à l'indice de Pearl corrigé. Toutefois, en l'absence de données cliniques comparatives valides, on ne peut évaluer les effets d'une supplémentation faible en estrogènes pendant la période de retrait hormonal. Sur la base de l'ensemble des données, l'efficacité et l'innocuité de Seasonique^{MC} sont jugées semblables à celles des autres anovulants. L'INESSS reconnaît donc la valeur thérapeutique de Seasonique^{MC}.

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

Le coût de Seasonique^{MC} est de 52,66 \$ pour une ordonnance de 91 jours. Son coût de traitement annuel est identique à celui de Seasonale^{MC}, soit 243 \$. Le coût annuel des autres contraceptifs oraux inscrits à la *Liste de médicaments* varie entre 200 \$ et 267 \$. Ces coûts incluent les services professionnels du pharmacien.

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude de minimisation des coûts non publiée, basée sur l'hypothèse d'une efficacité similaire de Seasonique^{MC} et des autres contraceptifs oraux, est soumise. Le coût de Seasonique^{MC} est comparé [REDACTÉ]

[REDACTÉ]. Les coûts incluent les frais de services professionnels du pharmacien et sont rapportés en coût par jour. Il ressort de la comparaison que le coût de traitement de Seasonique^{MC} [REDACTÉ].

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).

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Seasonique^{MC} aux autres contraceptifs oraux

Traitement	Coût (\$ par jour)	
	Fabricant	INESSS
Seasonique ^{MC}		0,67 \$
Ensemble des contraceptifs oraux		0,72 \$ ^a

a Coût moyen pondéré

Une analyse de minimisation des coûts comparant le coût de traitement de Seasonique^{MC} au coût moyen pondéré des autres anovulants est effectuée. Selon les statistiques de facturation à la RAMQ du 1^{er} avril 2010 au 31 mars 2011, le coût de traitement quotidien de Seasonique^{MC} (0,67 \$) demeure moins élevé que le coût moyen pondéré de l'ensemble des contraceptifs oraux (0,72 \$). Alors, l'INESSS est d'avis que Seasonique^{MC} satisfait 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)

Pour ce qui est de l'analyse d'impact budgétaire, le fabricant prévoit que les parts de marché de Seasonique^{MC} proviendraient

[REDACTED]

[REDACTED]. De plus, il prévoit que les femmes qui utilisent présentement des anovulants traditionnels, mais de manière continue,

[REDACTED]

[REDACTED]. Ainsi, Seasonique^{MC} prendrait [REDACTED] de la part du marché [REDACTED], et ce, pour les trois premières années suivant son inscription à la *Liste de médicaments*. Puisque [REDACTED] sur le budget de la RAMQ.

Impact budgétaire net de l'inscription de Seasonique^{MC} dans la *Liste de médicaments*

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total	
Fabricant ^a	RAMQ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	Analyse de sensibilité	Le + pessimiste				[REDACTED]
		Le + optimiste				[REDACTED]
INESSS ^a	RAMQ	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$	

a Inclut la marge bénéficiaire du grossiste, mais exclut le coût des services professionnels du pharmacien.

L'INESSS juge que Seasonique^{MC} prendrait principalement ses parts de marché à Seasonale^{MC}, qui a seulement 1,6 % du marché des anovulants selon les statistiques de facturation à la RAMQ du 1^{er} avril 2010 au 31 mars 2011. Étant donné que leur coût de traitement est identique, l'inscription de Seasonique^{MC} entraînerait un impact budgétaire négligeable.

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).

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 d'inscrire Seasonique^{MC} sur les listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Anderson FD, Gibbons W, Portman D.** Safety and efficacy of an extended-regimen oral contraceptive utilizing continuous low-dose ethinyl estradiol. *Contraception* 2006; 73(3): 229-34.
- **Vandever MA, Kuehl TJ, Sulak PJ, et coll.** Evaluation of pituitary-ovarian axis suppression with three oral contraceptive regimens. *Contraception* 2008; 77: 162-70.

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).

TECTA^{MC} – Œsophagite par reflux gastro-œsophagien – Reflux gastro-œsophagien – Traitement de l'éradication de l'*Helicobacter pylori* – Ulcère duodéal – Ulcère gastrique

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Tecta

Dénomination commune : Pantoprazole magnésien

Fabricant : Nycomed

Forme : Comprimé entérique

Teneurs : 40 mg

Ajout aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le pantoprazole magnésien est un nouveau sel de pantoprazole, un inhibiteur de la pompe à protons (IPP). Tecta^{MC} est indiqué « dans le traitement des affections où une diminution de la sécrétion d'acide gastrique est nécessaire tels l'ulcère duodéal, l'ulcère gastrique, l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien, le reflux gastro-oesophagien symptomatique (c'est-à-dire, régurgitation d'acide gastrique et brûlures d'estomac), l'ulcère duodéal associé à l'infection à *H. pylori* ». Plusieurs IPP sont inscrits sur les listes de médicaments dont les comprimés entériques de pantoprazole sodique (Pantoloc^{MC}). Il s'agit de la première évaluation de Tecta^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'apprécier la valeur thérapeutique, une étude de non-infériorité à répartition aléatoire (Hein 2011) a été retenue. Elle compare l'efficacité et l'innocuité du pantoprazole magnésien à celles du pantoprazole sodique administré pour le traitement du reflux gastro-œsophagien. Cette étude d'une durée de 8 semaines a été réalisée chez 636 adultes, âgés en moyenne de 54 ans et souffrant de reflux gastro-œsophagien au stade I à III confirmé par endoscopie. Environ 25 % des sujets sont porteurs d'*Helicobacter pylori*. La gravité est évaluée à partir du système de classification Savary/Miller modifié. Selon l'analyse en intention de traiter, les principaux résultats sont les suivants :

- une guérison complète après 8 semaines de traitement chez 87,3 % (IC95 % : 83,1 % à 90,7 %) des personnes recevant le pantoprazole magnésien et chez 85,0 % (IC95 % : 80,6 % à 88,8 %) de celles recevant le pantoprazole sodique;
- une guérison complète après 4 semaines de traitement chez 72,7 % (IC95 % : 67,5 % à 77,5 %) des personnes recevant le pantoprazole magnésien et 66,2 % (IC95 % : 60,7 % à 71,5 %) de celles recevant le pantoprazole sodique; les brûlements d'estomac sont réduits après quatre semaines chez 86 % des personnes recevant le pantoprazole magnésien comparativement à 81 % des personnes recevant le pantoprazole sodique;
- le nombre de personnes présentant au moins un effet indésirable est semblable pour les deux traitements, soit 19 % des personnes recevant le pantoprazole magnésien et 16 % de celles recevant le pantoprazole sodique. L'intensité de ces effets est de légère à modérée.

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).

La méthodologie de cette étude est jugée adéquate. La borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence entre les pourcentages de guérison est de -1,3 %. Celle-ci est supérieure au seuil établi de -10 %. Ainsi la non-infériorité est démontrée. Cette marge est jugée acceptable. Le critère de non-infériorité est satisfait. Les résultats sont également confirmés par l'analyse *per protocole*. Le profil d'effets indésirables du pantoprazole magnésien est comparable à celui du pantoprazole sodique. En conclusion, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de Tecta^{MC}.

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

À la dose de 40 mg par jour, le coût mensuel de traitement avec le pantoprazole magnésien est de 23 \$. Ce coût se situe à l'intérieur de l'écart des coûts mensuels des IPP inscrits aux listes (variant de 7 \$ à 63 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, selon une hypothèse d'efficacité équivalente entre les IPP, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts. Les comparateurs identifiés sont tous les IPP inscrits à la *Liste de médicaments* de février 2011. Il ressort de cette analyse que le coût unitaire du pantoprazole magnésien est [REDACTED].

Selon l'INESSS, à efficacité jugée équivalente, le coût de traitement avec le pantoprazole magnésien est inférieur au coût moyen pondéré de l'ensemble des IPP inscrits à la liste. En effet, selon les données de facturation à la RAMQ (période de facturation allant du 1^{er} avril 2010 au 31 mars 2011), le coût moyen pondéré mensuel de l'ensemble des IPP est de 41 \$ lorsqu'une prise unique quotidienne est considérée. De plus, le coût de traitement avec le pantoprazole magnésien est équivalent à celui de la version générique du pantoprazole sodique (*Liste de médicaments* de février 2011). Ainsi, Tecta^{MC} satisfait 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)

Pour évaluer l'impact budgétaire de l'ajout du pantoprazole magnésien aux listes, une analyse basée sur les ordonnances est fournie par le fabricant. Le marché du pantoprazole magnésien proviendrait [REDACTED].

[REDACTED], une expansion du marché des IPP de [REDACTED] est considérée pour chacune des trois premières années suivant l'inscription. Ainsi, le fabricant prévoit que le pantoprazole magnésien s'approprierait au total [REDACTED] des parts de marché des IPP retenus, ce qui engendrerait des économies pour la RAMQ d'environ [REDACTED].

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).

Impact budgétaire net de l'inscription du pantoprazole magnésien à la *Liste de médicaments*

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	RAMQ ^a				
	Analyse de sensibilité	Le + optimiste			
		Le + pessimiste			
INESSS	RAMQ ^a	-1 520 946 \$	-4 612 819 \$	-6 892 576 \$	-13 026 341 \$

a Application de la méthode du prix le plus bas pour le pantoprazole magnésien en date du 1^{er} octobre 2012

Selon l'INESSS, les hypothèses émises par le fabricant semblent réalistes. En considérant les baisses de prix des versions génériques au Québec, la tendance du marché des IPP, différentes hypothèses d'appropriation du marché pour le pantoprazole magnésien ainsi que l'application de la méthode du prix le plus bas pour certaines dénominations communes au cours de la période couverte par le présent impact budgétaire, des économies d'environ 13 M\$ sont attendues sur le budget de la RAMQ. Si le fabricant ne se soumettait pas au prix le plus bas, ces dernières pourraient être moins importantes.

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 d'inscrire Tecta^{MC} sur les listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Hein J.** Comparison of the efficacy and safety of pantoprazole magnesium and pantoprazole sodium in the treatment of gastroesophageal reflux disease : data from a randomized controlled trial. Clin Drug Investig DOI : 10.2165/1590270.

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).

3 MÉDICAMENTS D'EXCEPTION

3.1 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS D'EXCEPTION

EMEND IV^{MC} – Prévention des nausées et des vomissements liés à la chimiothérapie

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Emend IV
Dénomination commune : Fosaprépitant
Fabricant : Merck
Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse
Teneur : 150 mg

Ajout à la Liste Établissements – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le fosaprépitant est un promédicament de l'aprépitant, un antiémétique de la classe des antagonistes des récepteurs de la neurokinine 1 (NK₁). Le fosaprépitant est indiqué en association avec un antiémétique de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ et la dexaméthasone, pour la prévention des nausées et des vomissements immédiats et différés consécutifs à l'administration d'une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante. Le fosaprépitant est injecté uniquement avant la chimiothérapie alors que l'aprépitant (Emend^{MC}) est administré par voie orale du jour 1 au jour 3. L'aprépitant est inscrit à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. Il s'agit de la deuxième évaluation du fosaprépitant par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Octobre 2009 Avis de refus – Valeur thérapeutique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du fosaprépitant n'a pas été reconnue antérieurement, car les données présentées ont été jugées insuffisantes. De fait, une étude à répartition aléatoire et contrôlée documentant son efficacité était requise, puisque le fosaprépitant est un nouveau médicament, et non une nouvelle formulation de l'aprépitant.

Dans le cadre des présents travaux, l'étude de Grunberg (2011) a été analysée. Il s'agit d'un essai à répartition aléatoire, réalisé chez 2 322 personnes atteintes de cancer n'ayant jamais été traitées et nécessitant une chimiothérapie hautement émétisante à base de cisplatine ($\geq 70 \text{ mg/m}^2$). Cet essai compare un protocole de prévention des nausées et des vomissements associant l'ondansétron et la dexaméthasone au fosaprépitant ou à l'aprépitant. L'ondansétron est administré uniquement la journée de la chimiothérapie. L'objectif principal consiste en l'obtention d'une réponse complète au traitement définie par l'absence de vomissement et de haut-le-cœur, sans le recours à un anti-nauséeux de secours du jour 1 au jour 5. La non-infériorité est définie par une différence de la réponse complète dont la borne inférieure de

<p>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).</p>
--

l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) doit être supérieure à -7%. Les principaux résultats selon une analyse en intention de traiter modifiée sont les suivants :

- une réponse complète du jour 1 au jour 5 est observée chez 71,9 % des personnes recevant le fosaprépitant comparativement à 72,3 % de celles recevant l'aprépitant, pour une différence de -0,4 % (IC95 % : -4,1 % à 3,3 %);
- une réponse complète du jour 2 au jour 5 est observée chez 74,3 % des personnes recevant le fosaprépitant comparativement à 74,2 % de celles recevant l'aprépitant, pour une différence de 0,1 % (IC95 % : -3,5 % à 3,7 %);
- les réactions au site d'injection sont plus fréquentes dans le groupe recevant le fosaprépitant (2,2 %) comparativement à ceux recevant le placebo en injection dans le groupe contrôle. Cependant, le profil d'effets indésirables est semblable dans les deux groupes.

La méthodologie de cette étude est jugée adéquate. Le cisplatine à haute dose est considéré comme étant l'agent de choix pour représenter les chimiothérapies hautement émétisantes pour évaluer l'efficacité d'une thérapie antiémétique. Les résultats montrent que la non-infériorité est atteinte. À l'exception des réactions au site d'injection, le profil d'effets indésirables du fosaprépitant est semblable à celui de l'aprépitant.

En conclusion, le fosaprépitant, en association avec la dexaméthasone et un antagoniste des récepteurs 5-HT₃, est bien toléré et son efficacité à prévenir les nausées et les vomissements immédiats et différés consécutifs à l'administration d'une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante est démontrée. En conséquence, l'INESSS reconnaît que le fosaprépitant satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le coût de traitement avec le fosaprépitant par cycle de chimiothérapie est de 90,54 \$, soit le même que celui de l'aprépitant. Pour ces deux traitements, ce coût s'ajoute à celui des autres médicaments faisant partie des protocoles antiémétiques couramment utilisés.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée évalue le ratio coût-utilité différentiel comparant le fosaprépitant, en association avec l'ondansétron et la dexaméthasone, à ces deux derniers employés seuls pour la prévention des nausées et des vomissements induits par une chimiothérapie hautement émétisante. L'ondansétron est administré uniquement la journée de la chimiothérapie. Voici les principales caractéristiques de cette étude :

- ;
- l'horizon temporel est de 5 jours;
- les données d'efficacité proviennent des études de Hesketh (2003), de Poli-Bigelli (2003) et de Grunberg (2011);
- les mesures d'utilité proviennent de l'étude de Sun (2002);
- une perspective d'un ministère de la santé a été retenue. Elle inclut notamment le coût des éléments suivants : médicaments, examens par les médecins en consultation externe, examens de laboratoire, soins à domicile, visites à l'urgence et hospitalisations.

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).

Ratio coût-utilité différentiel comparant le fosaprépitant, en association avec l'ondansétron et la dexaméthasone, à ces deux derniers employés seuls pour la prévention des nausées et des vomissements induits par une chimiothérapie hautement émétisante

Stratégie	Coût différentiel total moyen par patient ^a	QALY différentiel moyen par patient
Fabricant		
Fosaprépitant/ondansétron/dexaméthasone par rapport à ondansétron/dexaméthasone	■	■
Ratio coût-utilité différentiel		
INESSS		
Ratio coût-utilité différentiel	Acceptable	
a Selon la perspective d'un ministère de la santé et sur un horizon temporel de 5 jours		

Le modèle présenté est le même que celui étudié lors de l'évaluation de l'aprépitant. Selon des données probantes, il est supposé que l'efficacité du fosaprépitant est la même que celle de l'aprépitant (Hesketh et Poli-Bigelli). Cette hypothèse est appuyée par les conclusions de l'étude de non-infériorité de Grunberg, qui sont reconnues par l'INESSS. Les coûts en hospitalisations considérés sont jugés surestimés. Il en résulte que le ratio est sous-estimé, puisque plus d'hospitalisations sont prévenues chez les sujets prenant le fosaprépitant. Cependant, il demeure acceptable.

Étant donné que l'efficacité et le profil d'innocuité du fosaprépitant sont équivalents à ceux de l'aprépitant, une analyse de minimisation des coûts a été effectuée. À un coût de traitement identique à celui de l'aprépitant, le fosaprépitant constitue une option pharmacoéconomiquement acceptable.

Puisque le fosaprépitant constitue une option coût-efficace comparativement à l'aprépitant et à l'utilisation seule de l'association ondansétron et dexaméthasone, il satisfait 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)

La disponibilité d'une formulation injectable d'un antagoniste des récepteurs de la NK₁ comble un besoin pour les personnes souffrant de dysphagie et qui requièrent un antiémétique de cette classe.

Par ailleurs, au Québec, les antiémétiques par voie intraveineuse en lien avec la chimiothérapie sont administrés uniquement en établissement de santé. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle les formulations parentérales d'antagonistes des récepteurs 5-HT₃ ne sont inscrites que sur la *Liste de médicaments – Établissements*. Dans plusieurs centres hospitaliers, l'administration intraveineuse des antiémétiques est privilégiée, car l'installation d'un cathéter est déjà requise pour plusieurs chimiothérapies. Dans ces circonstances, il est peu probable que l'ajout du fosaprépitant à un protocole antiémétique qui inclut déjà l'ondansétron injectable occasionne des coûts additionnels en ressources humaines ou matérielles.

Dans son impact budgétaire, le fabricant suppose que l'inscription du fosaprépitant sur la *Liste de médicaments – Établissements* [REDACTED]

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).

[REDACTED]. De l'avis du fabricant, les patients qui prennent actuellement l'aprépitant et qui changeraient pour le fosaprépitant sont [REDACTED]. Parmi ces deux populations, [REDACTED] des patients prendraient le fosaprépitant au cours des trois prochaines années.

Impact budgétaire net pour la RAMQ et les établissements à la suite de l'inscription d'EMEND IV^{MC} sur la Liste de médicaments – Établissements

Scénario		Année 1	Année 2	Année 3	Total
Fabricant	RAMQ ^a				
	Analyse de sensibilité	Le + élevé			
		Le + faible			
	Établissements				
	Analyse de sensibilité	Le + élevé			
Le + faible					
INESSS	RAMQ ^b	-71 429 \$	-86 893 \$	-102 358 \$	-260 680 \$
	Établissements	126 581 \$	154 216 \$	181 850 \$	462 647 \$

a Inclut le coût des services professionnels du pharmacien

b Inclut le coût moyen des services professionnels du pharmacien (8,20 \$)

Selon les experts consultés par l'INESSS, les personnes atteintes [REDACTED] reçoivent actuellement l'aprépitant avec leur chimiothérapie hautement émétisante. Les capsules sont ouvertes et leur contenu est mélangé à une solution ou à l'alimentation du sujet. Ainsi, le nombre de personnes traitées avec un antagoniste des récepteurs de la NK₁ ne devrait pas augmenter à la suite de l'inscription du fosaprépitant. L'INESSS n'exclut pas que d'autres personnes que celles souffrant [REDACTED] pourraient prendre le fosaprépitant au lieu de l'aprépitant.

L'inscription du fosaprépitant aura pour conséquence d'accroître les dépenses des établissements. En effet, les personnes couvertes par le régime général d'assurance médicaments qui se procurent de l'aprépitant dans une pharmacie communautaire pourront désormais avoir accès au fosaprépitant en établissement. Ainsi, selon l'avis d'experts, le fosaprépitant pourrait remplacer jusqu'à 20 % des ordonnances d'aprépitant exécutées en pharmacie. Un bon nombre de celles-ci concerneraient des personnes dysphagiques. En tenant compte de cette hypothèse et sur la base des données de facturation à la RAMQ et de IMS-Brogan pour les régimes privés, de janvier 2009 à juin 2011, des économies de l'ordre de 261 000 \$ pourraient être observées au budget de la RAMQ au cours des trois premières années à la suite de son inscription. Toutefois, pour le budget des établissements, des coûts supplémentaires d'environ 463 000 \$ seraient engendrés pour la même période.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande l'ajout d'Emend IV^{MC} sur la Liste de médicaments – Établissements, selon l'indication reconnue suivante :

- ◆ comme thérapie antiémétique de première intention des nausées et vomissements la première journée d'un traitement de chimiothérapie hautement émétisante, en association avec la dexaméthasone et un antagoniste des récepteurs 5-HT₃. Ce dernier doit aussi

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).

être administré uniquement au cours de la première journée du traitement de chimiothérapie;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Grunberg S, Chua D, Maru A, et coll.** Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol-EASE. *J Clin Oncol* 2011; 29(11):1495-501.
- **Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et coll.** The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin—the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21(22):1-8.
- **Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et coll.** Addition of the neurokinin-1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003; 97(12):3090-8.
- **Sun CC, Bodurka DC, Donato ML, et coll.** Patient preferences regarding side effects of chemotherapy for ovarian cancer: do they change over time? *Gynecol Oncol* 2002; 87(1):118-28.

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).

JAMP-VITAMINE B12 L.A.^{MC} – Supplément de vitamine B12

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Jamp-Vitamine B12 L.A.

Dénomination commune : Cyanocobalamine

Fabricant : Jamp

Forme : Comprimé longue action

Teneur : 1 200 mcg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La cyanocobalamine est une vitamine hydrosoluble essentielle au fonctionnement de l'organisme. Elle est principalement utilisée pour le traitement de l'anémie pernicieuse. Cette pathologie est caractérisée par une carence en cyanocobalamine, déficit qui est causé par un manque de sécrétion du facteur intrinsèque permettant de l'absorber adéquatement. Pour combler la malabsorption de cette vitamine, le traitement usuel consiste à supplémenter le patient en cyanocobalamine. La cyanocobalamine est actuellement inscrite aux listes de médicaments sous forme injectable, à des teneurs de 0,1 mg/ml et de 1 mg/ml. Il s'agit de la première évaluation de Jamp-Vitamine B12 L.A.^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées pour apprécier la valeur thérapeutique de la cyanocobalamine sous forme orale, les études de Bolaman (2003) et de Kuzminski (1998) ainsi qu'une revue de la collaboration Cochrane (Vidal-Alaball 2005) sont celles qui ont été retenues.

Les études de Bolaman et de Kuzminski, à répartition aléatoire, sont respectivement réalisées chez 60 personnes et 38 personnes atteintes d'une déficience en cyanocobalamine (concentration sérique inférieure à 160 pg/ml). Elles ont pour objectif de comparer l'efficacité de la cyanocobalamine administrée par voie orale à celle administrée par voie intra-musculaire. Au terme du traitement, les résultats montrent une efficacité similaire entre les deux voies d'administration afin de rétablir les fonctions hématologiques et neurologiques des sujets atteints d'une déficience en cyanocobalamine. Ces études sont de qualité méthodologique adéquate, elles permettent de conclure que la cyanocobalamine administrée par voie orale est efficace.

Bien qu'il soit difficile de se positionner quant au régime posologique à préconiser, une revue de la collaboration Cochrane permet de confirmer que de hautes doses (1 000 mcg et 2 000 mcg) de cyanocobalamine par voie orale sont aussi efficaces que l'administration intra-musculaire pour rétablir les paramètres hématologiques et neurologiques (Vidal-Alaball). Ainsi, l'INESSS considère que la cyanocobalamine par voie orale satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le coût annuel du traitement oral avec Jamp-Vitamine B12 L.A.^{MC}, à raison d'une prise quotidienne de 1 200 mcg, s'élève à 136 \$. Ce dernier est légèrement supérieur à celui de la

<p>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).</p>
--

forme injectable administrée mensuellement à la dose de 1 000 mcg (variant de 114 \$ à 135 \$). Ces coûts incluent les services professionnels du pharmacien.

Du point de vue pharmacoéconomique, selon une hypothèse d'équivalence d'efficacité des formes orale et injectable, le fabricant a fourni une analyse non publiée de minimisation des coûts. Cette dernière montre que le coût d'acquisition du traitement mensuel avec Jamp-Vitamine B12 L.A.^{MC}, à raison d'un comprimé par jour, est [REDACTED].

Les conclusions du fabricant ne sont pas retenues puisque la dose de comparaison et le coût moyen d'acquisition du produit en injection sont jugés inadéquats. Selon l'INESSS, la comparaison du traitement oral de 1 200 mcg par jour doit être réalisée avec la vitamine B12 injectée à raison de 1 000 mcg par mois. Une analyse de minimisation des coûts basée sur une hypothèse d'équivalence d'efficacité entre les deux modes d'administration est réalisée. Lorsque le coût du temps infirmier requis pour l'injection est considéré, le traitement oral est moins dispendieux (-110 \$ par année) que le traitement injectable. Selon la perspective sociétale, si on inclut le temps de déplacement du patient pour recevoir l'injection, les économies sont plus importantes. Ainsi, l'INESSS est d'avis que Jamp-Vitamine B12 L.A.^{MC} satisfait 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)

Pour l'évaluation de l'impact budgétaire de l'ajout de la teneur de 1 200 mcg aux listes, le fabricant a fourni une analyse basée sur les ordonnances. Le marché des comprimés provient [REDACTED].

[REDACTED]. Une expansion annuelle du marché de la vitamine B12 est anticipée. En considérant des parts de marché de [REDACTED] pour chacune des trois premières années suivant l'inscription des comprimés de 1 200 mcg, le fabricant prévoit des économies d'environ [REDACTED].

Impact budgétaire net de l'inscription de Jamp-Vitamine B12 L.A.^{MC} sur la Liste de médicaments pour le traitement de la déficience en vitamine B12

Scénario RAMQ	An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
INESSS ^a	113 353 \$	131 474 \$	150 078 \$	394 905 \$

a Excluant le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Plusieurs des hypothèses du fabricant ne sont pas retenues. Selon l'INESSS, les parts de marché des comprimés de 1 200 mcg proviendraient principalement de la forme injectable, de manière proportionnelle au marché détenu par chacun des formats de 1 mg/ml inscrits à la liste. Considérant des parts de marché de 70 %, 80 % et 90 % pour chacune des trois premières années, des coûts additionnels d'environ 395 000 \$ sont attendus. Toutefois, ces derniers pourraient être supérieurs, d'une ampleur difficilement estimable, subséquemment au transfert des patients qui utilisent actuellement les comprimés en vente libre.

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

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).

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande l'ajout de Jamp-Vitamine B12 L.A.^{MC} aux listes de médicaments selon l'indication reconnue suivante :

- ◆ pour les personnes souffrant d'une déficience en vitamine B12;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, et coll.** Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003; 25(12):3124-34.
- **Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, et coll.** Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998; 92(4):1191-8.
- **Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, et coll.** Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3):CD004655.

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

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).

MODULEN IBD^{MC} – Formule nutritive

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Modulen IBD

Dénomination commune : Formules nutritives – polymériques restreintes en résidus – usage spécifique

Fabricant : Nestlé-Nut

Forme : Poudre orale

Teneur : 400 g

Ajout à la Liste du RGAM – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Modulen IBD^{MC} est une formule nutritive isotonique, isocalorique et polymérique complète fabriquée de sorte à conserver la protéine bioactive *transforming growth factor beta 2* (TGFβ2). Modulen IBD^{MC} est conçu pour répondre aux besoins nutritionnels des enfants et des adolescents atteints de la maladie de Crohn, affaiblis sur le plan médical, qui présentent une malnutrition ou une récurrence de la maladie ou qui ont un apport nutritionnel inadéquat. Modulen IBD^{MC} peut être administré par voie orale ou par sonde lorsqu'une source unique d'alimentation est nécessaire. D'autres formules nutritives polymériques restreintes en résidus sont inscrites à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*, notamment Nutren Junior^{MC}. Toutefois, les patients atteints de la maladie de Crohn et traités par une thérapie nutritionnelle reçoivent actuellement des formules nutritives monomériques et semi-élémentaires telles que Vivonex Pédiatrique^{MC} et Peptamen Junior^{MC}. Il s'agit de la première évaluation de Modulen IBD^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études de Borelli (2006) et de Berni Canani (2006) sont celles qui ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Borelli, à répartition aléatoire, est réalisée chez 32 enfants atteints de la maladie de Crohn en phase active. Elle a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité d'une thérapie nutritionnelle à celle d'une corticothérapie pour induire la rémission clinique (définie par un score de 10 ou moins sur l'échelle PCDAI (*Pediatric Crohn's Disease Activity Index*)) et la guérison de la muqueuse gastro-intestinale (définie par une réduction d'au moins 50 % des scores endoscopique et histologique initiaux). Après 10 semaines de traitement, les principaux résultats sont les suivants :

- la rémission clinique a été atteinte chez 79 % (IC95 % : 56 % à 92 %) des enfants traités avec Modulen IBD^{MC}, comparativement à 67 % (IC95 % : 44 % à 84 %) des enfants du groupe méthylprednisolone, ce qui est non statistiquement significatif ($p = 0,6$);
- la guérison de la muqueuse gastro-intestinale a été observée chez 74 % (IC95 % : 51 % à 89 %) des enfants traités avec Modulen IBD^{MC} comparativement à 33 % (IC95 % : 16 % à 57 %) des enfants du groupe méthylprednisolone, ce qui est statistiquement significatif ($p < 0,05$);

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).

- les effets indésirables sont moins fréquents chez les enfants traités avec Modulen IBD^{MC} (23 % ; IC95 % : 9 % à 48 %) que chez les enfants du groupe méthylprednisolone (67 % ; IC95 % : 41 % à 85 %), ce qui est statistiquement significatif ($p < 0,05$).

Les résultats de cette étude démontrent l'efficacité de Modulen IBD^{MC} à induire la rémission clinique et la guérison de la muqueuse gastro-intestinale chez les enfants atteints de la maladie de Crohn en phase active.

L'étude rétrospective de Canani est réalisée chez 47 enfants atteints de la maladie de Crohn en phase active. Elle a pour objectif de comparer l'efficacité de trois catégories de formules nutritives : élémentaire, semi-élémentaire et polymérique (Modulen IBD^{MC}) entre elles et contre une corticothérapie pour induire la rémission et la guérison de la muqueuse gastro-intestinale. Quoique cette étude soit d'un niveau de preuve moindre, les résultats démontrent une efficacité similaire entre les différentes catégories de thérapie nutritionnelle et par rapport à la corticothérapie. De plus, aucune différence cliniquement significative entre les trois catégories de formules nutritives n'a été décelée.

Bien que le fabricant prétende que l'efficacité de Modulen IBD^{MC} pourrait être attribuable en partie à la protéine TGF β 2, les experts consultés sont d'avis que les données cliniques ne permettent pas de supporter cette allégation. Par ailleurs, d'autres formules nutritives polymériques restreintes en résidus sont inscrites sur la *Liste de médicaments*. Cependant, aucune donnée n'ont permis de démontrer leur efficacité pour le traitement de la maladie de Crohn.

En conclusion, l'INESSS est d'avis que Modulen IBD^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique, car il permet d'induire la rémission clinique et la guérison de la muqueuse gastro-intestinale chez les patients atteints de la maladie de Crohn, et ce, tout en réduisant la fréquence des effets indésirables induits par la corticothérapie.

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

Le coût par 1000 kcal de Modulen IBD^{MC} est de 13,55 \$. Ce coût est inférieur à ceux de Peptamen Junior^{MC} et de Vivonex Pédiatrique^{MC} qui sont de 26,60 \$ et de 32,85 \$, respectivement. Par contre, le coût par 1000 kcal de Nutren Junior^{MC} est de 6,16 \$, ce qui s'avère inférieur à celui de Modulen IBD^{MC}.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts comparativement à Peptamen Junior^{MC} et à Vivonex Pédiatrique^{MC} a été effectuée chez une population pédiatrique souffrant de la maladie de Crohn. Les coûts par 1000 kcal ont été comparés. Les données d'efficacité entre Modulen IBD^{MC} et ses comparateurs proviennent de l'étude de Berni Canani. Notons que la comparaison entre Modulen IBD^{MC} et Nutren Junior^{MC} n'a pas été privilégiée. En effet, l'usage de Nutren Junior^{MC} est mal documenté pour la maladie de Crohn et il n'est pas employé actuellement au Québec pour traiter cette maladie, selon les statistiques de facturation à la RAMQ du 1^{er} avril 2010 au 31 mars 2011.

L'hypothèse d'équivalence d'efficacité entre Modulen IBD^{MC} et les formules nutritives semi-élémentaires et monomériques est reconnue à la satisfaction de l'INESSS. Modulen IBD^{MC} est de 50 % à 60 % moins coûteux que ses comparateurs retenus. Ainsi, il satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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).

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)

Modulen IBD^{MC} a l'avantage de pouvoir être administré par voie orale comparativement à ses principaux comparateurs administrés par sonde. La voie d'administration orale est moins contraignante pour les patients à plusieurs égards : plus d'autonomie pour la prise de la formule nutritive, enseignement plus court de la technique d'administration et sollicitation moindre auprès des aidants naturels ou des ressources professionnelles du système de santé.

Selon le fabricant, Modulen IBD^{MC} prendrait [REDACTED]. Les experts consultés par l'INESSS affirment que Peptamen Junior^{MC} serait la formule nutritive la plus susceptible d'être remplacée par Modulen IBD^{MC}, puisque peu de gens prennent Vivonex Pédiatrique^{MC}. En supposant que ce nouveau produit prendrait 90 % des parts de marché de Peptamen Junior^{MC}, des économies annuelles de l'ordre de 7 000 \$ pourraient être observées après son inscription.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande l'ajout de Modulen IBD^{MC} sur la *Liste de médicaments* du régime général selon l'indication reconnue suivante :

- ◆ pour l'alimentation totale, qu'elle soit entérale ou orale, chez les enfants souffrant de la maladie de Crohn;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, et coll.** Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease : a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(6):744-53.
- **Berni Canani B, Terrin G, Borrelli O, et coll.** Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2006; 38(6):381-7.

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

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).

NEOCATE^{MC} JUNIOR AVEC FIBRES PRÉBIOTIQUES – Formule nutritive

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Neocate junior avec fibres prébiotiques

Dénomination commune : Formules nutritives – monomériques avec fer (nourrissons ou enfants)

Fabricant : Nutricia

Forme : Poudre orale pédiatrique

Teneur : 400 g

Ajout à la Liste du RGAM – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Neocate^{MC} junior avec fibres prébiotiques est une préparation hypoallergène à base d'acides aminés pour l'alimentation des enfants de plus d'un an allergiques aux protéines intactes du lait, aux protéines de soya ou à de multiples protéines alimentaires. Elle est utilisée en cas de diarrhée persistante ou d'autres troubles gastro-intestinaux, chez les enfants pour qui l'utilisation d'une formule à base d'hydrolysats de caséine n'a pas réussi à éliminer les symptômes ou si la cause de l'intolérance est une allergie aux protéines bovines, et dont l'état nécessite une hospitalisation. D'autres formules nutritives monomériques avec fer sont inscrites à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* du régime général, notamment Neocate Junior^{MC}. Il s'agit de la première évaluation de Neocate^{MC} junior avec fibres prébiotiques par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Hormis l'ajout de fibres prébiotiques, Neocate^{MC} junior avec fibres prébiotiques contient les mêmes éléments nutritifs que Neocate Junior^{MC}. Des formules nutritives contenant des fibres prébiotiques, telles que Nutren Junior Fibres avec Prébio^{MC}, sont déjà inscrites à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*. Les données ne permettent pas de reconnaître un bénéfice clinique incrémental à l'ajout des prébiotiques aux formules nutritives. Toutefois, compte tenu du fait que l'apport nutritionnel de Neocate^{MC} junior avec fibres prébiotiques est identique à celui d'une formule dont la valeur thérapeutique a déjà été reconnue, l'INESSS reconnaît sa valeur thérapeutique.

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

Le prix de Neocate^{MC} junior avec fibres prébiotiques est de 46 \$ pour un format de 400 g. Le coût par 1 000 kcal est de 24,06 \$. Ce coût est le même que celui de Neocate Junior^{MC}. Ainsi, le produit à l'étude satisfait 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)

L'INESSS suppose que Neocate^{MC} junior avec fibres prébiotiques s'appropriera ses parts de marché principalement de Neocate Junior^{MC}. Puisque le coût par 1 000 kcal des deux formules nutritives est identique, l'impact budgétaire de l'inscription de ce nouveau produit serait négligeable.

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).

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 d'inscrire Neocate^{MC} junior avec fibres prébiotiques à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* du régime général, selon la même indication reconnue que pour Neocate Junior^{MC}, soit :

- ◆ pour les nourrissons ou les enfants ayant une allergie aux protéines intactes du lait, aux protéines de soya ou à de multiples protéines alimentaires, chez qui l'utilisation d'une formule à base d'hydrolysats de caséine n'a pas réussi à éliminer les symptômes;

Dans ces cas, la durée de l'autorisation initiale maximale sera d'un an. Les résultats d'un test cutané à l'allergène ou d'une réexposition à une formule d'hydrolysats de caséine ou au lait doivent être fournis pour la poursuite de l'utilisation.

- ◆ pour les nourrissons ou les enfants souffrant de diarrhée persistante ou d'autres troubles gastro-intestinaux graves, chez qui l'utilisation d'une formule à base d'hydrolysats de caséine n'a pas réussi à éliminer les symptômes;

Dans ces cas, la durée de l'autorisation initiale maximale sera d'un an. Les résultats d'une réexposition à une formule d'hydrolysats de caséine ou au lait doivent être fournis pour la poursuite de l'utilisation.

- ◆ pour les nourrissons ou les enfants ayant des troubles gastro-intestinaux majeurs, dont la cause confirmée est une allergie aux protéines bovines et dont l'état a nécessité une hospitalisation;

Dans ces cas, la durée de l'autorisation initiale maximale sera d'un an. Les résultats d'un test cutané à l'allergène ou d'une réexposition à une formule d'hydrolysats de caséine ou de lait doivent être fournis pour la poursuite de l'autorisation.

Note : Des références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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).

PEPTAMEN JUNIOR 1.5 AVEC PREBIO1^{MC} – Formule nutritive

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Peptamen Junior 1.5 avec Prebio 1

Dénomination commune : Formules nutritives - semi-élémentaires

Fabricant : Nestlé-Nut

Forme : Liquide

Teneur : 250 ml

Ajout à la Liste du RGAM – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Peptamen Junior 1.5 avec Prebio1^{MC} est une formule nutritive complète, pour alimentation par sonde, qui contient 100 % de protéines de lactosérum partiellement hydrolysées ainsi que 60 % de lipides provenant de triglycérides à chaînes moyennes. Cette formule contient également de l'huile de poisson et un mélange de prébiotiques. Elle est conçue pour répondre aux besoins nutritionnels des personnes atteintes d'une dysfonction gastro-intestinale ou d'une affection les empêchant d'absorber ou de tolérer les protéines entières et les lipides nécessaires pour maintenir la croissance et le développement. D'autres formules nutritives semi-élémentaires sont inscrites à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* du régime général, notamment Peptamen Junior^{MC}. Il s'agit de la première évaluation de Peptamen Junior 1.5 avec Prebio1^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Peptamen Junior 1.5 avec Prebio1^{MC} contient les mêmes éléments nutritifs que son comparateur, Peptamen Junior^{MC}. Par ailleurs, plus concentré en calories et en nutriments, le produit à l'étude est indiqué dans les cas de restrictions volumiques, de besoins énergétiques accrus et de stress oxydatif. L'ajout d'une formule nutritive semi-élémentaire plus concentrée à la *Liste de médicaments* présente certains avantages, dont la réduction du temps d'alimentation par sonde et la diminution du débit d'administration. Il en résulte alors une meilleure tolérance et un plus faible volume de liquide administré. Par ailleurs, concernant la présence de prébiotiques, des formules nutritives qui en contiennent, telles que Nutren Junior Fibres avec Prébio^{MC}, sont déjà inscrites à la *Liste de médicaments*. Quoique les données ne permettent pas de reconnaître un bénéfice clinique incrémental à l'ajout des prébiotiques aux formules nutritives, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de Peptamen Junior 1.5 avec Prebio1^{MC}.

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

Le prix de la formule prête à servir Peptamen Junior 1.5 avec Prebio1^{MC} est de 9,98 \$ par format de 250 ml. Le coût par 1 000 kcal est de 26,60 \$. Ce coût est le même que celui de Peptamen Junior^{MC}. Ainsi, le nouveau produit satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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)

L'INESSS suppose que Peptamen Junior 1.5 avec Prebio1^{MC} s'approprierait la totalité de ses parts de marché de Peptamen Junior^{MC}. Puisque le coût par 1 000 kcal des deux formules nutritives est identique, l'impact budgétaire de l'inscription de ce nouveau produit serait nul.

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 d'inscrire Peptamen Junior 1.5 avec Prebio1^{MC} à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* du régime général selon la même indication reconnue que pour Peptamen Junior^{MC}, soit :

- ◆ pour l'alimentation entérale;
- ◆ pour l'alimentation orale chez les personnes nécessitant des formules nutritives monomériques ou des formules nutritives semi-élémentaires comme source de nutrition en présence de troubles de maldigestion grave ou de malabsorption grave et pour lesquelles les formules polymériques ne sont pas recommandées ou ne sont pas tolérées;
- ◆ pour les enfants souffrant de malnutrition, de malabsorption ou de retard staturopondéral liés à une condition médicale;
- ◆ pour les personnes souffrant de fibrose kystique.

Note : Des 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).

SANTYL^{MC} – Débridement enzymatique des plaies

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Santyl

Dénomination commune : Collagénase

Fabricant : Health-ULC

Forme : Pommade topique

Teneur : 250 U/g

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Santyl^{MC} est une pommade topique contenant de la collagénase indiquée « pour le débridement enzymatique des zones cutanées ulcérées ou gravement brûlées ». Aucune autre enzyme n'est commercialisée au Canada à cette fin. Il existe présentement plusieurs méthodes de débridement des plaies. Le débridement autolytique est la méthode qui s'apparente le plus au débridement enzymatique. Il s'agit de deux techniques requérant l'application d'un produit sur une plaie pendant quelques semaines afin de maintenir un milieu humide et de favoriser l'élimination des tissus dévitalisés. Plusieurs gels amorphes facilitant le débridement autolytique des plaies figurent sur les listes de médicaments, sous différentes dénominations communes : gel hydrocolloïdal, hydrogel, propylène glycol/carboxyméthylcellulose et chlorure de sodium. Il s'agit d'une demande de réinscription pour Santyl^{MC} sur les listes de médicaments.

BREF HISTORIQUE

Avril 1994 Ajout aux listes de médicaments

Avril 2007 Avis de retrait des listes de médicaments (retrait du marché)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, celles de Milne (2010), de Ramundo (2009) de Boxer (1969), de Burgos (2000), de Falanga (2002), d'Handsborough (1995), de König (2005), de Müller (2001), de Palmieri (1998) et de Sibbald (2006) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique de Santyl^{MC}.

La publication de Milne traite des résultats de la première phase d'un essai clinique à répartition aléatoire d'une durée de 84 jours qui vise à comparer Santyl^{MC} à un hydrogel (SoloSite^{MC}) pour le débridement du tissu nécrotique (jours 1 à 42) et comme thérapie de débridement de maintien par la suite (jours 43 à 84). Vingt-sept adultes ayant un ulcère de pression, avec au moins 85 % de tissus dévitalisés sur sa surface, y ont participé. Notons que l'hydrogel utilisé n'est pas commercialisé au Canada, mais que sa composition est semblable à celle de plusieurs gels amorphes inscrits sur les listes de médicaments. Les principaux résultats obtenus dans la première phase de l'étude se résument comme suit :

- une plus grande proportion de sujets ont bénéficié d'un débridement complet de l'ulcère en 42 jours ou moins avec Santyl^{MC} : 85 % contre 29 % pour le groupe contrôle, $p < 0,03$;
- la quantité de tissu dévitalisé observée hebdomadairement est davantage réduite avec Santyl^{MC}, $p < 0,02$;
- la dimension de l'ulcère a diminué plus rapidement avec Santyl^{MC}, $p < 0,02$.

<p>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).</p>
--

Dans le cadre de l'évaluation des thérapies visant le traitement des plaies, l'INESSSS reconnaît les problèmes méthodologiques liés aux essais menés dans un tel contexte clinique. Lorsqu'on tient compte cet élément, le devis de l'étude de Milne est jugé acceptable, notamment pour les raisons suivantes :

- des critères de sélection et d'exclusion bien définis, notamment l'inclusion d'un seul type de plaies;
- un plan d'analyse statistique adéquat pour le type d'étude en question;
- des échelles d'évaluation validées (*Pressure ulcer scale for healing* et *Wound bed score*) et un logiciel calibré pour les mesures des dimensions du tissu nécrotique et de la plaie;
- des évaluateurs à l'aveugle.

Outre ce qui précède, l'ampleur de la différence d'efficacité constatée entre les deux groupes (56 %), au regard du pourcentage de sujets ayant bénéficié d'un débridement complet de leur ulcère, contribue à étayer la supériorité de Santyl^{MC} comme agent de débridement. Au surplus, Santyl^{MC} se trouvait clairement défavorisé, car la surface moyenne initiale des ulcères soignés avec cette enzyme était plus grande que celle des ulcères du groupe utilisant l'hydrogel (12 cm² contre 8 cm², $p < 0,004$).

La revue systématique (Ramundo) et les autres études cliniques analysées sont peu utiles pour apprécier la valeur thérapeutique de Santyl^{MC}. De fait, certaines limites méthodologiques et l'utilisation de formulations de collagénase différentes de Santyl^{MC} affaiblissent la validité externe des études en question.

En conclusion, l'INESSS est d'avis que les résultats de l'étude de Milne sont satisfaisants pour conclure à la valeur thérapeutique de Santyl^{MC} pour le débridement des plaies en présence de tissu dévitalisé seulement. En effet, les résultats de la deuxième phase de cet essai, relatifs à son usage pour le débridement de maintien après la disparition de ce tissu, ne sont pas encore disponibles.

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

Santyl^{MC} est offert en tube de 30 grammes au prix de 87,50 \$. Selon les données de facturation de la RAMQ, le coût moyen pour un traitement de six semaines est estimé à 350 \$. Ce coût, auquel doit être ajouté celui des pansements de recouvrement, est plus élevé que celui des pansements hydrocolloïdes et de l'hydrogel utilisés pour le débridement autolytique, qui varie entre 45 \$ et 116 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une étude non publiée de minimisation des coûts basée sur l'hypothèse d'une efficacité semblable pour Santyl^{MC} et les méthodes de débridement considérées. Voici les caractéristiques de cette analyse réalisée dans un contexte de soin de plaies chroniques :

- la détermination de la durée du traitement requise pour obtenir un lit de plaie propre avec les techniques de débridement enzymatique, mécanique, autolytique, chirurgical agressif, chirurgical conservateur et biologique [REDACTED];
- une perspective sociétale a été choisie. Elle considère les coûts directs, tels les fournitures, le personnel de soins, la prise en charge des événements indésirables, la

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).

salle de chirurgie et le transfert des patients des établissements de soins, ainsi que les coûts indirects de transport encourus par les patients ambulatoires.

Résultats de l'étude de minimisation des coûts évaluant le coût différentiel entre Santyl^{MC} et différentes techniques de débridement

Différentiel par rapport aux techniques suivantes	Fabricant (perspective sociétale)	INESSS (perspective d'un ministère de la santé)
Chirurgical agressif		201 \$
Chirurgical conservateur		18 \$
Autolytique		-264 \$
Mécanique		316 \$
Biologique		na

na Non applicable. La technique de débridement biologique n'est pas utilisée au Québec.

De façon générale, cette étude pharmacoéconomique est de qualité méthodologique acceptable. Toutefois, plusieurs hypothèses émises par le fabricant ne sont pas jugées représentatives du contexte québécois de soin des plaies chroniques. La durée de traitement associée aux comparateurs est considérée comme trop longue dans la plupart des cas et certaines modifications doivent être apportées quant à l'utilisation des ressources.

Puisque l'analyse du point de vue sociétal engendre trop d'incertitude, la perspective d'un ministère de la santé est retenue. En adoptant cette dernière et en ajustant la durée de traitement, l'INESSS est d'avis que le coût du traitement pour obtenir un lit de plaie propre avec Santyl^{MC} (869 \$) est inférieur à celui du débridement autolytique (1 133 \$) et légèrement supérieur à celui du débridement chirurgical conservateur (851 \$). Par ailleurs, les techniques de débridement chirurgical agressif et mécanique s'avèrent toutes les deux moins dispendieuses que le débridement enzymatique avec Santyl^{MC}. Toutefois, elles sont peu utilisées dans notre système de soins puisqu'elles impliquent un recours à des plateaux techniques plus complexes et limités.

En complément à la minimisation des coûts, le fabricant a soumis l'étude de Waycaster (2011), présentée sous forme d'affiche, dans laquelle les ratios coût-efficacité sont évalués pour Santyl^{MC} et pour l'hydrogel SoloSite^{MC} chez des patients présentant un ulcère de pression. Les éléments caractérisant cette analyse sont les suivants :

- un modèle de Markov simule l'évolution de la maladie selon deux états : plaie nécrotique et plaie débridée;
- l'horizon temporel est de 42 jours;
- les valeurs d'efficacité, soit les pourcentages de personnes ayant obtenu un lit de plaie propre à 42 jours avec Santyl^{MC} et avec l'hydrogel, proviennent de l'essai de Milne;
- la perspective du tiers payeur a été choisie. Elle inclut les coûts directs tels ceux du traitement et des visites requises pour le changement des pansements;
- le rapport coût-efficacité de Santyl^{MC} est de 85 \$ US par « jour de plaie débridée » comparativement à 184 \$ US avec l'hydrogel.

Cette étude est réalisée dans une unité de soins de longue durée aux États-Unis, ce qui porte atteinte à sa validité externe. Toutefois, en modifiant les coûts relatifs à l'utilisation des ressources pour qu'ils reflètent ceux observés dans le système de soins québécois, l'INESSS conclut que le coût par succès thérapeutique est moins élevé avec Santyl^{MC} qu'avec l'hydrogel.

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).

En considérant l'ensemble de ces éléments, l'INESSS estime que Santyl^{MC} satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique comme agent de débridement des plaies en présence de tissu dévitalisé.

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 deux méthodes de débridement les plus utilisées sont le débridement autolytique et le débridement chirurgical, qui exige d'en maîtriser la technique pour éviter d'enlever trop de tissus et de provoquer des saignements. Or, le retour sur le marché de Santyl^{MC} offre une nouvelle option de traitement. Son usage favorisera un débridement plus rapide qu'avec les gels amorphes lorsque la condition clinique du patient l'exigera ou que la technique chirurgicale sera inaccessible ou contre-indiquée.

Le fabricant a présenté un impact budgétaire pour l'inscription de Santyl^{MC} sur les listes de médicaments. Il estime que [REDACTED] des sujets seraient traités avec Santyl^{MC} plutôt qu'avec les méthodes de débridement habituelles au cours des trois premières années suivant son inscription. Parmi ces derniers, [REDACTED].

Impact budgétaire net de l'inscription de Santyl^{MC} aux listes de médicaments pour le débridement des plaies en présence de tissu nécrotique

		An 1	An 2	An 3	Total	
Fabricant	RAMQ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	Analyse de sensibilité	Le plus optimiste				
		Le plus pessimiste				
	Établissements	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
INESSS	RAMQ	158 025 \$	207 331 \$	321 869 \$	687 225 \$	
	Établissements	85 090 \$	111 640 \$	173 314 \$	370 044 \$	

L'INESSS juge que certaines des hypothèses du fabricant sont sous-estimées. En effet, selon les données de facturation du temps où Santyl^{MC} était inscrit sur la *Liste de médicaments*, des coûts additionnels d'environ 687 000 \$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant sa réinscription. En ce qui a trait aux établissements, il est difficile de quantifier l'impact budgétaire de l'inscription de ce médicament puisqu'il existe une grande variabilité entre les établissements de santé en fonction des profils de pratique des spécialistes impliqués. En soins aigus, son utilisation devrait demeurer brève et le patient devrait recevoir par la suite ses soins à domicile. Toutefois, en centres d'hébergement de soins de longue durée (CHSLD), des coûts incrémentaux significatifs doivent être anticipés. En conséquence, lorsqu'on retient certaines hypothèses du fabricant qui sont jugées réalistes et qu'on applique la durée de traitement retenue par l'INESSS, l'impact pourrait atteindre 370 000 \$.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande l'ajout de Santyl^{MC} sur les listes de médicaments, selon l'indication reconnue suivante :

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).

- ◆ pour le débridement des plaies en présence de tissu dévitalisé. L'autorisation est accordée pour une durée maximale de traitement de 60 jours;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Boxer MA, Gottesman N, Bernstein H, et coll.** Debridement of dermal ulcers and decubiti with collagenase. *Geriatrics* 1969; 42(7):75-86.
- **Burgos A, Giménez J, Moreno E, et coll.** Cost, efficacy, efficiency and tolerability of collagenase ointment versus hydrocolloid occlusive dressing in the treatment of pressure ulcers. A comparative, randomized, multicentre study. *Clin Drug Invest* 2000; 19(5):357-65.
- **Falanga V.** Wound bed preparation and the role of enzymes: A case for multiple actions of therapeutic agents. *Wounds* 2002; 14(2):47-57.
- **Hansbrough JF, Achauer B, Dawson J, et coll.** Wound healing in partial-thickness burn wounds treated with collagenase ointment versus silver sulfadiazine cream. *J Burn Care Rehabil* 1995; 16(3):241-7.
- **König M, Vanscheidt W, Augustin M, et coll.** Enzymatic versus autolytic debridement of chronic leg ulcers: a prospective randomised trial. *J Wound Care* 2005; 14(7):320-3.
- **Milne C.** Comparison of collagenase and hydrogel in debridement of necrotic tissue and support of maintenance debridement. *Wounds* 2010; 22(11):270-4.
- **Mosher BA, Cuddigan J, Thomas DR, et coll.** Outcomes of 4 methods of debridement using a decision analysis methodology. *Adv Wound Care* 1999; 12(2):81-8.
- **Müller E, van Leen MW, Bergemann R.** Economic evaluation of collagenase-containing ointment and hydrocolloid dressing in the treatment of pressure ulcers. *Pharmacoeconomics* 2001; 19(12):1209-16.
- **Palmieri B, Magri M.** A new formulation of collagenase ointment (Irujol® Mono) in the treatment of ulcers of the lower extremities. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Clin Drug Investig* 1998; 15(5):381-7.
- **Ramundo J, Gray M.** Collagenase for enzymatic debridement. A systematic review. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2009; 36(6Suppl):S4-11.
- **Sibbald RG, Orsted HL, Coutts PM, et coll.** Best practice recommendations for preparing wound bed: Update 2006. *Wound Care Canada* 2006; 4(1):15-29.
- **Waycaster C.** Cost-effectiveness of collagenase versus hydrogel dressings for chronic-wound debridement in a long-term care setting. American Professional Wound Care Association 2011 National Clinical Conference, Philadelphia, PA, March 31st - April 3rd.

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).

TAMIFLU^{MC} ET RELENZA^{MC} – Traitement et prophylaxie de l'influenza (grippe saisonnière)

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Tamiflu
Dénomination commune : Oseltamivir
Fabricant : Roche
Forme : Capsule
Teneurs : 30 mg, 45 mg et 75 mg

Marque de commerce : Relenza
Dénomination commune : Zanamivir
Fabricant : GSK
Forme : Poudre pour inhalation
Teneur : 5 mg/coque

Ajout à la Liste du RGAM – Médicament d'exception

Modification d'une indication reconnue – Médicament d'exception – Liste Établissements

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'oseltamivir et le zanamivir sont des inhibiteurs sélectifs de la neuraminidase des virus influenza de type A et de type B. Ces antiviraux empêchent la libération des particules virales récemment formées par les cellules infectées et la dissémination du virus dans l'organisme. Ces médicaments sont indiqués pour le traitement et la prévention de l'influenza. L'oseltamivir, qui s'administre par voie orale, est indiqué chez les personnes âgées de 1 an ou plus tandis que le zanamivir, qui s'administre par inhalation, est indiqué chez les adultes et les enfants de 7 ans ou plus. Ces antiviraux sont actuellement inscrits à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments – Établissements*. Il s'agit d'une réévaluation qui découle d'une demande du ministre de la Santé et des Services sociaux. Le mandat confié à l'Institut national d'excellence en santé et en service sociaux (INESSS) consiste à évaluer la possibilité d'inscrire ces antiviraux à la *Liste de médicaments* du régime général d'assurance médicaments (RGAM) dans un contexte de grippe saisonnière.

BREF HISTORIQUE

- Octobre 2005 Inscription de Tamiflu^{MC} 75 mg à la *Liste de médicaments – Établissements* en médicament d'exception et refus d'inscription au régime général d'assurance médicaments
- Octobre 2009 Inscription de Relenza^{MC} à la *Liste de médicaments – Établissements* en médicament d'exception
- Octobre 2010 Inscription de Tamiflu^{MC} 35 mg et de Tamiflu^{MC} 45 mg à la *Liste de médicaments – Établissements* en médicament d'exception (clientèle pédiatrique)

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).

Les indications actuellement reconnues pour l'oseltamivir et le zanamivir sont les suivantes :

- ◆ pour la prophylaxie et le traitement de l'influenza de type A ou B (grippe saisonnière) lorsque les conditions suivantes sont rencontrées :
 - les données de surveillance en place démontrent la présence du virus de l'influenza de type A ou B dans la communauté;
 - l'usage de l'inhibiteur de la neuraminidase est recommandé par une directive en vigueur de la Direction de la santé publique;
 - la personne satisfait aux critères définis par le *Protocole d'immunisation du Québec* pour la vaccination à l'influenza;
 - le délai d'administration de l'antiviral est respecté;

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'évaluer l'opportunité d'inscrire ces antiviraux à la liste du RGAM, un groupe d'experts a été formé. Il est constitué de plusieurs intervenants impliqués dans le traitement des maladies infectieuses et de l'influenza (gériatre, interniste-infectiologue, médecin-conseil en santé publique, pédiatre-infectiologue, pharmaciens communautaire et d'établissements de santé).

Une révision de la documentation scientifique, des lignes directrices et des recommandations actuelles, concernant le traitement et la prévention de l'influenza s'ajoutent aux données des évaluations précédentes. Parmi les publications considérées, on trouve des essais cliniques, des méta-analyses, des études observationnelles et des rapports de cas.

De plus, les lignes directrices ainsi que les recommandations des organismes suivants sont considérées :

- Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada (AMMI Canada), recommandations 2010-2011;
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), recommandations 2011;
- Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI), recommandations 2010-2011;
- Organisation mondiale de la Santé (OMS), recommandations 2010;
- Société canadienne de pédiatrie (SCP), recommandations 2010.

Il importe de rappeler que la vaccination contre l'influenza ainsi que les précautions visant à prévenir la transmission du virus sont les mesures principales de contrôle des infections. L'usage des antiviraux ne doit jamais être considéré au même titre que la vaccination ou remplacer les méthodes de prévention.

Traitement de l'influenza

Lors des évaluations antérieures, la valeur thérapeutique de l'oseltamivir, pour le traitement de l'influenza de type A et de type B, a été reconnue à partir d'études à répartition aléatoire et contrôlées par placebo, tant chez les adultes (Nicholson 2000, Treanor 2000) que chez les enfants (Whitley 2001). Les données d'efficacité permettaient de conclure que l'oseltamivir diminue la durée de la symptomatologie de l'influenza de 1 jour à 1,5 jour chez une population en santé. Cependant, il avait été jugé important, compte tenu de l'efficacité modeste observée avec l'usage de l'oseltamivir, d'obtenir des données probantes sur d'autres paramètres cliniques et plus particulièrement, chez les personnes à risque élevé de complications. Les principaux résultats qui ont mené à la reconnaissance de la valeur thérapeutique de l'oseltamivir chez cette population sont les suivants :

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).

- une réduction de 34 % des infections respiratoires nécessitant une antibiothérapie est observée chez les personnes à risque élevé de complications, soit celles âgées de 65 ans ou plus ou atteintes d'une maladie chronique, recevant l'oseltamivir comparativement à celles recevant un placebo ($p = 0,02$) dans l'analyse prospective de Kaiser (2003); ces données obtenues chez des personnes vivant dans la communauté ont été jugées extrapolables à une population vivant dans des centres d'hébergement;
- une amélioration de la fonction pulmonaire et une réduction des exacerbations ont été démontrées chez des enfants asthmatiques dans l'étude à répartition aléatoire et contrôlée de Johnston (2005).

La valeur thérapeutique du zanamivir a aussi été reconnue pour le traitement de l'influenza de type A et de type B. Les résultats de la méta-analyse de Cooper (2003) ont montré que le zanamivir diminue la durée médiane des symptômes de 1,3 jour (IC95 % : 0,6 à 1,9) chez une population en santé et de 2 jours (IC95 % : 0,9 à 3,1) chez des personnes à risque élevé de complications, soit celles âgées de 65 ans ou plus ou atteintes d'une maladie chronique. De plus, les résultats de l'étude à répartition aléatoire et contrôlée avec placebo de Murphy (2000) montraient une diminution de 1,5 jour (IC95 % : 0,5 à 3,3) de la durée médiane des symptômes, lorsque cet antiviral est administré chez des personnes atteintes d'asthme ou de maladie pulmonaire obstructive chronique. De plus, les résultats de l'analyse rétrospective de Lalezari (2001) démontraient que le zanamivir procure des bénéfices cliniques importants chez une population à risque élevé de complications, particulièrement chez les personnes âgées vivant dans des centres d'hébergement. Plus spécifiquement, le traitement avec cet antiviral est associé à une diminution des symptômes allant jusqu'à 2,5 jours ($p = 0,015$) et à une diminution de 43 % ($p = 0,045$) des complications nécessitant un traitement antibiotique comparativement au placebo. Le pourcentage de personnes vaccinées était de 23 %.

En résumé, lors des évaluations antérieures, il a été jugé que le traitement avec les antiviraux entraîne des bénéfices cliniques significatifs, mais modestes sur la durée de la symptomatologie de l'influenza. La valeur thérapeutique de l'oseltamivir et du zanamivir a aussi été démontrée pour d'autres paramètres cliniques (diminution de la morbidité et de la prise d'antibiotiques) qui s'avèrent particulièrement importants chez une clientèle à risque élevé de complications. Cette population à risque a été définie comme étant celle pour laquelle le *Protocole d'immunisation du Québec* recommande la vaccination antigrippale.

Dans le cadre des présents travaux, une publication de l'OMS (2010), présentant une révision des données probantes concernant le traitement de l'influenza avec l'oseltamivir ou le zanamivir, est considérée. Deux méta-analyses sont sélectionnées dans cette revue, soit celles de Jefferson (2009) et de Shun-Shin (2009). Les résultats confirment que le traitement avec les antiviraux procure un bénéfice modeste en ce qui a trait à la diminution de la durée des symptômes (0,5 jour à 1,5 jour). Par ailleurs, dans ce document, l'OMS répertorie aussi plusieurs études observationnelles qui permettent d'évaluer l'efficacité des antiviraux quant à la réduction des complications graves, des hospitalisations ou des décès. Parmi ces études, notons plus particulièrement les résultats suivants :

- une réduction du nombre d'antibiotiques prescrits, d'hospitalisations et de décès est observée chez les personnes âgées vivant en centre d'hébergement et qui reçoivent l'oseltamivir comparativement à celles qui ne reçoivent aucune thérapie ($p < 0,05$) (Bowles 2002);

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).

- une réduction de la mortalité est observée chez les personnes hospitalisées qui reçoivent l'oseltamivir (rapport de cotes (RC) de 0,21 (IC95 % : 0,06 à 0,8)), dans l'étude canadienne de McGeer (2007); notons que 75 % d'entre elles sont atteintes d'une maladie chronique et que l'âge médian des sujets est de 77 ans;
- une réduction du nombre d'otites moyennes (RC : 0,69 (IC95 % : 0,48 à 0,99)) et d'hospitalisations (RC : 0,33 (IC95 % : 0,13 à 0,83)) est observée chez les enfants âgés de 1 an à 17 ans, atteints de maladies chroniques, qui reçoivent l'oseltamivir dans l'analyse rétrospective de Piedra (2009). Cependant, la réduction du nombre de pneumonies n'est pas démontrée.

Ces données, d'un niveau de preuve moindre que celui des études à répartition aléatoire et contrôlées, s'ajoutent à celles des évaluations précédentes et confirment l'efficacité des antiviraux à réduire les complications graves associées aux infections causées par l'influenza chez une population à risque élevé. Les bénéfices cliniques sont observés chez les personnes âgées vivant dans des centres d'hébergement et chez les personnes atteintes de maladies chroniques ou hospitalisées.

Par ailleurs, en ce qui concerne le traitement destiné aux femmes enceintes atteintes de l'influenza, les données probantes sont peu nombreuses. Des essais cliniques réalisés dans un contexte de grippe saisonnière sont manquants. Les données disponibles proviennent de séries de cas publiées à la suite de la pandémie d'influenza de type A (H1N1) de 2009-2010 (Jamieson 2009, Siston 2010). Toutefois, les recommandations issues des lignes directrices ainsi que celles des organismes consultés sont unanimes à l'effet de traiter rapidement les femmes enceintes qui présentent des symptômes de grippe saisonnière au cours de leur deuxième ou troisième trimestre de grossesse. L'INESSS considère que le niveau de preuve des données est faible, mais que la valeur thérapeutique du traitement antiviral est reconnue dans un contexte bien précis de grossesse, compte tenu des risques de complications possibles chez la femme ainsi que chez l'enfant à naître.

En conclusion, à la lumière des données cliniques et des recommandations, l'INESSS est d'avis que le traitement antiviral présente une valeur thérapeutique chez les personnes, enfants et adultes, à risque élevé de complications. Plus précisément, l'INESSS cible les populations suivantes :

- les personnes vivant dans un centre d'hébergement public ou privé;
- les personnes atteintes d'une des maladies chroniques suivantes, définies par le ministère de la Santé et des Services sociaux dans le programme de vaccination contre la grippe saisonnière :
 - troubles cardiaques ou pulmonaires (dont la dysplasie broncho-pulmonaire, la fibrose kystique, la MPOC, l'emphysème et l'asthme) assez graves pour nécessiter un suivi médical régulier ou des soins hospitaliers;
 - diabète ou autres troubles métaboliques chroniques, troubles hépatiques (incluant une cirrhose), rénaux, hématologiques (incluant une hémoglobinopathie), un cancer, un déficit immunitaire (dont le VIH) ou une immunosuppression (radiothérapie, chimiothérapie, médicaments anti-rejet);
 - conditions médicales pouvant compromettre l'évacuation des sécrétions respiratoires et augmentant les risques d'aspiration (ex. : un trouble cognitif, une

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).

lésion médullaire, un trouble convulsif, des troubles neuromusculaires, une obésité morbide).

- les femmes enceintes au cours du 2^e ou du 3^e trimestre de grossesse.

Prophylaxie postexposition de l'influenza

La valeur thérapeutique de l'oseltamivir, pour la prophylaxie de l'influenza de type A et de type B, a déjà été reconnue tant chez les enfants (Hayden 2004) que chez les personnes âgées vivant en centre d'hébergement (Peters 2001). L'oseltamivir est reconnue efficace à prévenir la propagation de l'influenza dans des familles, ou des communautés, dans lesquelles se trouve une personne infectée et symptomatique. La valeur thérapeutique du zanamivir a aussi été reconnue pour cette indication. Les résultats des études à répartition aléatoire et contrôlées de Hayden (2000) et de Monto (2002) ont permis de démontrer l'effet protecteur de cet antiviral en ce qui a trait à la propagation de l'influenza au sein de familles ayant un membre affecté. À noter que les résultats, observés chez des familles dont les membres étaient en bonne santé, ont été jugés extrapolables aux personnes vivant dans des centres d'hébergement. Des méta-analyses ont également confirmé l'effet bénéfique des antiviraux pour la prophylaxie postexposition (Jefferson, Shun-Shin).

En ce qui a trait aux lignes directrices, celles-ci recommandent l'usage d'une prophylaxie antivirale postexposition chez une seule clientèle, soit les personnes vivant dans des centres d'hébergement, et ce, peu importe leur statut de vaccination. Chez les autres personnes, notamment les femmes enceintes et les enfants considérés comme étant à risque élevé de complications, les lignes directrices et les experts préconisent un traitement précoce dès l'apparition des symptômes de la grippe plutôt qu'une prophylaxie antivirale (AMMI Canada, CDC).

Donc, à la lumière des données cliniques et des recommandations provenant de divers organismes, l'INESSS est d'avis que les antiviraux, pour la prophylaxie postexposition, doivent continuer d'être offerts aux personnes vivant dans les centres d'hébergement. Ainsi, l'ajout d'une indication reconnue à la liste du RGAM est recommandé afin de rendre les antiviraux accessibles pour la prophylaxie postexposition chez les résidents des centres d'hébergement.

Résistance aux antiviraux

Avant d'amorcer une thérapie, il importe de tenir compte de la sensibilité des souches d'influenza en circulation aux inhibiteurs de la neuraminidase. En effet, les résultats de la revue systématique de Thorlund (2011) montrent que des résistances à l'oseltamivir (2,6 %, IC95 % : 0,7 % à 5,5 %) sont plus fréquentes qu'avec le zanamivir (0 %). De telles données de surveillance virologique sont publiées régulièrement par la Direction de la santé publique. Ainsi, il apparaît pertinent que les deux antiviraux soient inscrits aux listes avec une indication reconnue semblable afin d'offrir une médication qui pourra être adaptée aux résistances identifiées au cours d'une saison grippale.

Délai d'administration des antiviraux lors du traitement de l'influenza

La plupart des données d'efficacité sont tirées d'études dans lesquelles le délai d'administration de l'agent antiviral n'excède pas 48 heures après l'apparition des symptômes. C'est pourquoi l'indication reconnue à la liste du RGAM précise un délai de 48 heures pour l'administration des antiviraux. Par contre, pour la *Liste de médicaments - Établissements*, l'INESSS est d'avis de

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).

ne pas préciser de délai d'administration, car certains organismes, dont l'AMMI, suggèrent que le délai peut être dépassé, notamment lorsqu'un patient atteint d'influenza présente des symptômes très graves nécessitant une hospitalisation.

En conclusion, dans le cadre de cette évaluation, une révision des données probantes, des lignes directrices récentes et des recommandations d'organismes pour le traitement et la prévention de l'influenza de type A et de type B, se sont ajoutées aux éléments ayant permis de reconnaître la valeur thérapeutique de l'oseltamivir et du zanamivir par le passé. Ces données supplémentaires permettent de reconnaître que le traitement avec ces antiviraux entraîne des bénéfices cliniques significatifs chez des personnes, de tout âge, atteintes de maladies chroniques ou vivant dans un centre d'hébergement public ou privé. Quant à la prophylaxie post-exposition, les données appuient l'usage des antiviraux chez les personnes vivant dans des centres d'hébergement, qu'ils soient publics ou privés.

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

Pour le traitement de l'influenza chez l'adulte, le coût du traitement d'un épisode avec l'oseltamivir est de 39 \$ alors qu'il est de 37 \$ pour le zanamivir. Par ailleurs, le coût d'une prophylaxie avec l'oseltamivir est de 55 \$ alors qu'il est de 37 \$ pour le zanamivir. Malgré cette différence entre les coûts de prophylaxie, il apparaît pertinent que les deux antiviraux soient inscrits aux listes selon la même indication, en lien avec les résistances potentielles. Chez l'enfant, le coût d'un traitement ou d'une prophylaxie est le même, soit de 20 \$ à 39 \$ pour l'oseltamivir et de 37 \$ pour le zanamivir.

Lors des évaluations antérieures, il a été jugé que le traitement de l'influenza avec les antiviraux représente une stratégie coût-efficace dans le contexte de l'indication reconnue de la *Liste de médicaments – Établissements*.

Du point de vue pharmacoéconomique, de nombreuses analyses portant sur l'efficacité de l'oseltamivir et du zanamivir pour le traitement et la prévention de l'influenza ont été publiées. Le fabricant de l'oseltamivir a fourni le résultat d'une recherche documentaire portant sur des analyses économiques réalisées dans un contexte de grippe saisonnière. Quelques analyses pharmacoéconomiques répertoriées portent sur des sous-groupes de patients à risque élevé de complications. Le fabricant conclut que les résultats de l'étude de revue de Plans (2008) montrent que l'oseltamivir présente un ratio coût-efficacité favorable de moins de 40 000 \$/QALY gagné pour le traitement des patients à haut risque et pour la prévention chez les enfants et les adultes à haut risque.

Par ailleurs, le fabricant du zanamivir a fourni l'étude de revue de Lynd (2005), qui regroupe 15 études cliniques, afin d'appuyer l'efficacité du médicament. Celles-ci concernent le traitement et la prophylaxie de l'infection à l'influenza chez diverses populations. Les auteurs mentionnent qu'étant donné la variation dans les résultats, l'incertitude entourant les ratios obtenus et la nature dynamique de l'infection par l'influenza d'une année à l'autre, il est possible de conclure que ces médicaments seraient coût-efficaces chez des populations plus à risque, à des moments précis de la saison grippale, lorsque la prévalence atteint des niveaux épidémiques ou lorsque le vaccin ne correspond pas à la souche virale en circulation.

Pour sa part, l'INESSS a réalisé une recherche documentaire répertoriant de nombreuses analyses pharmacoéconomiques. Parmi celles-ci, certaines sont retenues parce qu'elles portent

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).
--

sur le traitement et la prophylaxie par ces deux antiviraux chez les sous-populations identifiées, que leur qualité méthodologique est jugée adéquate et qu'elles sont pertinentes pour établir l'efficacité de ces agents d'un point de vue pharmacoéconomique. Ces analyses sont d'abord décrites, puis leurs résultats sont présentés selon les clientèles ciblées.

Traitement de l'influenza

L'étude de Burch (2009), développée par le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), est une analyse coût-utilité comparant l'oseltamivir et le zanamivir aux soins usuels dans le traitement de la grippe pour cinq sous-groupes de patients, dont les enfants à risque, âgés de 1 an à 14 ans, les adultes à risque et les personnes âgées de 65 ans ou plus. Il s'agit d'une étude britannique avec un horizon temporel à vie et des données d'efficacité qui reposent sur une revue systématique adéquate et rigoureuse. Toutefois, des incertitudes demeurent, dont l'effet des antiviraux sur les complications, le nombre d'hospitalisations et de décès associés à la grippe et les valeurs d'utilité utilisées pour les enfants.

L'étude de Turner (2003) compare l'oseltamivir et le zanamivir aux soins usuels pour le traitement de l'influenza chez les personnes âgées vivant en centre d'hébergement. Cette analyse coût-utilité, produite par le NICE, porte, entre autres, sur d'autres sous-groupes de personnes. Elle représente de façon appropriée le suivi de l'infection sur un horizon temporel de 21 jours. Les résultats correspondent à une situation où toutes les personnes se présentent à leur médecin dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes.

Dans l'analyse de Talbird (2009) l'oseltamivir a été évalué par rapport aux soins usuels dans le traitement de la grippe par l'entremise d'une analyse coût-utilité et d'une analyse coût-efficacité dont les résultats sont rapportés en coûts par jour en santé gagné. Parmi les sous-populations analysées, les résultats montrent que l'oseltamivir est efficace chez les adultes à risque présentant des comorbidités. Cette étude américaine repose sur un horizon temporel d'un an, avec un seul épisode de grippe par personne. Par la suite, cette personne est considérée comme étant en bonne santé pour le reste de l'année.

Pour sa part, l'étude de Järvinen (2007) rapporte les résultats d'une analyse coût-utilité chez différentes populations, dont un sous-groupe comprenant des personnes à risque, adultes ou âgées de 65 ans ou plus. L'oseltamivir est comparé aux soins usuels. Cette étude finlandaise comporte un horizon temporel équivalent à la durée de vie des sujets à l'étude. Le traitement par l'oseltamivir peut être amorcé avant ou après 48 heures suivant l'apparition des symptômes. Toutefois, si le traitement est commencé après ce délai, le coût du traitement est considéré, mais aucun avantage clinique n'est retenu. Notons que certaines limites sont présentes, telles que le recours à des probabilités de complications qui s'appuient sur des affections d'allure grippale sans confirmation virologique de l'infection.

Finalement, une autre analyse coût-utilité (Mauskopf 2000) compare le zanamivir aux soins usuels dans le traitement de la grippe chez les personnes âgées à risque. Cette étude australienne présente un horizon temporel de 28 jours. Les données d'efficacité proviennent de l'étude MIST (1998), un essai multicentrique à répartition aléatoire, contrôlé et à double-insu dont la période de suivi n'est que de 12 jours. Une des limites notées dans cette analyse est l'hypothèse que toutes les personnes se présentent chez leur médecin dans les 36 heures

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).

suivant l'apparition des symptômes. Cette dernière ne reflète pas nécessairement le contexte clinique québécois.

Résultats d'analyses pharmacoéconomiques concernant le traitement de l'influenza par l'oseltamivir ou le zanamivir comparativement aux soins usuels, selon la clientèle visée

Auteur année ^a	Ratio ou résultat du scénario de base (\$/QALY gagné)			
	Perspective d'un système de santé		Perspective sociétale	
	Oseltamivir	Zanamivir	Oseltamivir	Zanamivir
ENFANTS À RISQUE				
Burch 2009	6 024 \$ ^b	3 552 \$ ^b	nd	nd
ADULTES À RISQUE				
Burch 2009	7 200 \$ ^b	4 603 \$ ^b	nd	nd
Talbird 2009	412 \$ ^c	nd	Option dominante	nd
Järvinen 2007	1 118 \$ ^d	nd	nd	nd
PERSONNES ÂGÉES À RISQUE				
Burch 2009	1 648 \$ ^b	1 140 \$ ^b	nd	nd
Mauskopf 2000	nd	12 066 \$ ^e	nd	nd
PERSONNES ÂGÉES EN HÉBERGEMENT				
Turner 2003	35 503 \$ ^f	nd	27 415 \$ ^f	nd

a Les résultats en devises étrangères ont été convertis au 30 juin de l'année de laquelle les coûts proviennent dans l'étude correspondante.

b Les résultats ont été convertis en dollars canadiens comme suit : 1 £= 2,03 \$CAN au 30 juin 2008.

c Les résultats ont été convertis en dollars canadiens comme suit : 1 \$US = 1,06 \$CAN au 30 juin 2007.

d Les résultats ont été convertis en dollars canadiens comme suit : 1 € = 1,48 \$CAN au 30 juin 2005.

e Les résultats ont été convertis en dollars canadiens comme suit : 1 \$AUS = 1,03 \$CAN au 30 juin 2000.

f Les résultats ont été convertis en dollars canadiens comme suit : 1 £= 1,63 \$CAN au 30 juin 2001.

nd Résultat non disponible

De façon générale, la méthodologie utilisée dans les analyses pharmacoéconomiques retenues est adéquate et respecte les recommandations de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). De plus, les données d'efficacité reposent sur des études cliniques publiées, faisant partie de revues systématiques rigoureuses. Toutefois, compte tenu des différentes sources de ces études réalisées en Europe, aux États-Unis ou ailleurs dans le monde, les coûts de traitement et ceux associés à la prise en charge des patients à travers les systèmes de santé pourraient être différents de ceux du contexte québécois.

En résumé, pour le traitement de l'influenza, malgré les limites soulevées aux études pharmacoéconomiques précitées, il est possible de conclure à l'efficacité des deux médicaments pour les sous-populations ciblées. En effet, quoique la majorité des études soient réalisées dans différents pays, les modalités d'utilisation des antiviraux ne diffèrent que légèrement. De plus, les ratios coût-utilité obtenus sont relativement peu élevés. Ainsi, même si en raison de l'incertitude qui les affecte, les ratios s'avéraient plus élevés, ils seraient tout de même acceptables. Par ailleurs, les ratios coût-utilité sont plus favorables lorsque la précision du diagnostic est élevée, soit d'au moins 35 %, ce qui est largement le cas au Québec lors d'une épidémie d'influenza déclarée. Par conséquent, chez les populations ciblées selon l'indication reconnue par l'INESSS, l'oseltamivir et le zanamivir sont jugés efficaces et satisfont aux critères économique et pharmacoéconomique.

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).

Prophylaxie postexposition de l'influenza

Dans une étude canadienne réalisée par Risebrough (2005) le ratio coût-efficacité de l'oseltamivir utilisé en prévention de l'influenza postexposition comparativement à l'absence de prophylaxie ou à l'amantadine, chez les personnes âgées vivant en centres d'hébergement a été évalué. Cette analyse pharmacoéconomique est basée sur un arbre décisionnel comportant différents états de santé, étalés sur un horizon temporel de 30 jours. Les résultats, présentés en coût par cas évité d'influenza, permettent de conclure que l'oseltamivir en prophylaxie postexposition chez des personnes âgées vivant en centres d'hébergement s'avère une option dominante par rapport à l'absence de prophylaxie.

L'horizon temporel de 30 jours couvre tous les résultats cliniques et économiques ainsi que tous les événements pertinents à l'infection à court terme. Cette période représente la durée approximative d'une épidémie en centre d'hébergement. Par contre, l'impact à long terme des complications n'est pas pris en compte. Il s'agit d'une étude canadienne dont les résultats sont pertinents au contexte québécois.

Pour sa part, l'étude coût-utilité de Tappenden (2009) compare le zanamivir, l'oseltamivir, l'amantadine et les soins de soutien en prophylaxie postexposition de l'influenza chez six sous-groupes de patients. Cette analyse, réalisée par le NICE, présente un arbre de décision qui modélise le cheminement de personnes mises en présence du virus de l'influenza selon trois états potentiels, soit l'apparition de la grippe, l'apparition d'une infection virale respiratoire ou aucun événement. Cette étude est présentée sur un horizon temporel d'un an.

Pour les personnes âgées à risque et celles en santé, vaccinées ou non, les ratios coût-utilité obtenus se situent dans des limites acceptables. Il est jugé que l'on peut évaluer le rendement pharmacoéconomique du zanamivir pour la prophylaxie postexposition de l'influenza en utilisant les données de l'étude réalisée dans un contexte britannique. Ainsi, les résultats obtenus avec le zanamivir pour la prophylaxie de l'influenza chez une population à risque peuvent s'appliquer aux personnes âgées vivant en centres d'hébergement.

Ainsi, pour la prophylaxie postexposition de l'influenza, chez la population ciblée dans l'indication reconnue par l'INESSS, l'oseltamivir et le zanamivir sont jugés coût-efficaces et satisfont 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)

Dans le cadre de l'évaluation actuelle, une perspective de santé publique a été considérée, notamment en ce qui a trait à la circulation des virus de l'influenza au sein des communautés ainsi qu'à la réduction possible du nombre d'hospitalisations liées aux complications. De plus, lors de périodes épidémiques d'influenza, le fardeau pour les ressources médicales et hospitalières ne doit pas être alourdi par des tâches de nature administrative. Par ailleurs, les personnes vivant dans des centres d'hébergement privés n'ont actuellement pas accès au remboursement des antiviraux. L'indication proposée corrige cette situation. De plus, selon les experts consultés, les lignes directrices québécoises concernant l'usage de ces antiviraux devraient être mises à jour afin de favoriser l'usage optimal de ces agents.

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).

Contexte du régime général d'assurance médicaments

En accord avec les recommandations publiées, il est noté que :

- les données de surveillance en place doivent démontrer la présence du virus de l'influenza de type A ou B, selon les avis émis par les directions de santé publique régionales et provinciales, le cas échéant;
- les tests de laboratoire ne sont pas nécessaires à l'amorce d'un traitement antiviral; la grippe saisonnière peut être diagnostiquée de façon fiable par les symptômes cliniques en période épidémique;
- l'efficacité des antiviraux dépend de la rapidité d'amorce du traitement. L'ensemble du processus (diagnostic, décision de traitement, accès à la médication) doit se faire dans les 48 heures suivant le début de la symptomatologie pour obtenir le bénéfice clinique escompté. À cet effet, le recours par la RAMQ à une codification semblable à celle utilisée pour certains médicaments d'exception pourrait permettre d'éviter les délais d'administration qui pourraient nuire à l'efficacité du traitement et de limiter les répercussions pour les clientèles visées.

Impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire fournie par le fabricant de l'oseltamivir pour le traitement et la prophylaxie de l'influenza utilise une approche épidémiologique. Les personnes visées sont celles à haut risque de complications liées à l'influenza et assurées par la RAMQ, dont les jeunes enfants de 4 ans ou moins et les personnes âgées de 65 ans ou plus, ainsi que celles à risque élevé de complications. Cette dernière population est constituée de [REDACTED] des enfants âgés de 5 ans à 14 ans et de [REDACTED] des personnes de 15 ans à 64 ans. Une [REDACTED] basée sur la [REDACTED] est prévue. Dans le scénario de base, le taux moyen d'attaque saisonnière, c'est-à-dire la proportion des patients qui auront contracté le virus de l'influenza au moins une fois pendant la saison grippale, s'élève à [REDACTED] chez les personnes âgées de 15 ans ou moins, de 15 ans à 64 ans et de 65 ans ou plus, respectivement. Parmi celles-ci, la proportion de personnes qui auront recours à une consultation médicale dans les premières 48 heures serait de [REDACTED] chez les sujets à haut risque et de [REDACTED] chez les jeunes de 15 ans ou moins. Parmi les patients ayant recours à une consultation médicale, [REDACTED] obtiendraient un traitement antiviral qui serait l'oseltamivir dans [REDACTED].

Pour sa part, le fabricant du zanamivir présente une analyse d'impact budgétaire également de type épidémiologique, dans laquelle le taux moyen d'attaque saisonnière est estimé à [REDACTED]. Dans un premier temps, il est estimé que parmi les personnes hébergées assurées auprès de la RAMQ, [REDACTED] pourraient bénéficier du zanamivir au dépend de l'oseltamivir. Dans un second temps, le nombre de personnes à risque dans la communauté a été estimé avec les hypothèses d'un taux de vaccination de [REDACTED] et d'une proportion de [REDACTED] des patients qui auraient accès à un traitement.

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).

Impact budgétaire net de l'inscription de l'oseltamivir et du zanamivir à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* et de la modification du critère à la *Liste de médicaments - Établissements*

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a de l'oseltamivir	RAMQ				
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans : de ■ à ■			
Fabricant ^a du zanamivir	RAMQ				
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans : de ■ à ■			
INESSS ^b	RAMQ traitement	3 335 723 \$	3 363 992 \$	3 394 231 \$	10 093 945 \$
	RAMQ prophylaxie	908 976 \$	908 976 \$	908 976 \$	2 726 927 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans (traitement et prophylaxie) : de 11 417 903 \$ à 15 845 652 \$			
	Établissements	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$

a Estimation excluant le coût de la marge bénéficiaire du grossiste et celui des services professionnels du pharmacien

b Estimation tenant compte de la marge bénéficiaire du grossiste et incluant le coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,20 \$

Les impacts présentés sont différents et ne correspondent pas en tous points aux populations ciblées dans l'indication reconnue. Pour sa part, l'INESSS retient les hypothèses suivantes pour le traitement de l'influenza chez les populations à risque élevé, selon l'opinion des experts consultés :

- le taux d'attaque de l'influenza durant la saison grippale serait :
 - en moyenne de 10 % chez les personnes à risque élevé;
 - en moyenne de 15 % chez les jeunes enfants à risque élevé;
 - d'environ 50 % chez les personnes vivant en centres d'hébergement de soins de longue durée privés;
- les proportions de patients qui auront une consultation médicale et qui obtiendront par la suite un traitement antiviral, seraient respectivement de :
 - 40 % et 40 % pour les personnes à risque élevé;
 - 50 % et 5 % pour les jeunes enfants à risque élevé;
 - 95 % et 95 % pour les personnes vivant en centres d'hébergement de soins de longue durée privés.

Pour la prophylaxie de l'influenza, le nombre de personnes logées en centres d'hébergement privés est de 106 353 (au 31 mars 2010), ce qui correspond au nombre de lits des centres répondant à la définition de l'article 346.0.1 de la Loi sur les services de santé et les services sociaux.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS pour le traitement de l'influenza chez les populations à risque élevé, des coûts additionnels d'environ 10,1 M\$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription de l'oseltamivir et du zanamivir. De plus, pour la prophylaxie, des coûts additionnels de 2,7 M\$ seraient prévus. Toutefois, lorsqu'on fait varier les hypothèses dans les limites déterminées, des coûts additionnels variant de 11,4 M\$ à 15,8 M\$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ pour l'ensemble de l'usage pour la même période. Par ailleurs, ces estimations ne sont valides que

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).

dans le contexte où le vaccin correspond à la souche virale en circulation durant une saison grippale.

Pour sa part, la modification recommandée à l'indication reconnue n'entraîne pas d'impact au budget des établissements de santé.

Selon un scénario dans lequel l'oseltamivir et le zanamivir seraient inscrits à la section régulière de la *Liste de médicaments*, l'impact financier potentiel est estimé à près de 29 M\$. Cependant, ce scénario n'a pas été retenu par l'INESSS, qui considère les risques importants d'usage non optimal et leurs conséquences.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande l'inscription de Tamiflu^{MC} et de Relenza^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments du régime général. De plus, il recommande que son inscription soit précédée d'une étoile (★) pour favoriser le traitement de la demande d'autorisation dans les plus brefs délais. L'indication reconnue serait la suivante :

- ◆ pour le traitement de l'influenza de type A ou B (grippe saisonnière) :
 - chez les personnes vivant dans un centre d'hébergement;
 - chez les personnes atteintes d'une maladie chronique nécessitant un suivi médical régulier ou des soins hospitaliers (selon la définition du MSSS);
 - chez les femmes enceintes qui sont au 2^e ou 3^e trimestre de grossesse (13 semaines ou plus);
- ◆ pour la prophylaxie de l'influenza de type A ou B (grippe saisonnière) :
 - chez les personnes vivant dans un centre d'hébergement en contact étroit avec une personne infectée (cas index);

La demande est autorisée lorsque les conditions suivantes sont rencontrées :

- les données de surveillance en place démontrent la présence et la sensibilité des virus de l'influenza de type A ou B, selon les avis émis par les directions de santé publique régionales et provinciales, le cas échéant;
- le délai d'administration du traitement avec l'antiviral est respecté (48 heures);

Les maladies chroniques sont définies ainsi :

- troubles cardiaques ou pulmonaires (dont la dysplasie broncho-pulmonaire, la fibrose kystique, la MPOC, l'emphysème et l'asthme) assez graves pour nécessiter un suivi médical régulier ou des soins hospitaliers;
- diabète ou autres troubles métaboliques chroniques, troubles hépatiques (incluant une cirrhose), rénaux, hématologiques (incluant une hémoglobinopathie), un cancer,

<p>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).</p>
--

- un déficit immunitaire (dont le VIH) ou une immunosuppression (radiothérapie, chimiothérapie, médicaments anti-rejet);
- conditions médicales pouvant compromettre l'évacuation des sécrétions respiratoires et augmentant les risques d'aspiration (ex. : un trouble cognitif, une lésion médullaire, un trouble convulsif, des troubles neuromusculaires, une obésité morbide).

Ainsi que la modification de l'indication reconnue de Tamiflu^{MC} et de Relenza^{MC} à la *Liste de médicaments – Établissements*. Celle-ci deviendrait :

- ◆ pour le traitement de l'influenza de type A ou B (grippe saisonnière) :
 - chez les personnes vivant dans un centre d'hébergement public ou privé;
 - chez les personnes atteintes d'une maladie chronique;
 - chez les femmes enceintes qui sont au 2^e ou 3^e trimestre de grossesse (13 semaines ou plus);
- ◆ pour la prophylaxie de l'influenza de type A ou B (grippe saisonnière) :
 - chez les personnes vivant dans un centre d'hébergement public ou privé en contact étroit avec une personne infectée (cas index);

La demande est autorisée lorsque les conditions suivantes sont rencontrées :

- les données de surveillance en place démontrent la présence et la sensibilité des virus de l'influenza de type A ou B, selon les avis émis par les directions de santé publique régionales et provinciales, le cas échéant;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Association of Medical Microbiology and Infectious Disease (AMMI) Canada.** The Use of Antiviral Drugs for Influenza: Guidance for Practitioners, 2010-11. En ligne. [Page consultée le 8 août 2011] : www.ammi.ca/guidelines.
- **Bowles SK, Lee W, Simor AE, et coll.** Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999-2000. *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50(4):608-16.
- **Brady B, McAuley L, Shukla VK.** Évaluation économique du zanamivir dans le traitement de la grippe. Ottawa : Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé; 2001. Rapport technologique no 13.
- **Burch J, Paulden M, Conti S, et coll.** Antiviral drugs for the treatment of influenza: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 13(58): 1-287.
- **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza — Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2011; 60 (RR01):1-28. En ligne. [Page consultée le 8 août 2011]: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6001a1.htm?s_cid=rr6001a1_w.
- **Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI).** Déclaration sur le vaccin trivalent inactivé (VTI) contre la grippe pour la saison 2010-2011. 2010 ; 36. En ligne. [Page consultée le 8 août 2011]: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/10vol36/acs-6/index-fra.php>.

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).

- **Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, et coll.** Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2003; 326(7401):1235.
- **Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et coll.** Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis*. 2004; 189(3):440-9
- **Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et coll.** Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 343(18):1282-9.
- **Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et coll.** H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009; 374(9688):451-8.
- **Järvinen A, Joutseno J, Gyldmark M.** Cost effectiveness of oseltamivir for the treatment of influenza in adults, adolescents and children in Finland. *Journal of Medical Economics* 2007; 10:199–214.
- **Jefferson T, Jones M, Doshi P, et coll.** Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009; 339:b5106. doi: 10.1136/bmj.b5106. Review.
- **Johnston SL, Ferrero F, Garcia ML, et coll.** Oral oseltamivir improves pulmonary function and reduces exacerbation frequency for influenza-infected children with asthma. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24(3):225-32.
- **Kaiser L, Wat C, Mills T, et coll.** Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med*. 2003; 163(14):1667-72.
- **Lalezari J, Campion K, Keene O, et coll.** Zanamivir for the treatment of influenza A and B infection in high-risk patients: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2001; 161(2):212-7.
- **Lynd LD, Goeree R, O'Brien BJ.** Antiviral agents for influenza: a comparison of cost-effectiveness data. *Pharmacoeconomics* 2005; 23 (11):1083-1106.
- **Mauskopf JA, Cates SC, Griffin AD, et coll.** Cost Effectiveness of Zanamivir for the Treatment of Influenza in a High Risk Population in Australia. *Pharmacoeconomics* 2000; 17(6):611-20.
- **McGeer A, Green KA, Plevneshi A, et coll.** Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(12):1568-75.
- **Ministère de la Santé et des Services sociaux.** Maladies chroniques prises en considération pour la grippe saisonnière. En ligne. [Page consultée le 17 août 2011] : http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/prob_sante/influenza/index.php?id=5,239,0,0,1,0.
- **Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ, et coll.** Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. *J Infect Dis*. 2002; 186(11):1582-8.
- **Murphy KR, Eivindson A, Pauksens K, et coll.** Efficacy and safety of inhaled zanamivir for the treatment of influenza in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, multicenter study. *Clin Drug Invest*. 2000; 20 (5):337-349.
- **Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, et coll.** Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet*. 2000 May 27;355(9218):1845-50.
- **Peters PH Jr, Gravenstein S, Norwood P, et coll.** Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. *J Am Geriatr Soc*. 2001; 49(8):1025-31.
- **Piedra PA, Schulman KL, Blumentals WA.** Effects of oseltamivir on influenza-related complications in children with chronic medical conditions. *Pediatrics*. 2009; 124(1):170-8.
- **Plans P.** Recommendations for the prevention and treatment of influenza using antiviral drugs based on cost-effectiveness. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2008; 8(6):563-73.
- **Risebrough NA, Bowles SK, Simor AE, et coll.** Economic Evaluation of Oseltamivir Phosphate for Postexposure Prophylaxis of Influenza in Long-Term Care Facilities. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:444–51.
- **Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, et coll.** Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009; 339:b3172. doi: 10.1136/bmj.b3172.
- **Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et coll.** Pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA*. 2010; 303(15):1517-25.

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).

- **Société canadienne de pédiatrie (SCP).** Le recours aux antiviraux contre l'influenza : Les lignes directrices recommandées aux praticiens. 2006. Comité des maladies infectieuses et d'immunisation. En ligne. [Page consultée le 8 août 2011]: www.cps.ca/francais/enonces/ID/ID06-04.htm.
- **Talbird SE, Brogan AJ, Winiarski AP, et coll.** Cost-effectiveness of treating influenza like illness with oseltamivir in the United States. *Am J Health-Syst Pharm.* 2009; 66:469-80.
- **Tappenden P, Jackson R, Cooper K, et coll.** Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the prophylaxis of influenza (including a review of existing guidance no. 67): a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 13(11):1-268.
- **The MIST (Management of influenza in the southern hemisphere trialists) Study Group.** Randomized trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *The Lancet* 1998 Dec 12; 352(1944):1877-81.
- **Thorlund K, Awad T, Boivin G, et coll.** Systematic review of influenza resistance to the neuraminidase inhibitors. *BMC Infect Dis.* 2011; 11:134.
- **Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et coll.** Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *US Oral Neuraminidase Study Group. JAMA.* 2000; 283(8):1016-24.
- **Turner D, Wailoo A, Nicholson K.** Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess* 2003; 7(35): 1-286.
- **Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et coll.** Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20(2):127-3.
- **WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza and other Influenza Viruses.** 2010. Part I: recommendations and Part II: review of evidence. En ligne. [Page consultée le 8 août 2011]: www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/index.html.

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

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).

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 groupes d'environ 1 %. La borne inférieure de l'intervalle de confiance (-0,67 %) de ce

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).

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 Tobi podhaler^{MC} : 65 % contre 54 % avec Tobi^{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 Tobi podhaler^{MC} : 5,6 minutes contre 19,7 minutes avec Tobi^{MC} ($p < 0,0001$);
- le degré de satisfaction globale des patients à l'égard de leur traitement est supérieur avec Tobi podhaler^{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 Tobi podhaler^{MC} est non-inférieure à celle de Tobi^{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 Tobi^{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 Tobi podhaler^{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 Tobi podhaler^{MC} et Tobi^{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 Tobi podhaler^{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, Tobi podhaler^{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 Tobi podhaler^{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 Tobi podhaler^{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 (Tobi^{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 Tobi podhaler^{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).

VOTRIENT^{MC} – Adénocarcinome rénal

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Votrient

Dénomination commune : Pazopanib

Fabricant : GSK

Forme : Comprimé

Teneur : 200 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

Un processus formel de collaboration a récemment été instauré entre le Comité scientifique de l'inscription (CSI) transitoire de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de la Direction québécoise du cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux pour l'évaluation des médicaments anticancéreux. Ce nouveau processus prévoit d'abord le recours à une approche consensuelle entre les deux comités pour l'appréciation de la valeur thérapeutique du produit. Quant aux autres critères prévus à la Loi, les membres du CEPO ont été consultés notamment sur certaines hypothèses cliniques nécessaires à l'analyse pharmacoéconomique en vue d'une recommandation par le CSI. En définitive, il revient à l'INESSS de faire une recommandation au ministre relativement à l'inscription des médicaments aux listes de médicaments.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le pazopanib est un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), du facteur de croissance dérivé des plaquettes (*platelet-derived growth factor*, PDGF), et de la protéine c-KIT, agissant ainsi sur l'angiogénèse et la prolifération des cellules tumorales. Il est indiqué « dans le traitement de patients présentant un carcinome des cellules rénales (cellules claires) métastatique qui n'ont reçu aucun traitement systémique antérieur ou qui ont reçu un traitement antérieur par des cytokines contre une atteinte métastatique ». Le pazopanib s'administre par voie orale. Il est à noter que le sunitinib (Sutent^{MC}), administré par voie orale également, est inscrit à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal métastatique. Il s'agit de la première évaluation du pazopanib par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, une étude de phase III (Sternberg 2010), une mise à jour sous la forme d'un abrégé de communication (Sternberg 2011) et une étude de phase II (Hutson 2010) sont celles retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, une étude rétrospective portant sur la relation entre la survie sans progression et la survie globale dans le contexte du cancer du rein métastatique est considérée (Heng 2011).

L'étude de Sternberg (2010) est un essai de phase III, à répartition aléatoire, multicentrique et réalisé à double insu comparant le pazopanib à un placebo pour le traitement de l'adénocarcinome rénal avancé chez 435 patients n'ayant reçu aucun traitement systémique précédent ou dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement avec une cytokine. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 2:1 et par stratification selon le statut de

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).

performance de l'ECOG, une néphrectomie précédente et les traitements systémiques précédents. L'objectif primaire de l'étude est d'évaluer la survie sans progression. En cas de progression de la maladie, les patients recevant le placebo avaient l'option de recevoir le pazopanib grâce à une étude d'extension parallèle. Parmi les 145 patients assignés au groupe placebo, 70 (48 %) ont participé à l'étude d'extension et ont reçu le pazopanib. Les analyses d'efficacité et de toxicité ont été effectuées par un comité indépendant selon le principe en intention de traiter et chez les patients ayant reçu au moins une dose de traitement. Les auteurs ont mentionné que l'analyse intérimaire de survie globale n'a pas atteint le seuil statistique préétabli et que les résultats finaux seront rapportés lorsque les données seront matures. Les principaux résultats sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude de Sternberg (2010)

Paramètre d'évaluation	Pazopanib (n = 290)	Placebo (n = 145)	RRI ^a (IC95 % ^b) ou valeur p
Survie médiane sans progression (population totale)	9,2 mois	4,2 mois	0,46 (0,34 à 0,62) p < 0,0001
Survie médiane sans progression (sous-groupe 1 ^{re} intention ^c)	11,1 mois	2,8 mois	0,40 (0,27 à 0,60) p < 0,0001
Survie médiane sans progression (sous-groupe 2 ^e intention après une cytokine)	7,4 mois	4,2 mois	0,54 (0,35 à 0,84) p < 0,001
Réponse objective ^d (population totale)	30 %	3 %	p < 0,001
Réponse objective ^d (sous-groupe 1 ^{re} intention ^c)	32 %	4 %	nd
Réponse objective ^d (sous-groupe 2 ^e intention après une cytokine)	29 %	3 %	nd
Effets indésirables de grade 3 ou 4	40 %	20 %	nd
Arrêt causé par les effets indésirables (sous-groupe 1 ^{re} intention ^c)	12 %	nd	---
Arrêt causé par les effets indésirables (sous-groupe 2 ^e intention après une cytokine)	19 %	nd	---
Qualité de vie ^e	nd	nd	p = ns

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*)

b Intervalle de confiance à 95 %

c Patients n'ayant jamais reçu de traitement systémique contre le carcinome rénal métastatique

d Proportion de patients chez qui on observe une réponse complète ou partielle

e Mesurée avec les questionnaires EORTC QLQ-C30 et EQ-5D

nd Non disponible

ns Non significative

Une mise à jour des données de l'étude principale a été présentée au *Genitourinary Cancers Symposium de l'American Society of Clinical Oncology* (Sternberg 2011). Elle inclut notamment les résultats finaux sur la survie médiane globale. Elle est de 22,9 mois chez les patients assignés au pazopanib et de 20,5 mois chez ceux assignés au placebo, pour un rapport des risques instantanés (RRI, *hazard ratio*) de 0,91 (p = 0,224).

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Elle inclut un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire est adéquate et le double-insu est respecté jusqu'à la progression de la maladie. De plus, la réponse au traitement déterminée par les investigateurs de l'étude est confirmée par des évaluateurs indépendants. Cependant, selon les membres du CEPO et du

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).

CSI, une comparaison avec un traitement actif, tel le sunitinib, aurait été plus appropriée que la comparaison avec le placebo.

Les résultats de l'étude démontrent que le pazopanib augmente la survie sans progression de 5 mois et le pourcentage de réponse objective comparativement au placebo chez la population totale, ainsi que chez les sous-groupes de sujets n'ayant jamais reçu de traitement et chez ceux ayant reçu un traitement antérieur avec une cytokine. Quant à la survie globale, aucune différence statistiquement significative n'est démontrée entre les groupes. Toutefois, ces résultats sont difficiles à interpréter, car ils sont influencés par les traitements reçus à la progression (48 % des patients assignés au placebo ont reçu le pazopanib lors de la progression). La plupart des effets indésirables liés au traitement sont de grade 1 ou 2. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents sont l'hépatotoxicité, l'hypertension et la diarrhée. Hormis l'hépatotoxicité, qui peut entraîner l'arrêt de la thérapie, la plupart des effets indésirables liés au pazopanib sont facilement pris en charge. De plus, la qualité de vie des sujets recevant le pazopanib n'est pas différente de celle des sujets recevant le placebo.

L'étude de Hutson est un essai de phase II, multicentrique, évaluant l'efficacité et la toxicité du pazopanib pour le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique. Les patients recevaient d'abord le pazopanib durant 12 semaines. Le devis initial prévoyait ensuite une phase de répartition aléatoire à double insu entre le pazopanib et un placebo chez les patients présentant une maladie stable après 12 semaines de traitement. À la suite de l'analyse intérimaire planifiée, l'étude a été poursuivie selon un devis ouvert et tous les patients ont été traités avec le pazopanib. L'objectif primaire est d'évaluer le pourcentage de réponse. Les principaux résultats sont :

- un pourcentage de réponse globale de 35 % (IC95 % : 28 % à 41 %);
- un pourcentage de réponse similaire chez les patients n'ayant reçu aucun traitement précédent (34 %) et chez les patients ayant reçu un traitement de première intention (37 %);
- une survie médiane sans progression estimée à 52 semaines (IC95 % : 44 à 60).

Cette étude comporte certains lacunes méthodologiques. Les résultats observés sont difficilement interprétables étant donné que la répartition aléatoire planifiée a été modifiée, après une analyse intérimaire, en une étude ouverte. À cet égard, la survie sans progression a été estimée selon la méthode Kalbfleisch-Prentice (version modifiée de la méthode Kaplan-Meier) avec un ajustement statistique excluant les 28 sujets initialement assignés au placebo. Néanmoins, le pourcentage de réponse lié au pazopanib est semblable à celui observé dans l'étude principale (Sternberg 2010).

Une étude rétrospective multicentrique (Heng) évaluant la relation entre la survie sans progression et la survie globale dans le contexte du cancer du rein métastatique a été analysée. Un total de 1 158 patients ayant reçu du sunitinib, du sorafenib, du bevacizumab ou du temsirolimus entre 2005 et 2009 pour le traitement d'un cancer rénal métastatique ont été inclus. Les analyses statistiques reposent sur le modèle de Fleischer. Elles montrent une corrélation statistiquement significative entre la survie sans progression et la survie globale ($R^2 = 0,66$ [IC95 % : 0,61 à 0,71]). La corrélation estimée porte sur des populations possiblement hétérogènes quant aux traitements précédents et à la gravité de la maladie. Les membres du CSI et du CEPO sont d'avis qu'il est approprié de considérer qu'un gain d'un mois de survie sans progression est associé à un gain d'un mois de survie globale dans le contexte de l'adénocarcinome rénal à cellules claires métastatique.

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).

En conclusion, comme les données ne permettent pas de conclure au sujet de la survie globale, les membres du CSI et du CEPO sont d'avis que la survie sans progression devient le critère d'évaluation le plus pertinent. Les résultats d'une étude de phase III de bonne qualité méthodologique démontrent que le pazopanib prolonge la survie médiane sans progression de cinq mois, un gain d'une ampleur cliniquement significative, et entraîne un pourcentage de réponse objective important, soit de l'ordre de 30 %, comparativement au placebo. Ces résultats sont corroborés par ceux d'une étude de phase II. De plus, quoique le pazopanib entraîne de fréquents effets indésirables, cela ne se traduit pas par une détérioration de la qualité de vie. Les membres du CSI et du CEPO déplorent qu'à ce jour le pazopanib n'a pas été comparé à un traitement actif comme le sunitinib; une telle étude est actuellement en cours (étude COMPARZ). Néanmoins, ils sont unanimement d'avis que le pazopanib satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique, tant en première intention de traitement que chez les patients qui ont déjà été traités par une cytokine.

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

À la dose de 800 mg par jour, le coût pour six semaines de traitement avec le pazopanib est de 6 216 \$. Ce coût est inférieur à celui du sunitinib, qui est de 6 948 \$ à la dose de 50 mg par jour, 28 jours sur 42.

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude non publiée soumise par le fabricant évalue, par comparaison indirecte, le ratio coût-utilité différentiel entre le pazopanib et le sunitinib. Les deux médicaments sont administrés en première intention de traitement. Cette analyse :

- se base sur un modèle [REDACTED];
- porte sur un horizon temporel de dix ans représentant un horizon à vie pour la majorité des patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité des essais de Sternberg (2010) pour les données du pazopanib et de Motzer (2009) en ce qui concerne celles du sunitinib;
- inclut les valeurs d'utilité provenant principalement des études de Sternberg;
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés les coûts en médicaments et ceux pour leur administration, les coûts associés au traitement des effets indésirables de grade 3 ou 4, les coûts associés aux différentes phases d'évolution de la maladie ainsi que les coûts associés à un décès.

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).

Rapport coût-utilité différentiel comparant le pazopanib au sunitinib, administrés en première intention de traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique

	Fabricant	INESSS
Coût différentiel total moyen par patient	■	< 0
QALY différentiel moyen par patient	■	0
Ratio coût-utilité différentiel	■	Coût inférieur du pazopanib à efficacité jugée similaire
Analyse de sensibilité probabiliste	■	nd

a

nd Non disponible

Le modèle pharmacoéconomique est présenté dans le respect des lignes directrices de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Toutefois, la comparaison de l'efficacité entre le pazopanib et le sunitinib repose sur une comparaison indirecte, non publiée, réalisée avec les études cliniques principales dans lesquelles chacun des produits est évalué avec un comparateur différent. En effet, le placebo associé aux meilleurs soins de soutien était le comparateur pour le pazopanib alors que le sunitinib était comparé à l'interféron alfa. On constate aussi certaines différences entre les populations étudiées. En considérant ces limites, les membres du CSI et du CEPO sont d'avis que :

- les données cliniques permettent au mieux de reconnaître au pazopanib une efficacité semblable à celle du sunitinib avec l'incertitude que comporte une telle comparaison indirecte. Les résultats futurs de l'étude COMPARZ permettront de diminuer cette incertitude;
- les données de survie globale modélisées dans l'étude pharmacoéconomique pourraient être surestimées dans les deux groupes. Ainsi, le gain en survie globale estimé ne devrait pas dépasser celui obtenu en survie sans progression. De plus, les données sur le pazopanib permettent au mieux de lui attribuer un gain de survie globale semblable à celui estimé pour le sunitinib;
- malgré des proportions de patients souffrant d'effets indésirables de grade 3 ou 4 semblant favorables au pazopanib par rapport au sunitinib dans la comparaison indirecte des résultats des deux principales études (Sternberg et Motzer), les données ne permettent pas de lui conférer un avantage sur cet aspect.

En conclusion, sur la base d'une efficacité jugée similaire, le pazopanib permet de réduire les coûts de traitement par rapport au sunitinib. L'incertitude clinique entourant les bénéfices différentiels des deux médicaments est importante. Il en découle que la simple comparaison des coûts de traitement doit être interprétée avec prudence et ne devrait pas justifier le choix de traitement entre l'un ou l'autre des médicaments. Néanmoins, l'INESSS est d'avis que le pazopanib satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal métastatique.

Quant au traitement de deuxième intention de l'adénocarcinome rénal métastatique chez les sujets ayant subi un échec après une cytokine, aucune étude pharmacoéconomique n'a été

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).

soumise par le fabricant. En l'absence de données, l'INESSS n'est pas en mesure d'évaluer si le pazopanib satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour cette population.

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 présente l'impact budgétaire du pazopanib pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal métastatique. Il est basé sur les données épidémiologiques de la maladie ainsi que [REDACTED]. Il a été considéré que [REDACTED] sont des adénocarcinomes rénaux métastatiques. De ceux-ci, [REDACTED] présenteraient un pronostic bon ou intermédiaire. Le nombre de patients qui pourraient être traités avec le pazopanib a été estimé selon le nombre de patients au stade avancé de la maladie auquel ont été ajoutés [REDACTED] des patients dont la maladie est à un stade précoce, mais qui présentent des récurrences métastatiques. Les parts de marché anticipées sont de [REDACTED] pour les trois premières années respectivement. Il a été supposé que la durée médiane de traitement serait [REDACTED]. Dans l'hypothèse où [REDACTED] patients seraient traités avec le pazopanib au cours des trois premières années respectivement, des économies de [REDACTED] seraient prévisibles pour la RAMQ.

Impact budgétaire net de l'ajout du pazopanib dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal métastatique

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Analyse de sensibilité	Scénario pessimiste			[REDACTED]
		Scénario optimiste			[REDACTED]
INESSS ^a	RAMQ	>-40 000 \$	>-65 000 \$	>-90 000 \$	>-195 000 \$ ^b

a Coût excluant la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien

b Signifie que les économies estimées seraient inférieures à 195 000 \$ sur 3 ans

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, pour la première intention de traitement, des économies d'environ 195 000 \$ pourraient être réalisées sur le budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription du pazopanib à la section des médicaments d'exception. Toutefois, si le pazopanib devait être utilisé chez des patients jugés intolérants au sunitinib, une augmentation globale des coûts de traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique en première intention pourrait être observée et ainsi les économies potentielles pourraient diminuer. Cette possibilité est toutefois difficilement quantifiable.

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

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande l'inscription de Votrient^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal métastatique selon l'indication suivante :

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).

- ◆ pour le traitement de première intention d'un adénocarcinome rénal métastatique caractérisé par la présence de cellules claires, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;

L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 18 semaines.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'une réponse complète ou partielle ou d'une stabilisation de la maladie, confirmée par imagerie dans les 6 semaines avant la fin de l'autorisation en cours. De plus, le statut de performance selon l'ECOG devra demeurer à 0 ou 1. Les autorisations subséquentes seront également pour des durées maximales de 18 semaines.

Les autorisations sont données à raison d'une dose quotidienne de 800 mg.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Heng DY, Xie W, Bjarnason GA, et coll.** Progression-free survival as a predictor of overall survival in metastatic renal cell carcinoma treated with contemporary targeted therapy. *Cancer* 2011; 117(12):2637-42.
- **Hutson TE, Davis ID, Machiels JP, et coll.** Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2010; 28(3):475-80.
- **Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et coll.** Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:3584-90.
- **Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et coll.** Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(6):1061-8.
- **Sternberg CN, Hawkins RE, Szczylik C, et coll.** A randomized, double-blind phase III study (VEG105192) of pazopanib (paz) versus placebo (pbo) in patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Updated safety results. *J Clin Oncol* 2011; 29:7S.

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).

VYVANSE^{MD} – Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Vyvanse

Dénomination commune : Lisdexamfétamine

Fabricant : Shire

Forme : Capsule

Teneurs : 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg et 60 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La lisdexamfétamine est un promédicament dont l'activité résulte principalement de sa biotransformation dans le sang en dextroamphétamine, son métabolite actif, ainsi qu'en *L*-lysine. Cette biotransformation permettrait une libération continue de la dextroamphétamine sur une période d'au moins 12 heures. Vyvanse^{MD} est indiqué « pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH) ». La dextroamphétamine, un stimulant du système nerveux central, est inscrite sur les listes de médicaments sous forme de comprimé à libération immédiate et de capsule à longue action (Dexedrine^{MD}). Plusieurs psychostimulants à libération prolongée, le méthylphénidate (Biphentin^{MD}, Concerta^{MD}) et les sels mixtes d'amphétamine (Adderall XR^{MD}), sont inscrits à la section des médicaments d'exception pour le traitement du TDAH. Il s'agit d'une réévaluation de Vyvanse^{MD} chez l'enfant, mais de la première évaluation chez l'adolescent et l'adulte par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Février 2010, Avis de refus – Valeur thérapeutique (enfant)
juin 2010,
février 2011

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Dans le cadre de l'évaluation de la lisdexamfétamine, un groupe d'experts a été formé. Il est constitué de plusieurs spécialistes impliqués dans le traitement du TDAH (pédiatre, psychiatre, pédopsychiatre).

Traitement chez l'enfant

L'efficacité et l'innocuité de la lisdexamfétamine ont déjà été reconnues comparativement au placebo chez les enfants âgés de 6 ans à 12 ans atteints du TDAH. Une méta-analyse (Faraone 2010) comparant indirectement l'efficacité d'amphétamines à celle de plusieurs formulations de méthylphénidate ne permettait pas d'isoler l'efficacité comparative de la lisdexamfétamine.

Dans la présente évaluation, l'étude de Lopez (2011) s'ajoute aux publications analysées antérieurement. Il s'agit d'une analyse *post hoc* de l'étude de phase II de Biederman (avril 2007). Rappelons que cette dernière est menée en chassé-croisé. Cette étude d'une

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).

durée de 3 semaines inclut 52 enfants de 6 ans à 12 ans atteints du TDAH selon les critères du DSM-IV. Ils sont répartis en trois groupes recevant séquentiellement une dose unique quotidienne de lisdexamfétamine de 30 mg, 50 mg ou 70 mg, une dose unique quotidienne de sels mixtes d'amphétamine de 10 mg, 20 mg ou 30 mg, et un placebo. Cette analyse utilise les résultats de chaque stimulant contre le placebo afin d'obtenir une comparaison indirecte entre la lisdexamfétamine et les sels mixtes d'amphétamine. Les symptômes sont évalués par les échelles *Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn, and Pelham department (SKAMP-D)* et *Clinical Global Impression-improvement (CGI-I)* dans un contexte de simulation en milieu scolaire. Les principaux résultats sont :

- le score SKAMP-D avec la lisdexamfétamine est le même que celui avec les sels mixtes d'amphétamine;
- une amélioration globale des symptômes selon l'échelle CGI-I chez 74 % des enfants recevant la lisdexamfétamine et 72 % des enfants recevant les sels mixtes d'amphétamine comparativement à 18 % de ceux recevant le placebo;
- une amélioration globale très importante selon l'échelle CGI-I chez 32 % des enfants recevant la lisdexamfétamine comparativement à 16 % des enfants recevant les sels mixtes d'amphétamine ($p = 0,04$).

La méthodologie est adéquate. Ce devis est favorisé dans certaines conditions psychiatriques, car le sujet devient son comparateur, ce qui réduit les enjeux propres à la variabilité interindividuelle. Les résultats secondaires obtenus démontrent une amélioration semblable de l'attention, de l'hyperactivité et du comportement social des enfants recevant la lisdexamfétamine comparativement aux enfants recevant les sels mixtes d'amphétamine. Une différence statistiquement significative est notée pour les symptômes très améliorés en faveur du groupe recevant la lisdexamfétamine.

En conclusion, les résultats de l'étude de Lopez montrent que l'efficacité de la lisdexamfétamine est semblable à celle des sels mixtes d'amphétamine, c'est pourquoi l'INESSS reconnaît désormais la valeur thérapeutique de la lisdexamfétamine chez l'enfant.

Traitement chez l'adolescent et l'adulte

Deux études cliniques contre placebo (Adler 2008, Wigal 2010) ainsi qu'une analyse *post hoc* (Lasser 2010) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique de la lisdexamfétamine pour cette population.

L'essai à répartition aléatoire et contrôlé avec placebo (Adler) a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité des doses quotidiennes de 30 mg, de 50 mg et de 70 mg de lisdexamfétamine à celles du placebo pendant quatre semaines. Cette étude évalue 420 adultes âgés de 18 ans à 55 ans, atteints du TDAH, selon les critères du DSM-IV. L'amélioration des symptômes du TDAH est évaluée selon l'échelle *Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale Version IV (ADHD-RS-IV)*. Les principaux résultats sont :

- le pointage au ADHD-RS-IV s'est amélioré significativement dans les trois groupes recevant la lisdexamfétamine, soit -16,2 pour la dose de 30 mg, -17,4 pour la dose de 50 mg, -18,6 pour celle de 70 mg par rapport aux valeurs de base ($p < 0,0001$). La différence pour le groupe recevant le placebo n'est pas significative (-8);
- les principaux effets indésirables dans le groupe traité par la lisdexamfétamine sont la perte d'appétit, la sécheresse de la bouche, l'insomnie, la nausée et la diarrhée. L'intensité de ces effets est jugée de faible à modérée.

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).

Ces données démontrent que la lisdexamfétamine est plus efficace qu'un placebo pour diminuer les symptômes du TDAH chez l'adulte. Son profil d'effets indésirables est semblable à celui des autres stimulants. Toutefois, ces effets diminuent en intensité après la première semaine d'utilisation de la lisdexamfétamine. Très peu d'abandons sont observés dans cette étude.

L'essai de Wigal est une étude à devis ouvert d'une durée de 4 semaines, suivi d'un devis en chassé-croisé d'une durée de 2 semaines. Cette étude évalue 127 adultes âgés de 18 ans à 55 ans, atteints du TDAH, selon les critères du DSM-IV. Les sujets reçoivent la lisdexamfétamine titrée jusqu'à 70 mg par jour ou le placebo. Les symptômes du TDAH sont évalués entre 2 heures et 14 heures suivant la prise de la médication. Les échelles évaluant l'efficacité sont le *Permanent Product Measure of Performance* (PERMP), qui simule les conditions de vie dans un environnement de travail, ainsi que le *Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale Version IV* (ADHD-RS-IV). Les principaux résultats sont :

- le score à l'échelle PERMP est plus élevé dans le groupe recevant la lisdexamfétamine comparativement au groupe recevant le placebo, pour une différence en faveur de la lisdexamfétamine de 23,4 (IC95 % : 15,6 à 31,2) ($p < 0,0001$);
- le score à l'échelle ADHD-RS-IV s'est amélioré significativement dans le groupe recevant la lisdexamfétamine comparativement au groupe recevant le placebo, pour une différence de -11,5 (IC95 % : -14,2 à -8,9) ($p < 0,0001$).

Ces données démontrent que la lisdexamfétamine est plus efficace qu'un placebo pour diminuer les symptômes du TDAH chez l'adulte, et ce, dans un environnement de travail simulé. Cette mesure permet de confirmer que la lisdexamfétamine procure des bénéfices sur les plans social et fonctionnel chez l'adulte.

L'essai de Lasser est une analyse *post hoc* dont les données proviennent de deux études cliniques à répartition aléatoire d'une durée de quatre semaines. De la première étude, 239 adultes recevant 50 mg par jour ou 70 mg par jour de lisdexamfétamine ont été sélectionnés. De la deuxième étude, 83 adultes recevant 20 mg par jour ou 40 mg par jour de sels mixtes d'amphétamine ont été sélectionnés. Les sujets présentant un faible score à l'échelle ADHD-RS-IV n'ont pas été retenus pour cette analyse. Les principaux résultats sont :

- le score à l'échelle ADHD-RS-IV s'est amélioré de -9,2 et de -10,4 pour le groupe recevant la lisdexamfétamine aux doses quotidiennes de 50 mg et 70 mg respectivement ($p < 0,001$);
- le score à l'échelle ADHD-RS-IV s'est amélioré de -5,6 et de -8,8 pour le groupe recevant les sels mixtes d'amphétamine aux doses de 20 mg ou 40 mg respectivement ($p < 0,047$);
- le pourcentage de patients ayant des effets indésirables est semblable dans les deux groupes. Les principaux sont la perte d'appétit, la sécheresse de la bouche et l'insomnie.

L'ampleur de l'effet observée dans chacun des groupes est jugée similaire. Le recours à ce type de devis est jugé acceptable dans le contexte du traitement du TDAH. Il s'agit d'un des rares diagnostics psychiatriques pour lesquels on observe peu de variations intra et interpersonnelles lors de l'administration d'un même médicament selon les experts consultés. Le profil d'effets indésirables est similaire dans les deux groupes.

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).

À la lumière de l'ensemble de ces données, l'efficacité et l'innocuité de la lisdexamfétamine sont jugées semblables à celles des sels mixtes d'amphétamine. C'est pourquoi l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de la lisdexamfétamine pour le traitement du TDAH chez l'adulte. Dans le contexte du traitement de cette maladie, l'INESSS juge que les conclusions de cette évaluation chez l'adulte peuvent être extrapolées aux adolescents.

La pharmacocinétique

Plusieurs études de pharmacocinétique sont réévaluées. Les principaux constats retenus sont :

- les caractéristiques du promédicament (Jasinski 2009) font en sorte que la libération du produit actif est limitée en cas de surdosage;
- la variabilité intra et interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques est faible (de l'ordre de 20 %), particulièrement pour les doses inférieures à 150 mg (Ermer 2010);
- la dissolution du contenu des capsules de la lisdexamfétamine dans un liquide n'a pas d'effet sur la cinétique de la lisdexamfétamine et de la dextroamphétamine qui est produite. Il s'agit d'un élément favorable en ce qui concerne la flexibilité posologique chez une population qui pourrait avoir du mal à avaler des capsules ou chez certains groupes de patients avec des difficultés d'observance thérapeutique. La prise de nourriture n'affecte pas la concentration plasmatique de dextroamphétamine (Krishnan 2008);
- la durée d'action de la lisdexamfétamine (environ 14 heures) est plus longue que celle des autres amphétamines à longue action sans pour autant détériorer la qualité du sommeil (Giblin 2010).

La lisdexamfétamine présente certaines caractéristiques pharmacocinétiques favorables quant à la durée d'action, la variabilité interindividuelle, la facilité d'utilisation ou la réduction du potentiel d'abus. La qualité du sommeil ne semble pas affectée par sa plus longue durée d'action. Cependant, les résultats d'efficacité ainsi que les caractéristiques pharmacologiques de la lisdexamfétamine décrits dans ces études n'ont pas fait l'objet d'une comparaison avec ceux d'un autre médicament reconnu pour cette indication.

En conclusion, dans le cadre de cette évaluation, des éléments qui permettent de conclure positivement à la valeur thérapeutique de la lisdexamfétamine ont pu être dégagés. Une comparaison avec un autre médicament reconnu pour cette indication a été jugée nécessaire lors des évaluations antérieures, étant donné la prévalence du TDAH dans la population et la présence de plusieurs psychostimulants sur les listes de médicaments. Ainsi, deux analyses *post hoc*, l'une chez l'enfant et l'autre chez l'adulte, ont permis de démontrer que la lisdexamfétamine possède une efficacité et un profil d'effets indésirables équivalents à ceux d'un comparateur actif, en l'occurrence les sels mixtes d'amphétamine. Dans le contexte du traitement de cette maladie, l'INESSS juge que les conclusions de cette évaluation chez l'adulte peuvent être extrapolées aux adolescents. Ainsi, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de la lisdexamfétamine pour l'ensemble de la population atteinte de TDAH.

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

Le coût mensuel d'un traitement avec la lisdexamfétamine varie de 75 \$ à 108 \$, à raison d'une dose de 20 mg par jour à 60 mg par jour. Ce coût est semblable ou inférieur à celui des stimulants ou non-stimulants à longue action.

Du point de vue pharmacoéconomique, des analyses de comparaison des coûts de traitement, non publiées, sont fournies pour justifier le prix de la lisdexamfétamine autant chez l'enfant,

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).

l'adolescent et l'adulte. Ce type d'analyse est justifié par une hypothèse de résultats cliniques comparables entre la lisdexamfétamine et les autres stimulants à longue action inscrits à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*. Pour les enfants, cette hypothèse est appuyée par une comparaison par [REDACTED]. Les coûts sont obtenus à partir des données [REDACTED].

Comparaison des coûts entre la lisdexamfétamine et les autres stimulants à longue action inscrits à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*

	Enfants		Adolescents		Adultes	
	Dosage ^a	Coût ^a	Dosage ^a	Coût ^a	Dosage ^a	Coût ^a
FABRICANT^b						
Adderall XR ^{MD}						
Biphentin ^{MD}						
Concerta ^{MD}						
Vyvanse ^{MD}						
INESSS						
Adderall XR ^{MD}	20 mg	3,27 \$	24 mg	3,54 \$	27 mg	4,33 \$
Biphentin ^{MD}	29 mg	1,67 \$	41 mg	2,22 \$	50 mg ^c	2,70 \$ ^c
Concerta ^{MD d}	37 mg	3,00 \$	44 mg	3,26 \$	45 mg	3,38 \$
Vyvanse ^{MD e}	38 mg	2,83 \$	46 mg	3,09 \$	49 mg	3,05 \$

- a Dosage et coût quotidiens moyens selon l'utilisation réelle. Les coûts ne tiennent pas compte de la marge bénéficiaire des grossistes ni du coût des services professionnels du pharmacien.
- b [REDACTED]
- c Ce médicament n'est pas remboursé en tant que médicament d'exception chez les adultes. Les données sont tirées des statistiques concernant les adultes qui le reçoivent dans le cadre de la mesure de patients d'exception.
- d Coûts quotidiens qui tiennent compte des parts de marché de la version générique.
- e Dosage estimé par le fabricant, l'INESSS n'ayant pas accès aux données de dosages des patients assurés auprès des assureurs privés. L'estimation à partir des patients recevant le médicament grâce à la mesure de patients d'exception est jugée non représentative de la population générale.

L'INESSS juge le recours à une analyse de comparaison des coûts comme présentée non adéquate. Notons que la similarité d'efficacité est démontrée seulement avec les sels mixtes de dexamphétamine à longue durée d'action déjà inscrits aux listes de médicaments. Par ailleurs, l'hypothèse d'efficacité semblable avec l'ensemble des stimulants à longue action inscrits à la section des médicaments d'exception de la liste est jugée réaliste par les experts consultés. Cependant, cette hypothèse n'est pas appuyée par des données probantes. Ainsi une analyse de minimisation des coûts entre la lisdexamfétamine et les sels mixtes d'amphétamine est réalisée. Les statistiques de facturation à la RAMQ du 1^{er} avril 2010 au 31 mars 2011 ont servi à calculer le coût quotidien moyen de chaque stimulant à partir du dosage quotidien moyen observé et en tenant compte des proportions d'usage de chaque teneur de ces produits. Les dosages obtenus pour chaque catégorie de patients sont plus faibles que ceux présentés par le fabricant.

En conclusion, le coût quotidien moyen de la lisdexamfétamine est plus faible que celui des sels mixtes d'amphétamine, pour toutes les catégories d'âge, pour une efficacité similaire. Sur la

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).

base de ces données, l'INESSS est d'avis que la lisdexamfétamine satisfait 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)

L'enfant

Le TDAH touche environ 4 % à 12 % des enfants d'âge scolaire. L'observance à cet âge constitue un problème. Ces jeunes ne sont pas autonomes ni responsables de la prise de leur médication. En effet, un adulte doit voir à l'administration du médicament. La structure du système scolaire permet difficilement la prise en charge adéquate de l'administration d'un médicament à l'école, d'autant plus qu'il s'agit d'un médicament à usage contrôlé. La prise de cette médication au vu et au su des autres enfants peut être humiliante pour l'enfant concerné.

Les adolescents et les adultes

Les symptômes du TDAH persistent souvent jusqu'à l'adolescence et l'âge adulte dans environ 50 % à 80 % des cas. Le nombre d'accidents de la route est nettement plus élevé chez les personnes atteintes du TDAH (Redelmeier 2010). Il en est de même pour l'abus de substances comme le tabac, les drogues illicites ou l'alcool. Des études sur le comportement rapportent que les adolescents atteints de ce trouble ont davantage d'activités sexuelles à risques. De plus, il est évalué qu'entre 40 % et 50 % des personnes avec un TDAH s'engagent dans des activités illégales (vol, voie de fait, vandalisme ou inconduite). Finalement, les diagnostics de comorbidités (trouble d'anxiété généralisé, problème de dépendance, cyclothymie) augmentent avec l'âge.

Le fabricant présente séparément l'analyse d'impact budgétaire pour les enfants âgés de 6 ans à 12 ans de celui pour les adolescents et les adultes. Dans le premier cas, les hypothèses suivantes sont retenues :

- croissance annuelle moyenne du marché de [REDACTED];
- prise de parts de marché de [REDACTED], respectivement pour les trois premières années suivant le remboursement.

Dans le second cas, les hypothèses sont :

- croissance annuelle moyenne du marché de [REDACTED];
- prise de parts de marché de [REDACTED] chez les adolescents et de [REDACTED] chez les adultes, respectivement pour les trois premières années suivant le remboursement;

Pour les deux groupes, le marché potentiel identifié correspond à [REDACTED]

[REDACTED]. L'appropriation des parts de marché à ces différents produits est estimée [REDACTED]

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).

Impact budgétaire net de l'inscription de Vyvanse^{MD} à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total	
Fabricant ^a	ENFANTS					
	RAMQ					
	Analyse de sensibilité	le + faible				
		le + élevé				
	ADOLESCENTS ET ADULTES					
	RAMQ					
	Analyse de sensibilité	le + faible				
		le + élevé				
INESSS ^b	RAMQ	85 206 \$	323 680 \$	585 544 \$	994 430 \$	
	Analyse de sensibilité	le + faible			282 608 \$	
		le + élevé			2 953 923 \$	

a Scénario qui tient compte de la marge du grossiste et du coût des services professionnels du pharmacien de 8,44 \$

b Scénario qui tient compte de la marge du grossiste et du coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,20 \$

L'INESSS considère que l'impact budgétaire présenté est sous-estimé. De nouvelles prévisions sont réalisées sur la base des données de facturation à la RAMQ qui permettent d'obtenir :

- des posologies moyennes plus faibles pour les comparateurs;
- une croissance plus importante du nombre d'ordonnances des médicaments utilisés pour le traitement du TDAH;
- des proportions différentes d'usage concomitant des médicaments à longue durée action avec les produits à libération immédiate.

De plus, les proportions de parts de marché provenant de chaque comparateur sont légèrement modifiées à la lumière des commentaires des experts consultés. Ainsi, des coûts additionnels de près de 1 M\$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription de Vyvanse^{MD} selon l'indication reconnue retenue.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande d'inscrire Vyvanse^{MD} sur les listes de médicaments, selon l'indication reconnue suivante :

- ◆ pour le traitement des personnes avec un trouble déficitaire de l'attention chez qui l'usage du méthylphénidate à courte action ou de la dexamphétamine n'a pas permis un bon contrôle des symptômes de la maladie;

Avant de conclure à l'inefficacité de ces traitements, le stimulant doit avoir été titré de façon optimale, à moins d'une justification pertinente.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Adler LA, Goodman DW, Kollins SH, et coll.** Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(9):1364-73.
- **Biederman J, Boellner SW, Childress A, et coll.** Lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended-release in children with ADHD : a double-blind, placebo-controlled, crossover analog classroom study. *Biol Psychiatry* 2007 avril; 62(9):970-6.

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).

- **Biederman J, Krishnan SM, Zhang Y, et coll.** Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. *Clin Ther* 2007 mars; 29(3):450-63.
- **Boellner SW, Stark JG, Krishnan SM, et coll.** Pharmacokinetics of lisdexamfetamine dimesylate and its active metabolite, d-amphetamine, with increasing oral doses of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a single-dose, randomized, open-label, crossover study. *Clin Ther* 2010; 32(2):252-64.
- **Ermer J, Homolka R, Martin P, et coll.** Lisdexamfetamine dimesylate: linear dose-proportionality, low intersubject and intrasubject variability, and safety in an open-label single-dose pharmacokinetic study in healthy adult volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50(9):1001-10.
- **Faraone SV, Buitelaar J.** Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19(4):353-64.
- **Findling RL, Ginsberg LD, Jain R, et coll.** Effectiveness, safety, and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open-label, dose-optimization study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19(6):649-62.
- **Giblin JM, Strobel AL.** Effect of lisdexamfetamine dimesylate on sleep in children with ADHD. *J Att Disord* 2010; First published on line on June 23, 2010 as doi: 10.1177/1087054710371195
- **Jasinski DR, Krishnan SM.** Human pharmacology of intravenous lisdexamfetamine dimesylate: abuse liability in adult stimulant abusers. *J Psychopharmacol* 2009; 23(4):410-8.
- **Krishnan SM, Zhang Y.** Relative bioavailability of lisdexamfetamine 70-mg capsules in fasted and fed healthy adult volunteers and in solution: a single-dose, crossover pharmacokinetic study. *J Clin Pharmacol* 2008; 48(3):293-302.
- **Lasser R, Dirks B, Adeyi Ben, et coll.** Comparative Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate and Mixed Amphetamine Salts Extended Release in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Primary Psychiatry* 2010; 17(9):44-54
- **López FA, Scheckner B, Childress AC.** Physician perception of clinical improvement in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a post hoc comparison of lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended release in a crossover analog classroom study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7:267-73.
- **Redelmeier DA, Chan WK et Lu H.** Road trauma in teenage male youth with childhood disruptive behaviour disorders: a population based analysis. *PLoS Med* 2010; 7(11): e1000369.
- **Wigal T, Brams M, Gasior M, et coll.** Randomized double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: novel findings using a simulated adult workplace environment design. *Behav Brain Funct* 2010; 6:34.

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

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).

3.2 RECOMMANDATION DE MODIFICATION DES INDICATIONS RECONNUES POUR DES MÉDICAMENTS D'EXCEPTION DÉJÀ INSCRITS

DOVOBET^{MC} – Psoriasis en plaques

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Dovobet

Dénomination commune : Calcipotriol/bétaméthasone (dipropionate de)

Fabricant : Léo

Forme : Pommade topique

Teneurs : 50 mcg/g – 0,5 mg/g

Modification d'une indication reconnue – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Dovobet^{MC} est une association médicamenteuse de calcipotriol, un dérivé synthétique de la vitamine D, et d'un corticostéroïde topique de puissance élevée. Il est indiqué « pour le traitement local du psoriasis vulgaire », indication pour laquelle il est inscrit à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. Il s'agit d'une réévaluation de l'indication reconnue de Dovobet^{MC} à la suite de l'inscription du calcitriol (Silkis^{MC}) sur les listes de médicaments.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2002, Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique
Février 2007

Février 2009 Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception :
◆ pour le traitement du psoriasis lorsque le calcipotriol est inefficace ou mal toléré;

VALEUR THÉRAPEUTIQUE / JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

La valeur thérapeutique de Dovobet^{MC} a été reconnue lors de la première évaluation du produit. Son efficacité a été jugée supérieure à celle du calcipotriol seul ou à celle de la bétaméthasone seule, deux produits reconnus comme traitement de première intention du psoriasis. De plus, Dovobet^{MC} ne nécessite qu'une application par jour et il est plus facile à tolérer que le calcipotriol seul. Quant à son coût de traitement, il est plus élevé que celui du calcipotriol et de la bétaméthasone appliqués séparément. Il est aussi plus élevé que celui du calcitriol et de la bétaméthasone. Cependant, les bénéfices de Dovobet^{MC} justifient son coût supplémentaire.

Or, lors des travaux de mise à jour des listes de médicaments de juin 2011, un deuxième analogue de la vitamine D, le calcitriol, a été inscrit sur les listes de médicaments. Comme l'efficacité et l'innocuité du calcitriol ont été jugées semblables à celles du calcipotriol, l'INESSS est d'avis de permettre le remboursement de Dovobet^{MC} lorsque le calcitriol est inefficace ou mal toléré tout comme il est permis lorsque le calcipotriol est inefficace ou mal toléré.

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).

Du point de vue pharmacoéconomique, le changement proposé à l'indication reconnue de ce produit n'entraîne pas de modification aux conclusions des analyses réalisées antérieurement.

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)

En ce qui concerne l'impact budgétaire, selon l'INESSS la modification recommandée à l'indication reconnue n'affecte pas les coûts de traitement des médicaments impliqués. Il n'y a pas d'impact financier 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 de modifier l'indication reconnue de Dovobet^{MC} sur les listes de médicaments. L'indication reconnue deviendrait :

- pour le traitement du psoriasis lorsqu'un analogue de la vitamine D est inefficace ou mal toléré;

Note : Des références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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).

ENDOMETRIN^{MC} – Procréation assistée

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Endometrin

Dénomination commune : Progestérone

Fabricant : Ferring

Forme : Comprimé vaginal effervescent

Teneur : 100 mg

Modification d'une indication reconnue – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Les comprimés vaginaux effervescents de progestérone, Endometrin^{MC}, sont indiqués « pour la supplémentation en progestérone chez les femmes qui se soumettent à une fécondation *in vitro* ». La progestérone est utilisée dans les protocoles de traitement de reproduction assistée. Elle permet de soutenir la phase lutéale, notamment en préparant l'endomètre à l'implantation de l'embryon. D'autres formulations de progestérone peuvent également être utilisées par voie intramusculaire ou par voie intravaginale. À la section régulière des listes, on trouve une formulation de progestérone injectable (Progestérone^{MC}), tandis que le gel (Crinone^{MC}) et les comprimés vaginaux effervescents (Endometrin^{MC}) se trouvent à la section des médicaments d'exception.

Il s'agit de la troisième évaluation d'Endometrin^{MC}. Le fabricant soumet une demande de révision de l'indication reconnue afin qu'il soit autorisé dans le cadre d'une activité de procréation assistée, sans autre condition.

BREF HISTORIQUE

Août 2010 Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

Février 2011 Modification d'une indication reconnue – Médicament d'exception :

- ◆ dans le cadre des activités de procréation assistée, chez la femme :
 - qui est allergique au sésame ou à ses dérivés
ou
 - qui a présenté un abcès stérile ou une cellulite à la suite de l'administration de progestérone par voie intramusculaire;

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique d'Endometrin^{MC} a été reconnue pour soutenir la phase lutéale lors d'une fécondation *in vitro* (FIV). Au regard du nombre de grossesses et de naissances vivantes, l'efficacité d'Endometrin^{MC} s'avère non inférieure à celle de Crinone^{MC} (Doody 2009), peu importe sa fréquence d'administration (deux ou trois fois par jour) et est semblable à celle de la progestérone intramusculaire (Mitwally 2009).

Dans le cadre des présents travaux, une recension des écrits scientifiques non publiée s'ajoute aux précédentes publications. Elle inclut des études [REDACTED]

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).

la troisième. Le produit s'approprierait ces parts à [REDACTED].

Impact budgétaire net de la modification de l'indication reconnue d'Endometrin^{MC} à la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Analyse de sensibilité	Le + élevé			[REDACTED]
		Le - élevé			[REDACTED]
INESSS ^b	RAMQ	-26 953 \$	-25 376 \$	-22 088 \$	-74 417 \$

a Estimations ne tenant pas compte de la marge bénéficiaire du grossiste ni du coût des services professionnels du pharmacien

b Estimations tenant compte de la marge bénéficiaire du grossiste et du coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,20 \$

L'INESSS juge certaines hypothèses du fabricant inappropriées. Ainsi, un nouvel impact est réalisé en retenant, notamment, les hypothèses suivantes :

- un nombre plus élevé de cycles de FIV;
- Endometrin^{MC} s'approprierait des parts de marché de Crinone^{MC} et de la progestérone intramusculaire dans des proportions semblables;
- une faible proportion des ordonnances d'Endometrin^{MC} remplaceraient celles d'un médicament non remboursé dans le cadre du régime général d'assurance médicaments.

Ainsi, le budget de la RAMQ pourrait bénéficier d'économies d'environ 74 000 \$ pour les trois années suivant la modification de l'indication reconnue d'Endometrin^{MC}.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande la modification de l'indication reconnue d'Endometrin^{MC}, celle-ci deviendrait :

- ◆ chez la femme dans le cadre d'une activité de procréation assistée;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Doody KJ, Schnell VL, Foulk RA, et coll.** Endometrin for luteal phase support in a randomized, controlled, open-label, prospective in-vitro fertilization trial using a combination of Menopur and Bravelle for controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 2009; 91(4):1012-7.
- **Mitwally MF, Diamond MP, Abuzeid M.** Vaginal micronized progesterone versus intramuscular progesterone for luteal support in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2010; 93(2):554-69.

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).

SENSIPAR^{MC} – Hyperparathyroïdie secondaire

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Sensipar

Dénomination commune : Cinacalcet

Fabricant : Amgen

Forme : Comprimé

Teneurs : 30 mg, 60 mg et 90 mg

Modification d'une indication reconnue – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le cinacalcet agit directement sur les récepteurs du calcium de la glande parathyroïde. Son action permet une réduction de la sécrétion de parathormone (PTH). Il est indiqué notamment « dans le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire chez les patients atteints de néphropathie chronique dialysés », indication pour laquelle il est inscrit à la section des médicaments d'exception des listes. Il s'agit d'une réévaluation réalisée à l'initiative de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), à la suite du retrait des listes de médicaments du doxercalciférol (Hectorol^{MC}).

BREF HISTORIQUE

Février 2005, Avis de refus – Valeur thérapeutique
juin 2005

Juin 2006 Inscription à la section des médicaments d'exception des listes pour le traitement des personnes dialysées ayant une hyperparathyroïdie secondaire grave

Juin 2010 Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception – Avis de refus – Valeur thérapeutique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE / JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

En juin 2006, les effets du cinacalcet sur les événements cardiovasculaires, les parathyroïdectomies et les fractures chez des sujets dialysés ont été reconnus et, par le fait même, sa valeur thérapeutique. Quant au coût de traitement annuel avec le cinacalcet, il s'ajoute au coût du traitement actuel de l'hyperparathyroïdie car le cinacalcet n'enlève pas la nécessité de diminuer d'abord la phosphorémie pour mieux contrôler la PTH. Or, les bénéfices additionnels de Sensipar^{MC} justifient son coût supplémentaire lorsque les autres options thérapeutiques administrées à doses optimales ont échoué.

C'est dans ce contexte que Sensipar^{MC} a été inscrit comme médicament d'exception. Le traitement optimal à base de vitamine D a été défini comme suit : une dose hebdomadaire minimale de 3 mcg de calcitriol ou d'alfacalcidol ou de 30 mcg de doxercalciférol. Or, le doxercalciférol a été retiré des listes de médicaments récemment. Maintenant qu'il est certain que ce produit est entièrement écoulé des inventaires des pharmacies, l'indication reconnue doit être actualisée.

<p>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).</p>
--

Du point de vue pharmacoéconomique, le changement proposé à l'indication reconnue de ce produit n'entraîne pas de modification aux conclusions des analyses réalisées antérieurement.

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)

En ce qui concerne l'impact budgétaire, selon l'INESSS la modification recommandée à l'indication reconnue n'affecte pas les coûts de traitement des médicaments impliqués. Il n'y a pas d'impact financier 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 de modifier comme suit, l'indication reconnue de Sensipar^{MC} sur les listes de médicaments :

- ◆ pour le traitement des personnes dialysées ayant une hyperparathyroïdie secondaire grave avec un taux de parathormone intacte supérieur à 88 pmol/L mesuré à 2 reprises à l'intérieur d'une période de 3 mois, malgré un traitement optimal à base de chélateurs du phosphore et de vitamine D à moins d'une intolérance importante ou d'une contre-indication à ces agents, et ayant soit :
 - une calcémie corrigée $\geq 2,54$ mmol/L ou;
 - une phosphorémie $\geq 1,78$ mmol/L ou;
 - un produit phosphocalcique $\geq 4,5$ mmol²/L² ou;
 - des manifestations ostéoarticulaires symptomatiques.

Le traitement optimal à base de vitamine D se définit comme suit : une dose hebdomadaire minimale de 3 mcg de calcitriol ou d'alfacalcidol. ~~ou de 30 mcg de dextercalciferol~~

Note : Des références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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).

SÉTRONS : ANZEMET, KYTRIL, ZOFRAN ET ZOFRAN ODT – Prévention des nausées et des vomissements liés à la chimiothérapie et à la radiothérapie

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Anzemet
Dénomination commune : Dolasétron
Fabricant : SanofiAven

Marque de commerce : Kytril et autre
Dénomination commune : Granisétron
Fabricant : Roche et autre

Marque de commerce : Zofran et autres, Zofran ODT et autre
Dénomination commune : Ondansétron
Fabricant : GSK et autres

Modification d'une indication reconnue – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le dolasétron, le granisétron et l'ondansétron sont des antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT₃. Leur pouvoir antiémétique s'explique, entre autres, par leur action sur les récepteurs sérotoninergiques situés dans la zone chimioréceptrice réflexogène. Celle-ci joue un rôle clé dans l'émèse induite par la chimiothérapie. Ces médicaments sont indiqués pour la prévention des nausées et des vomissements associés à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Ils sont actuellement inscrits à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. Il s'agit d'une réévaluation de l'indication reconnue des sétrons à la suite de l'inscription du fosaprépitant (Emend IV^{MC}) sur les listes de médicaments.

BREF HISTORIQUE

Janvier 1992	Inscription de Zofran ^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes
Juillet 1996	Inscription de Kytril ^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes
Juillet 1998	Inscription d'Anzemet ^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes
Juillet 1999	Inscription de Zofran ODT ^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes

Une des indications reconnues des sétrons est la suivante :

- ◆ lors d'un traitement :
 - de chimiothérapie pour les personnes chez qui la thérapie antiémétique conventionnelle est inefficace, contre-indiquée ou mal tolérée et qui ne reçoivent pas d'aprépitant,
ou
 - de radiothérapie pour les personnes chez qui la thérapie antiémétique conventionnelle est inefficace, contre-indiquée ou mal tolérée;

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).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE / JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

La valeur thérapeutique des sétrons a été reconnue antérieurement, notamment chez des personnes qui n'ont pas répondu à une thérapie conventionnelle pour la prévention des nausées et des vomissements liés à la chimiothérapie. Il est estimé que l'application de cette indication peut actuellement engendrer un mauvais usage du fosaprépitant. La même situation s'est présentée lors de l'inscription de l'aprépitant. En effet, en présence d'un échec à une thérapie antiémétique incluant l'aprépitant ou le fosaprépitant et une journée de sétrons, rien n'empêche d'ajouter à cette thérapie un traitement de plusieurs jours de sétrons. Cette situation ne concorde pas avec l'indication reconnue de l'aprépitant ou du fosaprépitant, qui permet uniquement l'utilisation de ces derniers en concomitance avec une seule journée de sétrons. Une modification de l'indication reconnue concernant l'utilisation des sétrons en deuxième intention est donc nécessaire.

Du point de vue pharmacoéconomique, le changement proposé à l'indication reconnue de ces produits n'entraîne pas de modification aux conclusions des analyses réalisées antérieurement.

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)

En ce qui concerne l'impact budgétaire, selon l'INESSS la modification recommandée à l'indication reconnue n'affecte pas les coûts de traitement des médicaments impliqués. Il n'y a pas d'impact financier 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 de modifier l'indication reconnue d'Anzemet^{MC}, de Kytril^{MC}, de Zofran^{MC} et de Zofran ODT^{MC} sur les listes de médicaments. L'indication reconnue devient :

Dolasétron (Anzemet^{MC}) :

- ◆ lors de la première journée d'un traitement :
 - de chimiothérapie modérément ou hautement émétisante,
ou
 - de radiothérapie hautement émétisante;
- ◆ lors d'un traitement :
 - de chimiothérapie pour les personnes chez qui la thérapie antiémétique conventionnelle est inefficace, contre-indiquée ou mal tolérée et qui ne reçoivent pas d'aprépitant **ou de fosaprépitant**,
ou
 - de radiothérapie pour les personnes chez qui la thérapie antiémétique conventionnelle est inefficace, contre-indiquée ou mal tolérée;

Granisétron (Kytril^{MC} et autre) et ondansétron (Zofran^{MC} et autres, Zofran ODT^{MC} et autre) :

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).

- ◆ lors de la première journée d'un traitement :
 - de chimiothérapie modérément ou hautement émétisante,
ou
 - de radiothérapie hautement émétisante;
- ◆ chez l'enfant lors de chimiothérapie ou de radiothérapie émétisante
- ◆ lors d'un traitement :
 - de chimiothérapie pour les personnes chez qui la thérapie antiémétique conventionnelle est inefficace, contre-indiquée ou mal tolérée et qui ne reçoivent pas d'aprépitant **ou de fosaprépitant**,
ou
 - de radiothérapie pour les personnes chez qui la thérapie antiémétique conventionnelle est inefficace, contre-indiquée ou mal tolérée;

Note : Des références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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).

4 AVIS DE REFUS

4.1 RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS – VALEUR THÉRAPEUTIQUE

NUCYNTA^{MC} CR – Douleur chronique

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Nucynta CR

Dénomination commune : Tapentadol

Fabricant : Janss. Inc

Forme : Comprimé longue action

Teneurs : 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg et 250 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le tapentadol est un agent opioïde sous forme de comprimés à libération prolongée (Nucynta^{MC} CR) possédant un double mécanisme d'action. Il agit en tant qu'agoniste central du récepteur μ et inhibe le recaptage de la noradrénaline. Nucynta^{MC} CR est indiqué « pour le soulagement de la douleur d'intensité modérée à modérément sévère chez les adultes nécessitant un traitement continu pendant quelques jours ou plus longtemps ». De nombreux opioïdes à libération contrôlée, administrés par voie orale, sont inscrits sur les listes de médicaments. Il s'agit de la première évaluation de ce produit par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, celles d'Afilalo (2010) et de Buynak (2010) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Ce sont des études de courte durée (15 semaines, dont 3 semaines de titration et 12 semaines de maintien) comparant le tapentadol et l'oxycodone à un placebo pour le soulagement de la douleur modérée ou modérément grave. L'étude de Lange (2010) a aussi été considérée.

Deux études multicentriques à répartition aléatoire, en double insu, contrôlées par placebo et par l'oxycodone à libération prolongée (oxycodone-LP) ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du tapentadol chez des sujets souffrant de douleur chronique associée à l'arthrose du genou (Afilalo) et à la lombalgie (Buynak). Le paramètre principal d'efficacité est la variation moyenne de l'intensité de la douleur obtenue à l'aide d'une échelle d'évaluation numérique (NRS) de 11 points consignée quotidiennement par le patient. La comparaison avec le placebo porte sur la mesure obtenue à la suite de la période de maintien de 12 semaines. La majorité des sujets rapportent une douleur modérément grave au moment de l'entrée dans ces études. Les co-analgésiques ne sont pas permis à l'exception de l'acétaminophène à une dose maximale autorisée de 1 000 mg par jour pour une durée d'au plus trois jours consécutifs.

La comparaison indirecte de l'efficacité et de l'innocuité du tapentadol par rapport à l'oxycodone-LP est réalisée dans une analyse regroupée (Lange). Cette dernière ne constitue

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).

pas une méta-analyse puisque la méthodologie propre à ce devis n'a pas été appliquée. Les sujets des deux études précitées ainsi que ceux d'un essai non publié (PAI-3009/KF-12) portant sur la douleur liée à l'arthrose du genou y sont inclus. Cette étude possède le même devis que les deux précédentes. Pour l'ensemble des études, les principaux constats sont les suivants :

- la différence dans le soulagement de la douleur par rapport au placebo sur l'échelle d'évaluation numérique NRS, à la semaine 12, est modeste, variant de -0,7 à -0,8 pour le groupe sous tapentadol et de -0,3 à -0,9 pour ceux recevant l'oxycodone-LP. Le seuil de différence cliniquement reconnu pour cette échelle est de deux points et n'est pas atteint;
- [REDACTED];
- pour le groupe recevant l'oxycodone-LP, le résultat sur le soulagement de la douleur ne se distingue pas de celui du groupe recevant le placebo (Afilalo). Les abandons sont de l'ordre de 65 % dans le groupe recevant l'oxycodone-LP, dont 43 % sont liés aux effets indésirables. Le biais d'attrition est jugé important dans cette étude;
- les doses médianes d'oxycodone-LP sont élevées dans ces études, ce qui peut en partie expliquer les nombreux abandons.

Ainsi, l'ampleur de l'effet analgésique du tapentadol est modeste : il se distingue à peine de l'effet du placebo selon les pointages à l'échelle NRS dans les études d'Afilalo et de Buynak [REDACTED]. Dans ces études, le résultat différentiel entre les deux traitements actifs et le placebo n'atteint pas le seuil de deux points généralement reconnu pour l'échelle NRS. En ce qui concerne les paramètres secondaires d'évaluation de la réduction de l'intensité de la douleur d'au moins 30 % et 50 %, les pourcentages de répondants sous tapentadol traduisent un faible avantage statistiquement significatif comparativement au placebo, soit un écart de 13 % et de 8 %, respectivement (Buynak). Toutefois, la différence quant au pourcentage de répondants ayant une baisse de la douleur d'au moins 30 % n'est pas statistiquement significative dans l'étude d'Afilalo [REDACTED]. Encore ici, l'ampleur du bénéfice clinique sur l'efficacité analgésique est jugée insuffisante. De plus, l'INESSS déplore qu'il n'y ait pas d'étude qui compare dans un devis d'équivalence ou de supériorité le tapentadol à un autre opiacé.

Ainsi, l'ensemble des résultats impliquant le tapentadol démontre que l'effet analgésique se distingue peu de celui du placebo. Les abandons sont très nombreux, ce qui amène une incertitude dans l'interprétation des résultats, notamment sur la comparaison indirecte avec l'oxycodone-LP (Lange). Quant à la validité externe des essais soumis, l'INESSS souligne que l'étude portant sur le soulagement de la lombalgie est davantage représentative que celles sur la douleur liée à l'arthrose du genou, traitée occasionnellement avec des opiacés.

En conclusion, l'ampleur de l'effet du tapentadol sur la diminution de la douleur est modeste sur le plan clinique par rapport au placebo. Par conséquent, l'ensemble des résultats ne permet pas à l'INESSS de reconnaître la valeur thérapeutique du tapentadol.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande de ne pas inscrire Nucynta^{MC} CR sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

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).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, et coll.** Efficacy and safety of tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. Clin Drug Investig 2010; 30(8):489-505.
- **Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, et coll.** Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. Expert Opin Pharmacother 2010; 11(11):1787-804.
- **Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, et coll.** Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. Adv Ther 2010; 27(6):381-99.
- **Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, et coll.** Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain 2001; 94(2):149-58.

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).

PRECEDEX^{MC} – Sédation en lien avec une intervention chirurgicale

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Precedex

Dénomination commune : Dexmédétomidine

Fabricant : Hospira

Forme : Solution injectable intraveineuse

Teneur : 100 mcg/ml

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La dexmédétomidine est un agent relativement sélectif ayant une affinité pour les récepteurs alpha-2-adrénergiques qui lui confère des propriétés sédative et anxiolytique. Elle est indiquée « pour la sédation postopératoire de patients initialement intubés et sous ventilation mécanique pendant un traitement qui leur est administré à l'unité des soins intensifs », ainsi que « pour la sédation de patients non intubés, avant et/ou pendant une intervention chirurgicale ou d'autres types d'interventions, dans le cadre des deux situations suivantes :

- anesthésie locale avec sédation, avec blocage nerveux et/ou infiltration locale adéquats;
- intubation fibroscopique à l'état de veille avec traitement topique approprié des voies respiratoires supérieures à l'aide d'une préparation de lidocaïne à administrer localement ».

Les agents sédatifs injectables qui sont utilisés et qui sont inscrits à la *Liste de médicaments – Établissements* comprennent des benzodiazépines ainsi que le propofol. À ceux-ci s'ajoutent parfois des opiacés pour le contrôle de la douleur ainsi que des antipsychotiques. Il s'agit de la première évaluation de Precedex^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), en vue d'une inscription à la *Liste de médicaments – Établissements*.

De nombreuses publications analysant l'usage de la dexmédétomidine pour la sédation procédurale sont disponibles. L'INESSS n'a pas procédé à l'étude de cette indication dans le cadre de cette évaluation.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Deux études sont retenues afin de statuer sur cette indication (Herr 2003, Martin 2003). Les sujets à l'étude ont subi une chirurgie majeure nécessitant une ventilation mécanique. Ces études ont évalué l'utilisation de la dexmédétomidine comme agent sédatif aux soins intensifs en période postopératoire immédiate. L'objectif principal de ces études est d'évaluer l'efficacité de la sédation avec la dexmédétomidine chez des adultes ventilés mécaniquement. Elle y est utilisée pour un minimum de 6 heures suivant l'extubation et pour un maximum de 24 heures.

L'étude de Martin compte 401 sujets assignés à recevoir une perfusion de dexmédétomidine ou une perfusion de placebo. Le paramètre principal d'évaluation est la quantité de propofol nécessaire pour maintenir un niveau de sédation adéquat pendant la ventilation mécanique. L'étude inclut une population postchirurgicale diverse. La sédation est mesurée à l'aide de l'échelle de Ramsay tandis que la douleur est évaluée sans l'utilisation d'une échelle validée. Les principaux résultats de l'étude de Martin sont les suivants :

<p>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).</p>
--

- les sujets sous dexmédétomidine nécessitent moins de propofol que ceux sous placebo ($p < 0,001$);
- la dose moyenne de morphine préextubation est de 4,09 mg pour les sujets recevant la dexmédétomidine contre 8,46 mg pour ceux recevant le placebo. Cette différence s'est maintenue en postextubation;
- aucune différence significative dans le temps nécessaire à l'extubation n'est observée.

L'étude de Herr est à devis ouvert et compte 295 sujets. Elle se déroule auprès de patients ayant subi une chirurgie cardiaque (pontage aorto-coronarien) et vise à comparer le niveau de sédation associé à la dexmédétomidine à celui du propofol. Dans cette étude, les niveaux de sédation observés sont similaires dans les deux groupes. Comme dans l'étude précédente, aucune différence statistiquement significative dans le temps nécessaire à l'extubation n'est détectée.

Les résultats des études de Martin et de Herr, bien qu'intéressants, sont difficiles à interpréter. En effet, elles comportent plusieurs biais méthodologiques. L'étude de Martin utilise un devis ouvert dans lequel l'utilisation du propofol n'est pas encadrée par un protocole et varie selon les sites. Il semble y avoir une différence marquée dans certains centres en ce qui concerne la façon dont le propofol est employé. Les effets indésirables ne sont pas définis de façon précise. De plus, il n'y a pas mention des agents ou des doses utilisés durant la période opératoire qui auraient pu avoir une répercussion sur la douleur ou sur la sédation à la sortie de la salle d'opération.

En conclusion, les études disponibles sont de qualité méthodologique insatisfaisante. La dexmédétomidine n'offre pas d'avantage par rapport au propofol. Le temps à l'extubation et les différents paramètres respiratoires ne sont pas meilleurs avec la dexmédétomidine. Ainsi, la valeur thérapeutique de la dexmédétomidine pour la sédation en lien avec une intervention chirurgicale n'est pas démontrée à la satisfaction de l'INESSS.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande de ne pas inscrire Precedex^{MC} sur la *Liste de médicaments – Établissements*, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour la sédation en lien avec une intervention chirurgicale.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Herr DL, Sum-Ping ST, England M.** ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17(5):576-84.
- **Martin E, Ramsay G, Mantz J, et coll.** The role of the $\alpha 2$ -adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2003; 18(1):29-41.

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

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).

TARGIN^{MC} – Douleur et constipation

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Targin

Dénomination commune : Oxycodone/naloxone

Fabricant : Purdue

Forme : Comprimé longue action

Teneurs : 10 mg - 5 mg, 20 mg - 10 mg et 40 mg - 20 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Targin^{MC} est le premier agent combinant un opioïde et la naloxone par voie orale. L'oxycodone est indiquée « pour le soulagement des douleurs modérées à intenses chez les adultes qui nécessitent une analgésie opioïde continue pendant plusieurs jours », tandis que la naloxone est indiquée « pour le soulagement de la constipation causée par les opioïdes ». Lorsque la naloxone est administrée par voie orale, elle agit principalement sur les récepteurs périphériques de la paroi intestinale, limitant les effets indésirables de la constipation causée par l'opioïde. Les comprimés d'oxycodone à longue action sont déjà inscrits sur les listes de médicaments. La naloxone injectable est inscrite sur la *Liste de médicaments - Établissements*. Il s'agit de la première évaluation de Targin^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, celles de Vondrackova (2008), de Simpson (2008) et de Löwenstein (2009) ont été retenues pour l'appréciation de la valeur thérapeutique. Une étude non publiée s'ajoute à l'évaluation.

L'étude de Vondrackova est un essai clinique contrôlé mené chez des sujets souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses modérées ou graves nécessitant une thérapie opiacée continue pendant 12 semaines. Elle vise principalement à comparer l'efficacité analgésique de l'association oxycodone/naloxone à celle du placebo et à celle de l'oxycodone à libération prolongée (oxycodone LP) sans naloxone. Cette comparaison est faite en mesurant le délai entre la prise initiale du médicament et la récurrence de la douleur selon une échelle analogique et la prise totale des entredoses d'analgésiques. Les principaux résultats sont les suivants :

- le délai avant l'apparition des douleurs est prolongé chez les sujets recevant l'association oxycodone/naloxone par rapport à ceux recevant le placebo, pour un rapport des risques instantanés (RRI, *hazard ratio*) de 0,58 (IC95 % : 0,46 à 0,74);
- le délai avant l'apparition des douleurs n'est pas différent chez les personnes recevant l'association oxycodone/naloxone et chez celles recevant l'oxycodone LP seule, pour un RRI de 1,06 (IC95 % : 0,81 à 1,39).

Il s'agit d'une étude d'une bonne qualité méthodologique. Ses résultats confirment que l'analgésie n'est pas modifiée par l'ajout de la naloxone lors du soulagement des douleurs chroniques non cancéreuses.

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).

Les deux autres essais (Simpson et Löwenstein) visent principalement à évaluer l'amélioration de la constipation chez des sujets traités avec l'association oxycodone/naloxone en comparaison à des sujets prenant l'oxycodone LP sans naloxone. Chacun de ces essais s'est déroulé sur une période de 12 semaines auprès de personnes présentant une douleur chronique non cancéreuse modérée ou grave nécessitant une thérapie opiacée continue et souffrant de constipation associée aux opioïdes. L'oxycodone LP est administrée à des doses quotidiennes situées entre 20 mg et 50 mg (Simpson) et entre 60 mg et 80 mg (Löwenstein). L'objectif principal consiste en l'amélioration du score BFI (*Bowel Function Index*) à la quatrième semaine. Il s'agit d'une appréciation de la part du patient, à l'aide d'une échelle analogique numérique allant de 0 à 100, de 3 aspects liés à la constipation au cours des 7 derniers jours. Un changement du score BFI de plus de 12 points est considéré comme cliniquement significatif. Les principaux résultats sont les suivants :

- selon les résultats d'une analyse d'un modèle mixte par mesures répétées, la différence dans les scores moyens du BFI s'est révélée statistiquement significative en faveur de l'association oxycodone/naloxone comparativement à l'oxycodone LP seule pendant les quatre premières semaines (Simpson : -15,2; IC95 % : -18,2 à -12,2; Löwenstein : -14,9; IC95 % : -17,9 à -11,9; $p < 0,0001$ dans les deux essais) et s'est maintenue à 12 semaines;
- l'association oxycodone/naloxone améliore de façon cliniquement significative le score BFI moyen comparativement à la valeur de base. Les résultats des deux études montrent à la quatrième semaine une réduction du score moyen d'environ 27 points dans le groupe recevant l'association oxycodone/naloxone alors qu'elle est d'environ 10 points dans le groupe recevant l'oxycodone LP seule et s'est maintenue à 12 semaines;
- les sujets du groupe oxycodone/naloxone ont eu recours au traitement laxatif avec bisacodyl en prenant en moyenne [REDACTED] de 5 mg au cours des quatre premières semaines contre [REDACTED] dans le groupe oxycodone LP seule;
- l'association oxycodone/naloxone procure une analgésie équivalente à celle de l'oxycodone LP selon l'échelle d'intensité de la douleur *Pain Intensity Scale* et selon le nombre d'entredoses d'analgésiques administrées;
- mis à part la constipation, les effets indésirables de l'association oxycodone/naloxone sont semblables à ceux observés avec l'oxycodone LP seule; l'association avec la naloxone orale n'est pas associée à des signes de sevrage.

Il s'agit d'études de courte durée ayant des failles méthodologiques, dont un pourcentage élevé d'abandons. Le devis de recherche utilisé et les sujets sélectionnés limitent la portée des résultats. De fait, ces derniers sont principalement atteints d'ostéoarthrose ou de douleur neuropathique. Avant l'entrée dans les études, ils présentent un score BFI moyen de plus de 61, ce qui indique une fonction intestinale altérée. Dans l'essai de Löwenstein, les sujets inclus doivent présenter moins de trois selles spontanées et complètes par semaine. Dans la publication de Simpson, ce critère n'est pas précisé, mais les sujets ont en moyenne une selle spontanée et complète par semaine. L'usage préalable de laxatifs n'est pas explicité, mais il doit avoir cessé avant la répartition aléatoire. Seul le bisacodyl par voie orale est permis au besoin pour gérer la constipation (absence de selles après 48 heures); ces conditions diffèrent des situations cliniques réelles. Il aurait été souhaitable de considérer le bénéfice de l'association oxycodone/naloxone sur la constipation en comparaison avec un traitement préventif habituellement administré avec la prise d'opioïdes.

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).

Un essai clinique non publié a été analysé concernant l'usage de l'association oxycodone/naloxone [REDACTED] chez les personnes souffrant d'une douleur [REDACTED]. Cet essai se déroule [REDACTED].

[REDACTED]. Comme pour les études précédentes, il est jugé que le devis de cet essai et sa courte durée ne permettent pas de déterminer la valeur thérapeutique de l'association oxycodone/naloxone chez cette population. De plus, les résultats sont jugés non cliniquement significatifs.

Somme toute, le traitement avec l'association oxycodone/naloxone est bien toléré à des doses allant jusqu'à 80 mg par jour de l'opioïde. Jusqu'à cette dose, aucune réaction de sevrage n'a été observée. Cependant, le risque à des doses plus élevées ne peut être écarté. Il est jugé que le traitement préventif de la constipation dans les essais est non optimal et ne reflète pas les pratiques cliniques. Ainsi, le choix du bisacodyl oral seul et son administration au besoin seulement ne sont pas en accord avec les recommandations actuelles pour une gestion optimale de la constipation liée aux opioïdes. L'INESSS aurait souhaité connaître le bénéfice véritable de l'ajout de la naloxone à l'oxycodone LP sur la constipation en comparaison avec un traitement préventif habituellement administré avec la prise d'opioïdes. Il aurait souhaité également des données à plus long terme chez les personnes présentant une douleur chronique ainsi que chez celles ayant une douleur liée au cancer.

En conclusion, l'association oxycodone/naloxone permet une analgésie comparable à celle de l'oxycodone LP seule. Cependant le bénéfice d'ajouter la naloxone à l'oxycodone LP sur la constipation n'est pas démontré à la satisfaction de l'INESSS. Par conséquent, considérant l'effet modeste sur l'amélioration de la constipation, la faiblesse méthodologique des études, particulièrement en ce qui a trait au pourcentage d'abandons élevé, au choix des comparateurs et à la faible validité externe due au traitement inadéquat contre la constipation, l'INESSS juge que les données sont insuffisantes pour reconnaître la valeur thérapeutique de Targin^{MC}.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande de ne pas inscrire Targin^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

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

- **Löwenstein O, Leyendecker P, Hopp M, et coll.** Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10(4):531-43.
- **Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, et coll.** Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(12):3503-12.
- **Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, et coll.** Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain* 2008; 9(12):1144-54.

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).

4.2 RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS – ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

AFINITOR^{MC} – Néphrocarcinome métastatique (ou carcinome rénal)

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Afinitor

Dénomination commune : Évérolimus

Fabricant : Novartis

Forme : Comprimé

Teneur : 10 mg

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

Dans le cadre de l'évaluation de ce dossier, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a consulté le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de la Direction québécoise du cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux, sur certaines hypothèses cliniques nécessaires à l'analyse des aspects pharmacoéconomiques.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'évérolimus est un inhibiteur de la mTOR (cible mammalienne de la rapamycine). Il cible spécifiquement un complexe de transduction du signal dans une voie connue pour être dérégulée dans bon nombre de cancers chez l'humain, dont le cancer rénal. L'évérolimus est indiqué « pour le traitement du carcinome métastatique rénal à cellules claires après échec du traitement initial par les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), soit le sunitinib ou le sorafenib ».

La présente évaluation découle de l'opportunité que l'INESSS a offerte au fabricant de soumettre une demande de révision à la suite du refus d'ajouter Afinitor^{MC} aux listes. Ce dossier satisfaisait aux critères d'une évaluation prioritaire.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2010 Avis de refus – Valeur thérapeutique

Février 2011, Maintien à l'étude

Juin 2011

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation précédente, le bénéfice de l'évérolimus sur la survie sans progression a été reconnu à la suite de l'analyse de l'étude de Motzer (2008 et 2010). Les principaux résultats de cette étude comptant 416 sujets atteints de néphrocarcinome métastatique sont les suivants :

- la survie sans progression, selon l'évaluation par un comité indépendant, s'avère de 4,9 mois dans le groupe traité avec l'évérolimus contre 1,9 mois dans le groupe recevant le placebo, pour un rapport des risques instantanés (RRI, *hazard ratio*) de 0,33 (IC95 % : 0,25 à 0,43);

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).

- une stabilisation de la maladie est rapportée chez 66,8 % des patients du groupe évérolimus contre 32 % des patients du groupe placebo;
- une diminution de 10 % du statut de performance de Karnofsky est obtenue après une durée médiane de 5,78 mois dans le groupe recevant l'évérolimus contre 3,84 mois dans le groupe recevant le placebo, pour un RRI de 0,66 (IC95 % : 0,49 à 0,90);
- la durée médiane de traitement est de 141 jours avec l'évérolimus et de 60 jours avec le placebo.

Par ailleurs, l'effet sur la survie globale n'est pas significatif. En outre, il est entaché par le nombre important de sujets du groupe placebo qui ont reçu l'évérolimus lors de la progression de leur maladie (*crossover*). Enfin, le gain de survie sans progression ne semble pas être accompagné d'une réponse partielle ou complète, d'une réduction des symptômes cliniques ou d'une amélioration de la qualité de vie. Ainsi, la valeur thérapeutique de l'évérolimus pour le traitement de deuxième intention du néphrocarcinome métastatique à cellules claires après l'échec du traitement avec le sunitinib ou le sorafenib n'a pas été reconnue.

Dans le cadre des travaux actuels, l'ensemble des données a été revu ainsi qu'une sous-analyse de l'étude de Motzer qui est présentée sous forme d'affiche (Calvo 2010). Également, une étude rétrospective portant sur la relation entre la survie sans progression et la survie globale dans le contexte du cancer du rein métastatique (Heng 2011) a été considérée.

Évérolimus après un échec à un ITK-VEGF

Une sous-analyse présente des données de l'étude de Motzer en fonction d'une stratification planifiée selon le nombre de traitements préalables que les 416 sujets ont reçus avant d'être répartis aléatoirement à l'évérolimus ou au placebo (Calvo). Il appert que la majorité des sujets, soit 74 % (n = 317), ont reçu un seul traitement préalable avec un ITK-VEGF (sorafenib ou sunitinib). Les 99 autres sujets ont reçu deux traitements ou plus avant la répartition aléatoire dans l'étude. Les résultats de la sous-analyse, selon le nombre de traitements reçus au préalable, sont les suivants :

- la survie sans progression médiane, pour les sujets n'ayant reçu qu'un traitement préalable, est de 5,4 mois (IC95 % : 4,30 à 5,82) pour les sujets recevant l'évérolimus en comparaison à 1,9 mois (IC95 % : 1,84 à 2,14) pour ceux recevant le placebo, pour un RRI de 0,31 (IC95 % : 0,23 à 0,42);
- la survie sans progression médiane, pour les sujets ayant reçu deux traitements ou plus au préalable, est de 3,8 mois (IC95 % : 3,25 à 5,13) pour les sujets recevant l'évérolimus, en comparaison à 1,9 mois (IC95 % : 1,77 à 3,06) pour ceux du groupe placebo, pour un RRI de 0,37 (IC95 % : 0,22 à 0,63).

Ainsi, l'analyse de Calvo permet de préciser le bénéfice attribuable à l'évérolimus chez les personnes ayant reçu un seul traitement antérieur pour le cancer du rein, sur la survie sans progression. Cette clientèle correspond davantage à la population québécoise, pour laquelle un seul traitement VEGFr-TKI (sunitinib) est inscrit sur les listes de médicaments. Or, pour cette catégorie de personnes, l'ampleur du gain en survie sans progression est de 3,5 mois alors qu'il est de 1,9 mois chez celles ayant reçu deux traitements ou plus.

Corrélation entre la survie sans progression et la survie globale

Une étude rétrospective multicentrique (Heng) évaluant la relation entre la survie sans progression et la survie globale dans le contexte du cancer du rein métastatique a été évaluée. Un total de

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).

1 158 patients ayant reçu du sunitinib, du sorafenib, du bevacizumab ou du temsirolimus entre 2005 et 2009 pour le traitement d'un cancer rénal métastatique ont été inclus. Les analyses statistiques reposent sur le modèle de Fleischer. Elles montrent une corrélation statistiquement significative entre la survie sans progression et la survie globale ($R^2 = 0,66$ [IC95 % : 0,61 à 0,71]). La corrélation estimée porte sur des populations possiblement hétérogènes quant aux traitements précédents et à la gravité de la maladie. De l'avis des experts consultés, il est approprié de considérer qu'un gain d'un mois de survie sans progression est associé à un gain d'un mois de survie globale dans le contexte de l'adénocarcinome rénal à cellules claires métastatique.

Registre post-commercialisation AfiniTRAC^{MC}

Un registre post-commercialisation mis en place par Novartis [REDACTED]

[REDACTED]. De l'avis de l'INESSS, ce registre revêt un caractère purement descriptif et ne fournit pas un niveau de preuve adéquat.

Conclusion

Le bénéfice de survie sans progression observé provient d'une seule étude clinique, jugée de bonne qualité, dont l'évaluation des résultats est confirmée par un comité indépendant. L'ampleur du gain de 3 mois dans l'étude de Motzer est accompagnée d'éléments cliniques intéressants. Il s'agit de la stabilisation de la maladie, qui est rapportée chez 66,8 % des sujets ayant reçu l'évérolimus. De plus, le temps pour atteindre une diminution de 10 % du statut de performance de Karnofsky est plus long pour l'évérolimus par rapport au placebo. L'indice de Karnofsky n'est pas une échelle de qualité de vie, mais la diminution de 10 % du statut de performance de Karnofsky pour les sujets recevant l'évérolimus dans l'étude de Motzer tend à confirmer que l'évérolimus est associé à un maintien de l'état fonctionnel tant que la progression de la maladie n'est pas observée. Ainsi, en présence de carcinome métastatique rénal, dans le contexte d'une étude contre placebo, où les résultats de survie globale sont entachés par un *crossover* important, la survie sans progression est un paramètre d'évaluation jugé acceptable.

Bien que l'effet du traitement sur la survie globale ne puisse être démontré, le gain de survie sans progression est accompagné d'éléments cliniques permettant de juger d'un bénéfice attribuable à l'évérolimus. En conséquence, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de l'évérolimus pour le traitement du cancer du rein métastatique, après au moins un traitement préalable avec un agent VEGFr-TKI.

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

Le coût d'un traitement de 30 jours avec Afinitor^{MC} à la dose de 10 mg est de [REDACTED].

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée évalue le ratio coût-utilité différentiel entre l'évérolimus et le placebo, tous deux en ajout aux meilleurs soins de soutien, chez les patients atteints de néphrocarcinome métastatique à cellules claires après l'échec du traitement initial par les inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur du VEGF, soit le sunitinib ou le sorafenib. Cette étude se base sur :

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).

- un modèle [REDACTED];
- un horizon temporel de 6 ans;
- des données d'efficacité provenant de l'étude de Motzer et extrapolées de 30 mois afin de permettre la simulation;
- les mêmes valeurs d'utilité que celles utilisées dans une étude similaire portant sur le sorafenib en seconde intention et publiées par le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE);
- une perspective sociétale incluant les coûts directs (le coût des médicaments, le coût des meilleurs soins de soutien, le coût de traitement après l'interruption de l'évérolimus ou du placebo, le coût des tests de laboratoire et de l'imagerie médicale, le coût des services médicaux ainsi que le coût de traitement des effets indésirables) ainsi que les coûts indirects associés à la perte de productivité occasionnée par la morbidité et par la mortalité prématurée.

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).

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'évérolimus par rapport au placebo, tous deux en ajout aux meilleurs soins de soutien, pour le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique après un échec avec le sorafenib ou le sunitinib

	Année de vie différentielle moyenne par patient	QALY différentiel moyen par patient	Coût différentiel total moyen par patient (perspective d'un ministère de la santé)	Coût différentiel total moyen par patient (perspective sociétale)
Fabricant (population totale)				
Évérolimus c. placebo				
Ratio coût-efficacité – perspective MSSS				
Ratio coût-utilité – perspective MSSS				
Ratio coût-efficacité – perspective sociétale				
Ratio coût-utilité – perspective sociétale				
Analyses de sensibilité				
Univariées				
Probabilistes				
INESSS (sous-population n'ayant eu qu'un seul traitement antérieur)				
Ratio coût-efficacité – perspective MSSS				
Ratio coût-utilité – perspective MSSS				
Analyses de sensibilité				
Probabilistes	La probabilité est de 0 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY et de 45 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY			
Ratio coût-efficacité – perspective sociétale ^a				
Ratio coût-utilité – perspective sociétale ^a				

a Perspective sociétale excluant [redacted] ainsi que selon l'hypothèse qu'une minorité de patients pourraient encourir des coûts en perte de productivité compte tenu du contexte de la maladie et de la population cible

L'INESSS s'est interrogé sur des éléments clés du modèle pharmacoéconomique qui peuvent affecter la validité ou l'interprétation des résultats :

- la durée de traitement moyenne avec l'évérolimus;
- les données de survie générées par le modèle;
- les coûts imputés au fardeau de la mortalité prématurée dans la perspective sociétale.

Premièrement, la durée moyenne de traitement avec l'évérolimus, [redacted]

[redacted]

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).

Ce facteur est une source d'incertitude importante compte tenu du coût élevé du traitement avec l'évérolimus.

Deuxièmement, les données de survie de l'étude de Motzer ont dû être extrapolées de 30 mois aux fins de la simulation. Il en découle un gain de survie globale de ■■■ mois attribuable à l'évérolimus. Rappelons que dans l'étude clinique aucune différence significative n'a été observée sur ce paramètre. Cela est toutefois biaisé par le fait que 80 % des sujets du groupe placebo ont reçu l'évérolimus à la suite de la progression. Donc, le gain de survie globale généré par la modélisation ne semble pas conservateur en comparaison avec le gain de 3 mois de survie sans progression observé dans l'étude de Motzer (2010), qui lui n'est pas affecté par le biais énoncé précédemment. Selon les experts, une hypothèse raisonnable et conservatrice, appuyée par les résultats sur la corrélation entre la survie globale et la survie sans progression de l'étude de Heng, serait de considérer un gain de survie globale de 3 mois.

Enfin, les coûts considérés dans la perspective d'un ministère de la santé sont jugés pertinents. Cependant, l'incertitude est élevée en lien avec l'estimation des coûts associés à la perspective sociétale. Particulièrement, selon les experts consultés, la majorité des personnes à ce stade de la maladie n'encourront pas de coûts en perte de productivité. Aussi, les coûts associés au fardeau de la mortalité prématurée sont remis en question et représentent une surestimation des coûts indirects dans le groupe placebo.

Donc, dans la perspective d'un ministère de la santé, selon l'analyse en intention de traitement, le ratio coût-utilité est estimé à plus de ■■■ \$/QALY gagné. Cette analyse est toutefois défavorable à l'évérolimus, puisqu'elle ne tient pas compte de l'importante proportion de personnes qui ont reçu le traitement à la suite de la progression. Dans ce contexte, des analyses statistiques basées sur les méthodes *inverse probability of censoring weights* (IPCW) (Wiederkerher 2009) et *rank-preserving structural failure time* (RPSFT) (Korhonen 2010) permettent d'estimer la survie globale. Ces analyses, quoique de nature exploratoire et d'une portée limitée, ont été considérées afin de mieux quantifier l'incertitude. Ainsi, des analyses de sensibilité basées sur les intervalles de confiance des résultats de ces études ont été demandées au fabricant. Il en résulte, selon les valeurs de survie considérées ainsi que les autres hypothèses du fabricant, que le ratio coût-utilité différentiel de l'évérolimus varie de ■■■ \$/QALY gagné (pour un gain de ■■■ mois de survie globale) à ■■■ \$/QALY (pour un gain de ■■■ mois de survie globale). Dans un des scénarios pessimistes, ■■■. Cette situation improbable dénote tout de même une source d'incertitude statistique importante. Tous ces ratios sont estimés sur la base d'une durée moyenne de traitement simulée avec l'évérolimus variant entre ■■■ mois.

Sur cette base et compte tenu de l'incertitude, l'INESSS est d'avis que l'évérolimus ne représente pas une option de traitement coût-efficace. Toutefois, afin de cibler une population pour laquelle le médicament pourrait s'avérer plus efficace, une analyse de sensibilité basée sur les résultats de l'étude de Calvo a aussi été demandée au fabricant. En effet, la sous-population n'ayant reçu qu'un seul traitement antérieur semble bénéficier davantage d'un traitement par l'évérolimus puisque dans ce cas le gain en survie sans progression est plus élevé (3,6 mois en comparaison avec 1,9 mois pour ceux ayant reçu deux traitements antérieurs ou plus). D'ailleurs, cette situation est plus représentative de la situation au Québec où un seul inhibiteur des récepteurs du VEGF est inscrit, soit le sunitinib en première intention

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).

de traitement. Donc, dans la perspective d'un ministère de la santé, le ratio coût-utilité estimé pour cette sous-population est de ■■■ \$/QALY gagné ou de ■■■ \$/QALY gagné selon la durée de traitement considérée avec l'évérolimus, de ■■■ mois ou de ■■■ mois respectivement. Dans ce cas, l'analyse souffre des limites de l'analyse *a posteriori* de Calvo et repose toujours sur un gain incertain de survie globale modélisé de ■■■ mois, jugé surestimé. Il est d'ailleurs surprenant de constater un gain en survie globale semblable à celui observé dans le scénario de base ■■■■ alors que le bénéfice en survie sans progression semblait favorable chez la sous-population n'ayant reçu qu'un seul traitement antérieur. Un modèle plus conservateur qui présenterait un différentiel de survie globale qui se rapprocherait de celui en survie sans progression mènerait à un ratio coût-utilité de l'évérolimus qui serait encore plus élevé. Cette analyse ne permet donc pas de reconnaître l'évérolimus comme une option de traitement efficiente chez cette sous-population.

En résumé, selon les scénarios considérés, et lorsqu'on tient compte de l'incertitude pharmacoéconomique, le ratio coût-utilité différentiel de l'évérolimus est jugé trop élevé. Ainsi, l'INESSS est d'avis que l'évérolimus 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)

Comme il s'agit d'un traitement administré par voie orale, il n'y aurait pas d'augmentation de la charge de travail des cliniques d'oncologie.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande de ne pas inscrire Afinitor^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Calvo E, Hutson TE, Oudard S, et coll.** Phase 3 RECORD-1 study of everolimus in metastatic renal cell carcinoma : subgroup analysis of patients with 1 versus 2 prior vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies. Presented at the 35th Congress of the European Society for medical Oncology (ESMO); 8-12 october 2010; Milan, Italy.
- **Heng DY, Xie W, Bjarnason GA, et coll.** Progression-free survival as a predictor of overall survival in metastatic renal cell carcinoma treated with contemporary targeted therapy. *Cancer* 2011; 117(12):2637-42.
- **Korhonen P, Malangone E, Sherman S, et coll.** Overall survival of metastatic renal cell carcinoma patients corrected for crossover using inverse probability of censoring weights and rank-preserving structural failure time models: two analyses from the RECORD-1 trial. Affiche ASCO 2010.
- **Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et coll.** Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449-56.
- **Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et coll.** Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010; 116(18):4256-65.
- **Wiederkehr D, Howe CJ, Casciano R, et coll.** Overall survival among metastatic renal cell carcinoma patients corrected for crossover using inverse probability of censoring weights: Analyses from the RECORD-1 phase 3 trial. Affiche ECCO et ESMO 2009.

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).

ALIMTA^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Alimta

Dénomination commune : Pemetrexed

Fabricant : Lilly

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneurs : 100 mg et 500 mg

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

Dans le cadre de l'évaluation de ce dossier, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a consulté le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de la Direction québécoise du cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux, sur certaines hypothèses cliniques nécessaires à l'analyse des aspects pharmacoéconomiques.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le pemetrexed est un antinéoplasique de la classe des antagonistes des folates. Il est actuellement inscrit sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du mésothéliome pleural malin. Le pemetrexed est également indiqué, à certaines conditions, pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) en première et en deuxième intention. La présente évaluation porte sur l'indication suivante : « en monothérapie pour le traitement d'entretien des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde au stade local avancé ou métastatique qui présentent une bonne capacité fonctionnelle sans évolution de la maladie immédiatement après 4 cycles d'une chimiothérapie de première intention avec un doublet à base de platine, sans pemetrexed ». Actuellement aucun protocole de chimiothérapie n'est administré en traitement d'entretien pour le CPNPC. Il s'agit de la première évaluation du pemetrexed pour cette indication par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Février 2011, Maintien à l'étude

Juin 2011

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'apprécier la valeur thérapeutique, l'étude de Ciuleanu (2009) a été analysée. Des données non publiées sur la qualité de vie s'ajoutent à l'évaluation.

L'étude de Ciuleanu est un essai à répartition aléatoire et contrôlé réalisé à double insu chez 663 personnes atteintes d'un CPNPC au stade avancé ou métastatique, traitées antérieurement avec quatre cycles d'une chimiothérapie à base de platine, sans pemetrexed. Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du pemetrexed en traitement d'entretien comparativement à celles du placebo. Les principaux résultats sont les suivants :

- la survie sans progression est de 4,3 mois chez les sujets recevant le pemetrexed comparativement à 2,6 mois chez ceux recevant un placebo, pour un rapport des risques instantanés (RRI, *hazard ratio*) de 0,50 (IC95 % : 0,42 à 0,61);

<p>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).</p>
--

- la survie globale est de 13,4 mois chez les sujets recevant le pemetrexed comparativement à 10,6 mois chez ceux recevant un placebo, pour un RRI de 0,79 (IC95 % : 0,65 à 0,95);
- les effets indésirables de grade 3 ou 4 sont plus fréquents dans le groupe recevant le pemetrexed que dans celui recevant un placebo (16 % contre 4 %, $p < 0,0001$). Il s'agit principalement de fatigue et de neutropénie.

Une sous-analyse des résultats selon le type histologique a été réalisée :

- concernant la survie sans progression, une prolongation de 1,9 mois est constatée chez les personnes atteintes d'un CPNPC de type non épidermoïde, pour un RRI de 0,44 (IC95 % : 0,36 à 0,55), comparativement à 0,2 mois pour les personnes atteintes d'un CPNPC de type épidermoïde, pour un RRI de 0,69 (IC95 % : 0,49 à 0,98);
- concernant la survie globale, une prolongation de 5,2 mois est constatée chez les personnes atteintes d'un CPNPC de type non épidermoïde, pour un RRI de 0,70 (IC95 % : 0,56 à 0,88), comparativement à aucune prolongation pour les personnes atteintes d'un CPNPC de type épidermoïde, pour un RRI de 1,07 (IC95 % : 0,77 à 1,50).

Des données de qualité de vie sont également issues de l'étude de Ciuleanu [REDACTED]

En conclusion, l'étude principale est de bonne qualité méthodologique. Les résultats obtenus sur la population totale de l'étude sont en faveur du pemetrexed. Ceux de la sous-analyse rapportent un effet thérapeutique différent selon le type histologique du cancer. En effet, le pemetrexed prolonge davantage la survie sans progression chez les sujets ayant un CPNPC de type non épidermoïde. Quant à la survie globale, le pemetrexed entraîne une prolongation uniquement chez les sujets ayant un CPNPC de type non épidermoïde. Ce gain est de 5 mois. Il est jugé significatif dans un contexte où les personnes, sans traitement, seraient rapidement en situation de récurrence. Il est possible que les données de survie globale soient surestimées, car l'étude principale ne permet pas de déterminer quelle part du gain en survie observé est attribuable au pemetrexed et quelle part est attribuable aux différentes chimiothérapies qui ont été administrées à la suite de la progression. Toutefois, l'ampleur du bénéfice constaté sur ce paramètre permet à l'INESSS de reconnaître que le pemetrexed en monothérapie satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement d'entretien des patients atteints d'un CPNPC de type non épidermoïde au stade local avancé ou métastatique.

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

Le pemetrexed s'administre par perfusion intraveineuse à raison de 500 mg/m² de surface corporelle le premier jour de chaque cycle de 21 jours, en traitement d'entretien. Chez un adulte de surface corporelle moyenne, le coût du pemetrexed par cycle de traitement est de [REDACTED].

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été considérée. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du pemetrexed comparativement au placebo, tous deux en ajout aux meilleurs soins de soutien, pour le traitement d'entretien des patients atteints d'un CPNPC de type non épidermoïde au stade local avancé ou métastatique. Cette étude :

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).

- se base sur un modèle élaboré à partir des résultats d'efficacité de l'étude de Ciuleanu, notamment sur les données de survie [REDACTED]. L'évolution de la maladie y est simulée [REDACTED];
- porte sur un horizon temporel de six ans représentant un horizon à vie;
- s'appuie sur les données d'efficacité de l'étude de Ciuleanu;
- [REDACTED];
- est réalisée selon les perspectives sociétales et d'un ministère de la santé. Les coûts considérés sont ceux des chimiothérapies, de leur préparation et de leur administration, des prémédications, des meilleurs soins de soutien, des soins palliatifs, du traitement des effets indésirables, ainsi que d'autres coûts directs et indirects comme ceux associés à la perte de productivité. Parmi les coûts indirects, il a été considéré que la valeur d'une vie est estimée à 252 957 \$ (Boucher 2010). Sur la base du gain en survie de près de cinq mois, des coûts indirects de 100 875 \$ ont été ajoutés au groupe placebo, ce qui représente le fardeau de la mortalité prématurée en l'absence de traitement.

Les principaux résultats de l'étude ainsi que ceux estimés par l'INESSS selon les scénarios retenus sont présentés au tableau suivant.

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).

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du pemetrexed comparativement au placebo tous deux en ajout aux meilleurs soins de soutien pour le traitement d'entretien des patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde au stade local avancé ou métastatique

	Année de vie différentielle moyenne par patient	QALY différentiel moyen par patient	Coût différentiel total moyen par patient ^a (perspective MSSS)	Coût différentiel total moyen par patient (perspective sociétale)
Fabricant				
Pemetrexed c. placebo				
Ratio coût-efficacité – perspective MSSS				
Analyses de sensibilité				
Univariées				
Probabilistes				
Ratio coût-utilité – perspective MSSS				
Analyses de sensibilité	nd			
Ratio coût-efficacité – perspective sociétale				
Ratio coût-utilité – perspective sociétale				
INESSS				
Pemetrexed c. placebo	0,3	0,18	18 393 \$	24 739 \$ ^c
Ratio coût-efficacité – perspective MSSS	61 644 \$/année de vie gagnée			
Ratio coût-utilité – perspective MSSS	102 058 \$/QALY gagné			
Analyses de sensibilité				
Univariées	De 94 816 \$/QALY gagné à 102 952 \$/QALY gagné			
Ratio coût-efficacité – perspective sociétale	82 912 \$/année de vie gagnée ^c			
Ratio coût-utilité – perspective sociétale	137 270 \$/QALY gagné ^c			

a Selon la perspective d'un ministère de la santé sur un horizon temporel de 6 ans

b Selon la perspective sociétale incluant les coûts associés au fardeau de la mortalité prématurée en l'absence de traitement sur un horizon temporel de 6 ans

c Selon la perspective sociétale excluant les coûts associés au fardeau de la mortalité prématurée en l'absence de traitement sur un horizon temporel de 6 ans

nd Non disponible

L'INESSS s'est interrogé sur des éléments clés du modèle soumis qui peuvent affecter la validité ou l'interprétation des résultats :

- les données de survie générées par le modèle;
- l'intervalle de temps entre les évaluations radiologiques;
- le nombre de cycles de chimiothérapie administrés en première intention;
- l'absence d'une analyse coût-utilité (c'est-à-dire qui inclurait les données de qualité de vie) dans le rapport soumis originalement;

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).

sont surestimés, d'autant plus que [REDACTED] est déjà considéré dans l'estimation du ratio coût-utilité.

En conclusion, le ratio coût-utilité estimé par le fabricant est jugé trop élevé pour satisfaire aux critères économique et pharmacoéconomique. De surcroît, l'incertitude entourant le ratio, notamment celle en lien avec le gain en survie attribuable au pemetrexed chez cette population, doit être prise en compte. Selon un scénario jugé conservateur pour ce paramètre et lorsque les autres hypothèses retenues sont appliquées, le ratio coût-utilité estimé pourrait atteindre jusqu'à 102 000 \$/QALY gagné et 137 000 \$/QALY gagné pour les perspectives d'un ministère de la santé et sociétale respectivement. Ainsi, l'INESSS est d'avis que le pemetrexed, dans cette indication, 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, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Les conséquences d'ajouter une indication reconnue pour le traitement d'entretien au pemetrexed sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé sont partiellement prises en considération dans l'analyse des aspects économique et pharmacoéconomique. Le traitement d'entretien du cancer du poumon par le pemetrexed génère des conséquences qui ne peuvent être entièrement traduites par ces critères.

Actuellement, un certain nombre de personnes reçoivent jusqu'à six cycles d'une chimiothérapie à haute toxicité en première intention de traitement. Celles-ci ne recevraient que quatre cycles de chimiothérapie si elles étaient admissibles au traitement d'entretien avec le pemetrexed. Cette chimiothérapie est non seulement mieux tolérée, mais elle ne requiert que quinze minutes de perfusion, ce qui réduit l'utilisation des ressources matérielles et humaines des cliniques d'hémo-oncologie. Cependant, l'INESSS est d'avis que, dans le cas présent, ces éléments ont un poids insuffisant pour contrebalancer un ratio coût-utilité aussi élevé.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande de ne pas ajouter une indication reconnue à Alimta^{MC} pour le traitement d'entretien du CPNPC sur la *Liste de médicaments – Établissements*, car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ciuleanu T, Brodowicz T, Belani C, et coll.** Maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC for non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374:1432-40.
- **Boucher P, Bearegard H.** Le coût économique du cancer au Québec en 2008. Coalition Priorité Cancer au Québec. 2010

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).

GILENYA^{MC} – Sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Gilenya

Dénomination commune : Fingolimod

Fabricant : Novartis

Forme : Capsule

Teneur : 0,5 mg

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le fingolimod est un modulateur des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate présents notamment à la surface des lymphocytes auto-agressifs. Il inhibe leur sortie des ganglions lymphatiques et, par ricochet, leur infiltration dans le système nerveux central. Il est indiqué « en monothérapie pour le traitement des patients atteints de la forme rémittente de la sclérose en plaques (SEP) afin de réduire la fréquence des poussées cliniques et de ralentir la progression de l'incapacité physique. L'emploi du fingolimod est généralement recommandé chez les patients qui n'ont pas bien répondu à un ou à plusieurs traitements contre la SEP ou qui y sont intolérants ». Actuellement, d'autres immunomodulateurs pour traiter cette maladie figurent sur les listes de médicaments : l'interféron bêta-1a par voie sous-cutanée (Rebif^{MC}) ou intramusculaire (Avonex^{MC}), l'interféron bêta-1b (Betaseron^{MC} et Extavia^{MC}), le glatiramère (Copaxone^{MC}) et le natalizumab (Tysabri^{MC}). Le fingolimod constitue le premier médicament par voie orale à être commercialisé au Canada pour le traitement de la SEP et qui, de surcroît, possède un mécanisme d'action différent des autres molécules précitées. Il s'agit de la première évaluation de ce produit par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études FREEDOMS (Kappos 2010) et TRANSFORMS (Cohen 2010) sont celles qui ont été retenues pour apprécier la valeur thérapeutique du fingolimod. À cela s'ajoute une comparaison mixte non publiée. Les études en question consistent en deux essais à double insu durant lesquels des doses quotidiennes de 0,5 mg et de 1,25 mg de fingolimod sont administrées à des personnes atteintes de SEP de forme rémittente. Celles-ci doivent avoir subi au moins deux poussées cliniques au cours des deux dernières années qui précèdent la répartition aléatoire, ou au moins une au cours de l'année précédente. De plus, leur score d'atteinte fonctionnelle à l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) varie de 0 à 5,5.

Évaluation de l'efficacité

L'étude de Kappos est un essai contrôlé avec placebo d'une durée de deux ans. Environ 40 % des sujets inclus ont déjà eu recours à un ou plusieurs immunomodulateurs, les interférons bêta étant les plus fréquents. Les principaux résultats obtenus avec la dose de fingolimod approuvée par Santé Canada (0,5 mg) et le placebo sont présentés dans le tableau ci-dessous.

<p>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).</p>
--

Principaux résultats de l'étude FREEDOMS (Kappos 2010)

Paramètres d'évaluation	Fingolimod 0,5 mg	Placebo	Valeur p de la différence	RRI ^a (IC95 %) Valeur p
Taux annualisé ^b de poussées (objectif principal)	0,18	0,40	p < 0,001	nd
Pourcentage ^c de patients sans progression ^d de l'incapacité maintenue pendant 3 mois (IC95 %)	82,3 (78,6 à 86,1)	75,9 (71,7 à 80,2)	p = 0,03	0,70 (0,52 à 0,96) p = 0,02
Pourcentage ^c de patients sans progression ^d de l'incapacité maintenue pendant 6 mois (IC95 %)	87,5 (84,3 à 90,7)	81,0 (77,1 à 84,9)	p = 0,01	0,63 (0,44 à 0,90) p = 0,01
Nombre moyen de nouvelles lésions rehaussées au gadolinium à l'imagerie médicale à 24 mois	0,2	1,1	p < 0,001	nd
Nombre moyen de lésions hyperintenses en T ₂ , nouvelles ou agrandies, à l'imagerie médicale à 24 mois	2,5	9,8	p < 0,001	nd

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*)

b Nombre total de poussées par personne-année

c Pourcentage estimé selon la méthode Kaplan Meier

d La progression est définie par une hausse du score EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) d'un point ou de 0,5 point si le score de base est 5,5

nd Non disponible

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Le choix des paramètres d'efficacité est pertinent. Les résultats démontrent l'efficacité du fingolimod sur l'activité inflammatoire de la maladie, car il réduit la fréquence des poussées et le nombre total des lésions à l'imagerie médicale. Cependant, il freine modestement la progression de l'incapacité physique par rapport au placebo (6 %).

L'étude TRANSFORMS est un essai à répartition aléatoire d'une durée de 12 mois, contrôlé avec l'interféron bêta-1a administré à raison de 30 µg intramusculaire (Avonex^{MC}) une fois par semaine. Environ 45 % des participants ont déjà été traités avec un immunomodulateur, principalement un interféron bêta. Les principaux résultats obtenus avec le fingolimod, à la dose de 0,5 mg, et Avonex^{MC} sont présentés dans le tableau ci-dessous.

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).

Principaux résultats de l'étude TRANSFORMS (Cohen 2010)

Paramètres d'évaluation	Fingolimod 0,5 mg	Avonex ^{MC}	Valeur p
Taux annualisé ^a de poussées (objectif principal)	0,16	0,33	p < 0,001
Pourcentage ^b de patients sans nouvelle poussée à 12 mois (IC95 %)	82,6 (79,0 à 86,3)	69,3 (64,8 à 73,8)	p < 0,001
Pourcentage ^b de patients sans progression ^c de l'incapacité (IC95 %)	94,1 (91,9 à 96,3)	92,1 (89,4 à 94,7)	p = 0,25
Nombre moyen de nouvelles lésions rehaussées au gadolinium à l'imagerie médicale à 12 mois	0,23	0,51	p < 0,001
Nombre moyen de lésions hyperintenses en T ₂ , nouvelles ou agrandies, à l'imagerie médicale à 12 mois	1,7	2,6	p = 0,004

a Nombre total de poussées par personne-année

b Pourcentage estimé selon la méthode Kaplan Meier

c La progression est définie par une hausse du score EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) d'un point ou de 0,5 point si le score de base est 5,5.

Peu de conclusions peuvent être tirées de cet essai sur la place du fingolimod dans l'arsenal thérapeutique offert pour la SEP de forme rémittente, et ce, pour différentes raisons :

- une différence sur la progression de l'incapacité physique entre deux traitements actifs contre la SEP est difficile à détecter lors d'un essai d'une durée de 12 mois;
- environ 45 % des sujets avaient suivi un traitement avec un immunomodulateur, avec la possibilité de le faire jusqu'à la répartition aléatoire.

On peut donc suspecter une réponse sous optimale dans le groupe recevant Avonex^{MC}, car la moyenne des poussées au cours de la dernière année s'élève à 1,5, ce qui peut ainsi favoriser le fingolimod. Compte tenu de ce qui précède, l'efficacité du fingolimod comme traitement de deuxième intention à la suite d'un échec thérapeutique à un immunomodulateur n'est pas clairement démontrée.

Nonobstant ce qui précède, l'INESSS reconnaît que le fingolimod est plus efficace qu'Avonex^{MC} pour diminuer la fréquence des poussées et le nombre de lésions visibles à l'imagerie médicale. Toutefois, il ne s'est pas démarqué de son comparateur pour ce qui est de l'accumulation des déficits fonctionnels, chez une population qui a peu progressé pendant les 12 mois de l'étude.

Évaluation de l'innocuité

Le pourcentage de sujets ayant cessé le fingolimod en raison d'effets indésirables se compare à celui des groupes ayant reçu le placebo ou Avonex^{MC}. Toutefois, le profil de ces effets varie entre les groupes. De fait, on observe la survenue précoce de bradycardie et d'œdème maculaire réversibles avec le fingolimod, qui nécessitent une surveillance accrue pour leur détection.

En outre, le fingolimod a causé une élévation des enzymes hépatiques et de la tension artérielle, de même qu'une réduction de 73 % du décompte des lymphocytes pouvant persister jusqu'à deux mois après l'arrêt du traitement. Enfin, une augmentation du risque d'infections virales, particulièrement herpétiques, et davantage de néoplasies ont été rapportées avec ce nouveau médicament.

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).

Comparaison de l'efficacité et de l'innocuité du fingolimod à celles des autres immunomodulateurs

Une comparaison mixte non publiée est analysée. Elle porte sur différents traitements approuvés pour la forme rémittente de la SEP sur la base de [REDACTED]

[REDACTED]. Les conclusions sont les suivantes :

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

Considérant ces lacunes, l'INESSS est d'avis que les conclusions tirées de cette étude sont hypothétiques et qu'elles ne permettent pas de conférer avec certitude des bénéfices supplémentaires au fingolimod par rapport à d'autres immunomodulateurs, surtout pas sur la progression de l'incapacité physique.

À la lumière des études examinées, l'INESSS estime que le fingolimod est plus efficace qu'un placebo et qu'Avonex^{MC} pour contrôler l'activité inflammatoire de la SEP de forme rémittente, car il réduit le nombre de poussées et le nombre de lésions détectées à l'imagerie médicale, chez les patients avec un score à l'EDSS inférieur ou égal à 5,5. De plus, le fingolimod ralentit faiblement la progression de l'incapacité par rapport au placebo. En conséquence, l'INESSS estime que le fingolimod possède une valeur thérapeutique, bien qu'elle soit modestement incrémentale.

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

Le coût annuel de traitement avec le fingolimod est de 31 087 \$ et se compare à celui du natalizumab. Par contre, il est supérieur au coût de traitement avec du glatiramère et des interférons bêta, qui varie entre 15 768 \$ et 22 118 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude non publiée évalue le ratio coût-utilité différentiel entre le fingolimod et Avonex^{MC} chez une population atteinte de SEP de forme rémittente. [REDACTED]

[REDACTED]

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).

[REDACTED]

Voici les principales caractéristiques de cette étude :

- [REDACTED];
- les données d'efficacité du fingolimod proviennent [REDACTED];
- [REDACTED];
- une perspective sociétale a été choisie. Elle inclut notamment le coût des éléments suivants : administration des médicaments, visites médicales, hospitalisations, soins à domicile, réaménagement du domicile, temps de l'aidant naturel et invalidités de courte ou longue durée.

Le modèle incorpore des avantages en faveur du fingolimod comparativement à Avonex^{MC}

[REDACTED] dont les conclusions n'ont pas été reconnues par l'INESSS. Au surplus, l'étude de Cohen ne révèle aucune différence entre le fingolimod et Avonex^{MC} sur la progression de l'incapacité. Le ratio qui en découle est bas, donc favorable au fingolimod. [REDACTED]

Ratio coût-utilité différentiel entre le fingolimod et Avonex^{MC} chez les personnes atteintes de sclérose en plaques de forme rémittente [REDACTED]

Stratégie	Coût différentiel total moyen par patient	QALY différentiel moyen par patient
Fabricant		
Fingolimod par rapport à Avonex ^{MC}	█	█
Ratio coût-utilité	[REDACTED]	[REDACTED]
Analyses de sensibilité	[REDACTED]	[REDACTED]
Courbe d'acceptabilité	[REDACTED]	[REDACTED]
INESSS		
Ratio coût-utilité	[REDACTED]	[REDACTED]

Selon l'INESSS, le modèle développé représente adéquatement l'évolution de la maladie.

[REDACTED]

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).



Le ratio coût-utilité présenté par le fabricant apparaît nettement sous-estimé. En effet, sur la base de l'appréciation faite par l'INESSS de la valeur thérapeutique du fingolimod, seulement l'avantage attribué au fingolimod sur la réduction du taux de poussées annualisé a été reconnu par rapport à Avonex^{MC}. Il en résulte que le ratio atteint une valeur qui n'est pas jugée acceptable. Ainsi, le fingolimod 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)

Le fingolimod constitue le premier médicament offert sous forme orale pour le traitement de la SEP de forme rémittente. Cette voie d'administration a le mérite d'être moins contraignante pour les patients à plusieurs égards : plus d'autonomie pour la prise du médicament, aucun enseignement requis pour la technique d'administration, moins de déplacements pour recevoir l'injection intramusculaire et sollicitation moindre des aidants naturels ou des ressources professionnelles du système de la santé, le cas échéant.

En ce moment, il serait hasardeux de prétendre que l'arrivée de ce nouveau médicament amènerait une meilleure adhésion au traitement, particulièrement lorsque le fardeau de la maladie s'accroît avec le temps. Cette adéquation reste à démontrer.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande de ne pas inscrire Gilenya^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et coll.** Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Eng J Med 2010; 362(5):402-15. (Étude TRANSFORMS)
- **Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et coll.** A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010; 362(5):387-401. (Étude FREEDOMS)

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

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).

JAMP-VITAMINE B12 250 MCG^{MC} – Supplément de vitamine B12

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Jamp-Vitamine B12 250 mcg

Dénomination commune : Cyanocobalamine

Fabricant : Jamp

Forme : Comprimé

Teneur : 250 mcg

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La cyanocobalamine est une vitamine hydrosoluble essentielle au fonctionnement de l'organisme. Elle est principalement utilisée pour le traitement de l'anémie pernicieuse. Cette pathologie est caractérisée par une carence en cyanocobalamine, déficit qui est causé par un manque de sécrétion du facteur intrinsèque permettant de l'absorber adéquatement. Pour combler la malabsorption de cette vitamine, le traitement usuel consiste à supplémer le patient en cyanocobalamine. La cyanocobalamine est actuellement inscrite aux listes de médicaments sous forme injectable, à des teneurs de 0,1 mg/ml et de 1 mg/ml. Il s'agit de la première évaluation de Jamp-Vitamine B12 250 mcg^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées pour apprécier la valeur thérapeutique de la cyanocobalamine sous forme orale, les études de Bolaman (2003) et de Kuzminski (1998) ainsi qu'une revue de la collaboration Cochrane (Vidal-Alaball 2005) sont celles qui ont été retenues.

Les études de Bolaman et de Kuzminski, à répartition aléatoire, sont respectivement réalisées chez 60 personnes et 38 personnes atteintes d'une déficience en cyanocobalamine (concentration sérique inférieure à 160 pg/ml). Elles ont pour objectif de comparer l'efficacité de la cyanocobalamine administrée par voie orale à celle administrée par voie intra-musculaire. Au terme du traitement, les résultats montrent une efficacité similaire entre les deux voies d'administration afin de rétablir les fonctions hématologiques et neurologiques des sujets atteints d'une déficience en cyanocobalamine. Ces études sont de qualité méthodologique adéquate, elles permettent de conclure que la cyanocobalamine administrée par voie orale est efficace.

Bien qu'il soit difficile de se positionner quant au régime posologique à préconiser, une revue de la collaboration Cochrane permet de confirmer que de hautes doses (1 000 mcg et 2 000 mcg) de cyanocobalamine par voie orale sont aussi efficaces que l'administration intra-musculaire pour rétablir les paramètres hématologiques et neurologiques (Vidal-Alaball). Ainsi, l'INESSS considère que la cyanocobalamine par voie orale satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le coût annuel de traitement avec Jamp-Vitamine B12 250 mcg^{MC} est de 197 \$ pour une dose orale quotidienne de 1 000 mcg. Ce dernier est supérieur à celui de la forme injectable

<p>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).</p>
--

administrée mensuellement à la dose de 1 000 mcg (variant de 114 \$ à 135 \$). Il est également supérieur à celui du traitement oral avec Jamp-Vitamine B 12 L.A.^{MC} (136 \$), à une posologie quotidienne de 1 200 mcg; ce produit fait l'objet d'une recommandation d'inscription aux listes dans le présent avis. Tous les coûts incluent les services professionnels du pharmacien.

Du point de vue pharmacoéconomique, selon une hypothèse d'équivalence d'efficacité des formes orale et injectable, le fabricant a fourni une analyse non publiée de minimisation des coûts. Cette dernière montre que le coût d'acquisition du traitement mensuel avec Jamp-Vitamine B12 250 mcg^{MC}, [REDACTED] à celui de la dose [REDACTED].

Les conclusions du fabricant ne sont pas retenues puisque la posologie et le coût moyen d'acquisition du produit en injection sont jugés inadéquats. De plus, selon l'INESSS, la comparaison doit être réalisée contre la vitamine B12 L.A.^{MC}, à raison d'un comprimé quotidien de 1 200 mcg. Sur la base d'une efficacité comparable entre les traitement oraux de 1 000 mcg et de 1 200 mcg, il ressort de l'analyse de minimisation des coûts que le coût d'acquisition est supérieur avec Jamp-Vitamine B12 250 mcg^{MC}. Ainsi, l'INESSS est d'avis que Jamp-Vitamine B12 250 mcg^{MC} 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)

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 de ne pas inscrire Jamp-Vitamine B12 250 mcg^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, et coll.** Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. Clin Ther 2003; 25(12):3124-34.
- **Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, et coll.** Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. Blood 1998; 92(4):1191-8.
- **Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, et coll.** Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. Cochrane Database Syst Rev 2005; (3):CD004655.

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).

MOVIPREP^{MC} – Lavement du côlon en préparation d'une colonoscopie

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Moviprep

Dénomination commune : Polyéthylène glycol/sodium (sulfate de)/sodium (chlorure de)/potassium (chlorure de)/vitamine C

Fabricant : MedFutures

Forme : Poudre orale

Teneur : 200 g – 15 g – 5,382 g – 2,03 g – 21,2 g/boîte

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Moviprep^{MC} est une combinaison de polyéthylène glycol (PEG) et d'électrolytes à laquelle est ajoutée de la vitamine C. Il est indiqué « pour le lavement du côlon en préparation d'une colonoscopie chez l'adulte ». Le produit, présenté sous forme de deux sachets de poudre à reconstituer dans deux litres d'eau, peut être administré en une seule fois la veille de l'examen ou en deux fois, soit la veille et le matin de l'examen. Il existe actuellement sur la *Liste de médicaments – Établissements* deux solutions utilisées pour cette indication : le PEG en association avec des électrolytes sous différentes présentations et formats et la combinaison de picosulfate de sodium et de citrate de magnésium (PicoSalax^{MC} et Purg-Odan^{MC}). Il s'agit de la première demande d'évaluation de Moviprep^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études d'Eil (2008), de Marmo (2010) et de Worthington (2008) sont retenues pour l'appréciation de la valeur thérapeutique de Moviprep^{MC} pour la vidange intestinale avant une colonoscopie. Ces études comparent Moviprep^{MC} à différentes préparations usuelles pour cette indication.

L'étude d'Eil compare Moviprep^{MC} à une solution de 4 litres de PEG administrée en deux doses chez 359 patients subissant une colonoscopie. Dans cette étude contrôlée et à répartition aléatoire, les traitements sont administrés en deux doses. La marge de non-infériorité est définie par une limite inférieure de l'intervalle de confiance de la différence dans les pourcentages de succès qui ne doit pas dépasser -15 %. La qualité de la préparation du côlon est évaluée par le colonoscopiste en simple aveugle selon l'échelle de Harefield (échelle selon laquelle chaque segment du côlon est noté de 0 à 4, puis un grade de A à D est ensuite octroyé à la globalité du lavement pour la totalité du côlon, les grades A et B étant considérés comme des succès). Un succès est rapporté chez 88,9 % des sujets recevant Moviprep^{MC} comparativement à 94,8 % des sujets recevant la solution de 4 litres de PEG avec électrolytes (donc -5,9 % avec une limite inférieure de -12 %).

L'étude de Marmo, conduite en simple aveugle chez 895 patients subissant une colonoscopie et répartis aléatoirement en quatre groupes, a pour objectif principal de comparer l'efficacité de Moviprep^{MC} à celle de la solution de 4 litres de PEG administrée en une ou deux doses. La qualité de la préparation du côlon est évaluée selon l'échelle inversée d'Ottawa (échelle de

<p>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).</p>
--

pointage de chacun des segments du côlon entre 1 et 4 où 3 et 4 sont considérés comme des succès). Les principaux résultats sont les suivants :

- le pourcentage de succès est semblable dans les deux groupes : 77 % avec Moviprep^{MC} et 73,4 % avec son comparateur lorsqu'ils sont administrés en doses fractionnées ($p = 0,217$);
- le pourcentage de succès est semblable dans les deux groupes : 41,7 % avec Moviprep^{MC} et 44,3 % avec son comparateur lorsqu'ils sont administrés en une seule fois ($p = 0,431$).

Ainsi, l'efficacité de Moviprep^{MC} est semblable à celle de la solution de 4 litres de PEG avec électrolytes, peu importe la fréquence d'administration.

L'étude contrôlée et à répartition aléatoire de Worthington compare Moviprep^{MC} à une solution de picosulfate de sodium et de citrate de magnésium chez 65 personnes subissant une colonoscopie. La qualité de la préparation du côlon est évaluée par le colonoscopiste en simple aveugle selon l'échelle de Harefield. Le succès de la préparation de l'intestin est obtenu chez 84,4 % des sujets recevant Moviprep^{MC} et chez 72,7 % ($p = 0,367$) des sujets du groupe contrôle. Ainsi, l'efficacité de Moviprep^{MC} est semblable à celle de la solution de picosulfate de sodium et de citrate de magnésium.

Les études examinées révèlent que les participants préfèrent le goût et le plus faible volume à ingérer de Moviprep^{MC} à ceux des solutions de 4 litres de PEG avec électrolytes. Par contre, le goût de la solution de picosulfate de sodium et de citrate de magnésium est préféré à celui de Moviprep^{MC}.

En conclusion, l'INESSS est d'avis que Moviprep^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le prix de Moviprep^{MC} est de ■■■ par lavement. Il est supérieur à celui des produits actuellement inscrits sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour le lavement du côlon en préparation d'une colonoscopie, qui varie de 8 \$ à 20 \$ environ.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant soumet deux analyses non publiées pour justifier le prix de Moviprep^{MC}. La première étude compare Moviprep^{MC} à la solution de picosulfate de sodium et de citrate de magnésium et la deuxième le compare à la solution de 4 litres de PEG avec électrolytes. Les deux analyses présentent les caractéristiques suivantes :

- l'horizon temporel correspond au temps requis pour une colonoscopie et sa reprise advenant un échec du lavement;
- les données d'efficacité proviennent des études de Worthington et d'EII pour la comparaison avec la solution de picosulfate de sodium et la solution de 4 litres de PEG avec électrolytes, respectivement. Les pourcentages d'échec des lavements intestinaux sont utilisés;
- une perspective d'un ministère de la santé, prenant en considération les coûts de la médication et de la colonoscopie, a été choisie.

Les résultats obtenus ne sont pas des ratios coût-efficacité différentiels, mais tout simplement la différence de coût pour le traitement de ■■■ avec Moviprep^{MC} ou avec son comparateur. Ainsi, l'utilisation de Moviprep^{MC} générerait ■■■ lorsque comparée à celle de la solution de picosulfate de sodium et de citrate de magnésium.

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).

Cependant, lorsqu'elle est comparée à l'utilisation de la solution de 4 litres de PEG avec électrolytes, [REDACTED] seraient générés. Ces différences de coûts découleraient de [REDACTED].

Selon les études cliniques, il n'y a pas de différence statistiquement significative quant aux pourcentages de succès de lavement du côlon entre Moviprep^{MC} et ses comparateurs. [REDACTED].

De plus, dans la réalité clinique, un échec du lavement du côlon, tel qu'il est défini par l'échelle de Harefield, ne résulte pas nécessairement en une reprise de la colonoscopie. Ainsi, les coûts engendrés par ces échecs sont surestimés. En somme, les conclusions des analyses pharmacoéconomiques du fabricant ne peuvent être retenues.

Dans ce cas, une étude de minimisation des coûts est privilégiée. Sur la base d'une efficacité jugée similaire, cette analyse permet de conclure que le coût d'un lavement avec Moviprep^{MC} excède de [REDACTED] celui de ses comparateurs. En conséquence, l'INESSS est d'avis que Moviprep^{MC} 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)

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 de ne pas inscrire Moviprep^{MC} sur la *Liste de médicaments – Établissements*, car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Eil C, Fischbach W, Bronish HJ, et coll.** Randomized trial of low-volume PEG solution versus standard PEG + electrolytes for bowel cleansing before colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(4):883-93.
- **Marmo R, Rotondano G, Riccio G, et coll.** Effective bowel cleansing before colonoscopy : a randomized study of split-dosage versus non-split dosage regimens of high-volume versus low-volume polyethylene glycol solutions. *Gastrointest Endosc* 2010; 72(2):313-20
- **Worthington J, Thyssen M, Chapman G, et coll.** A randomised controlled trial of a new 2 litre polyethylene glycol solution versus sodium picosulphate + magnesium citrate solution for bowel cleansing prior to colonoscopy. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(2):481-8.

Note : Des références 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).

PMS-QUETIAPINE^{MC} – Schizophrénie et trouble bipolaire

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : pms-Quetiapine

Dénomination commune : Quétiapine

Fabricant : Phmscience

Forme : Comprimé

Teneur : 50 mg

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La quétiapine est un agent antipsychotique indiqué « pour la gestion des manifestations de la schizophrénie et en monothérapie pour la gestion aiguë des épisodes maniaques associés au désordre bipolaire ». Les comprimés de quétiapine à libération immédiate sont inscrits aux listes de médicaments en teneurs de 25 mg, de 100 mg, de 150 mg, de 200 mg et de 300 mg. Il s'agit de la première évaluation de pms-Quetiapine^{MC} en comprimés à libération immédiate de 50 mg par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Avril 1998 InSCRIPTION de la quétiapine aux listes de médicaments

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de la quétiapine a été reconnue antérieurement. Toutefois, aucun comprimé à libération immédiate de 50 mg de quétiapine n'est inscrit aux listes de médicaments. Santé Canada juge que la bioéquivalence entre pms-Quetiapine^{MC} et le produit de référence a été démontrée conformément aux standards établis.

L'administration de quétiapine se faisant deux fois par jour, un comprimé de 50 mg pourrait réduire le nombre de comprimés à prendre. Selon les statistiques de facturation à la RAMQ pour la période du 1^{er} avril 2010 au 31 mars 2011, 9 % des utilisateurs de quétiapine ont reçu 4 comprimés de 25 mg par jour. Cela justifie la pertinence des comprimés de 50 mg.

En conclusion, l'INESSS est d'avis que le comprimé de 50 mg de pms-Quetiapine^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le prix d'un comprimé de 50 mg de pms-Quetiapine^{MC} est de 0,34 \$, ce qui est supérieur à celui de deux comprimés de 25 mg des versions génériques, qui est de 0,30 \$. Pour une efficacité semblable à celle de deux comprimés de quétiapine 25 mg et à un coût de traitement supérieur de 13,3 % à celui de son comparateur, la teneur de 50 mg de quétiapine ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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)

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 de ne pas inscrire le comprimé de 50 mg de pms-Quetiapine^{MC} sur les listes de médicaments.

Note : Des références non publiées ont été consultées.

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).

PRECEDEX^{MC} – Sédation aux soins intensifs

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Precedex

Dénomination commune : Dexmédétomidine

Fabricant : Hospira

Forme : Solution injectable intraveineuse

Teneur : 100 mcg/ml

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La dexmédétomidine est un agent relativement sélectif ayant une affinité pour les récepteurs alpha-2-adrénergiques qui lui confère des propriétés sédatives et anxiolytiques. Elle est indiquée « pour la sédation postopératoire de patients initialement intubés et sous ventilation mécanique pendant un traitement qui leur est administré à l'unité des soins intensifs », ainsi que « pour la sédation de patients non intubés, avant et/ou pendant une intervention chirurgicale ou d'autres types d'interventions, dans le cadre des deux situations suivantes :

- anesthésie locale avec sédation, avec blocage nerveux et/ou infiltration locale adéquats;
- intubation fibroscopique à l'état de veille avec traitement topique approprié des voies respiratoires supérieures à l'aide d'une préparation de lidocaïne à administrer localement ».

L'obtention d'un niveau de sédation adéquat est un élément primordial en soins intensifs. L'agitation et le délirium compliquent souvent le traitement des sujets sous sédation. Les agents sédatifs injectables qui sont utilisés et qui sont inscrits à la *Liste de médicaments – Établissements* comprennent des benzodiazépines ainsi que le propofol. À ceux-ci s'ajoutent parfois des opiacés pour le contrôle de la douleur ainsi que des antipsychotiques. Il s'agit de la première évaluation de Precedex^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), en vue d'une inscription à la *Liste de médicaments – Établissements*.

De nombreuses publications analysant l'usage de la dexmédétomidine pour la sédation procédurale sont disponibles. L'INESSS n'a pas procédé à l'étude de cette indication dans le cadre de cette évaluation.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Deux études ainsi qu'une méta-analyse sont retenues pour cette indication (Tan 2010). Les études de Pandharipande (2007) et de Riker (2009) sont des essais à répartition aléatoire, multicentriques et contrôlés à double insu. Elles se déroulent dans des unités des soins intensifs, auprès d'adultes devant être intubés pendant plus de 24 heures. Le niveau de sédation est mesuré par l'échelle validée *Richmond agitation sedation scale* (RASS). Le pointage le plus élevé obtenu à l'aide du RASS est de 4 lorsque le sujet est alerte et le moins élevé est de -5, lorsque le sujet est profondément comateux. Un pointage variant de -2 à +1 reflète une sédation adéquate selon Riker.

L'étude de Pandharipande a comme objectif principal d'évaluer le nombre de jours sans délirium et sans coma, ainsi que la capacité à atteindre un niveau de sédation adéquat (RASS déterminé par les investigateurs). Les 106 sujets sont répartis de façon aléatoire afin de

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).

recevoir la dexmédétomidine ou le lorazépam, en perfusion intraveineuse continue. Les résultats sont les suivants :

- le nombre de jours sans délirium et sans coma est de 7 chez les sujets recevant la dexmédétomidine, tandis qu'il est de 3 chez ceux recevant le lorazépam ($p = 0,01$);
- le pourcentage de sujets sous dexmédétomidine qui atteignent un niveau médian de sédation adéquat est plus élevé que celui des sujets sous lorazépam, selon le RASS ($p < 0,05$);
- pour la durée de la ventilation mécanique, la durée de séjour aux soins intensifs ainsi que la survie à 28 jours, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes;
- le recours aux antipsychotiques ne diffère pas entre les deux groupes.
- quant aux doses d'analgésiques d'appoint utilisées, la dose médiane de fentanyl est de 575 mcg/jour dans le groupe dexmédétomidine comparativement à 150 mcg/jour pour les sujets sous lorazépam ($p = 0,006$).

La dexmédétomidine est associée à un nombre de jours sans délirium et sans coma favorable lorsque comparée au lorazépam, et cela, principalement en raison du nombre de jours sans coma qui est augmenté. Toutefois, le choix de ce comparateur est remis en question. En effet, la durée du coma associé à une perfusion de lorazépam est davantage prolongée qu'avec le midazolam ou le propofol, en raison des caractéristiques pharmacocinétiques propres au lorazépam. En outre, les sujets sous lorazépam semblent avoir reçu une dose plus élevée que celle de l'usage clinique usuel (jusqu'à 6 mg/heure). Malgré ces limites, les conclusions de l'étude de Pandharipande, selon lesquelles la dexmédétomidine est un agent sédatif efficace, sont retenues.

L'étude de Riker a comme objectif d'évaluer le temps pendant lequel les sujets atteignent un niveau de sédation souhaité. Le paramètre principal est l'atteinte d'un pointage entre -2 et +1 à l'échelle RASS. L'étude compte 375 adultes hospitalisés en soins intensifs, répartis aléatoirement afin de recevoir la dexmédétomidine ou le midazolam, en perfusion intraveineuse. Les principaux résultats sont les suivants :

- le pourcentage de temps en sédation adéquate est de 77,3 % pour les sujets recevant la dexmédétomidine alors qu'il est de 75,1 % pour ceux recevant le midazolam ($p = 0,18$);
- la prévalence de délirium est diminuée de 24,9 % dans le groupe recevant la dexmédétomidine ($p < 0,001$). Le nombre de jours sans délirium est également diminué pour les sujets sous dexmédétomidine, soit de 2,7 jours comparativement à 1,7 jour ($p = 0,002$);
- la durée de la ventilation mécanique est diminuée dans le groupe dexmédétomidine (3,7 jours) comparativement à celui sous midazolam (5,6 jours) ($p = 0,01$);
- la durée de séjour aux soins intensifs n'est pas différente dans les deux groupes;
- le recours à l'analgésie d'appoint avec le fentanyl ne diffère pas entre les deux groupes;
- le recours aux sédatifs d'appoint est plus fréquent dans le groupe recevant la dexmédétomidine ($p = 0,02$).

Les résultats observés dans l'étude de Riker permettent de conclure que la dexmédétomidine procure une sédation qui ne diffère pas de celle observée lors d'une perfusion de midazolam. Un besoin plus important de sédatif d'appoint en midazolam a cependant été démontré pour les sujets recevant la dexmédétomidine. L'usage du midazolam à titre de comparateur est jugé adéquat et est davantage représentatif de la pratique que le lorazépam en perfusion continue. De plus, les résultats sur la prévalence de délirium et la durée de ventilation mécanique peuvent

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).

avoir été influencés par l'utilisation de doses inférieures de dexmédétomidine par rapport au midazolam, ce qui explique la différence entre les deux groupes et soulève un doute dans la validité externe de ces mesures.

Par ailleurs, la méta-analyse de Tan a comme objectif de déterminer la durée de séjour en soins intensifs et la durée de la ventilation assistée, ainsi que l'innocuité, associées à l'utilisation de la dexmédétomidine. Cette étude regroupe 24 essais cliniques à répartition aléatoire et contrôlés incluant 2 419 sujets. Ils portent sur l'utilisation de ce médicament auprès d'individus hospitalisés en soins intensifs dans plusieurs contextes cliniques, dont les procédures chirurgicales et la sédation consciente. Le comparateur utilisé est un placebo ou un sédatif alternatif. Malgré l'hétérogénéité qui est notée, les résultats sont les suivants :

- dans l'ensemble, la dexmédétomidine réduit significativement la durée du séjour en soins intensifs (-0,48 jour; IC95 % : -0,78 à -0,18);
- lorsque les études regroupées ne concernent que l'indication de sédation en soins intensifs sans procédure opératoire, la différence dans la durée de séjour n'est pas statistiquement significative (-1,41 jour; IC95 % : -2,94 à 0,12);
- la dexmédétomidine ne réduit pas la durée de la ventilation mécanique, que ce soit dans l'indication suivant une procédure chirurgicale ou lors de sédation aux soins intensifs (-0,51 jour; IC95 % : -1,75 à 0,73).

Dans cette méta-analyse, les populations à l'étude, les objectifs, les comparateurs, l'utilisation des médicaments d'appoint, les critères de congé de l'unité des soins intensifs ainsi que l'évaluation de la sédation et du délirium varient d'une étude à l'autre. Il est possible que, pour l'évaluation de certains objectifs tels que le délirium, la puissance statistique requise soit insuffisante.

Innocuité

Dans les deux études comparatives, l'incidence cumulative de bradycardie est préoccupante. Elle est significativement augmentée pour les sujets assignés à la dexmédétomidine :

- 17 % contre 4 % de ceux recevant le lorazépam ($p = 0,03$) dans l'étude de Pandharipande. La bradycardie est définie comme une fréquence cardiaque inférieure à 60 battements par minute;
- 42,2 % contre 18,9 % des sujets assignés au midazolam ($p < 0,01$) dans l'étude de Riker. La bradycardie est définie comme une fréquence cardiaque inférieure à 40 battements par minute ou une diminution de 30 %; il n'y a pas de différence statistiquement significative quant à la survenue de bradycardie requérant une intervention. Les patients à haut risque de complications cardiaques sont toutefois exclus de ces études.

Quant aux résultats d'innocuité provenant de la méta-analyse de Tan, le risque de bradycardie est 7,3 fois plus élevé avec la dexmédétomidine (IC95 % : 1,73 à 30,81). Ce risque est associé à l'utilisation de doses de charge et de doses de maintien élevées. Par contre, le risque relatif d'hypotension requérant un traitement n'est pas statistiquement significatif.

En conclusion, la dexmédétomidine en perfusion intraveineuse est un agent efficace pour la sédation aux soins intensifs, chez des adultes sous ventilation mécanique. En effet, les résultats permettent de conclure que la sédation est semblable à celle observée avec des perfusions de benzodiazépines, selon l'échelle RASS. De plus, la durée de l'hospitalisation aux soins intensifs et la durée de la ventilation mécanique sont semblables à celles observées avec les comparateurs. Par contre, on ne peut conclure sur l'effet sur le délirium qui est possiblement

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).

influencé par la méthodologie des études. Quant à l'utilisation de l'analgésie d'appoint, les résultats des deux études sont discordants et ne favorisent pas la dexmédétomidine. Malgré ces derniers éléments, la valeur thérapeutique de la dexmédétomidine pour la sédation de sujets aux soins intensifs est démontrée à la satisfaction de l'INESSS.

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

Le coût du traitement de la dexmédétomidine calculé pour un patient de 70 kg pour une durée de 24 heures est de 315 \$ à raison d'une posologie de 0,6 mcg/kg/heure. Le coût quotidien d'une perfusion de propofol est de 49 \$ et celui d'une perfusion de midazolam est de 34 \$, calculé pour un patient de 70 kg.

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude coût-conséquences non publiée dans laquelle la dexmédétomidine est comparée au midazolam chez des adultes sous ventilation mécanique pour la sédation aux soins intensifs est évaluée. Les caractéristiques de cette analyse sont les suivantes :

- la différence entre ces deux traitements concerne [REDACTED];
- un horizon temporel de 30 jours correspondant à la durée de séjour aux soins intensifs;
- les données d'efficacité provenant principalement de l'étude de Riker;
- une perspective d'un ministère de la santé incluant les coûts médicaux directs, qui sont documentés à l'aide de différentes sources canadiennes et américaines.

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).

Analyse coût-conséquences comparant la dexmédétomidine (D) au midazolam (sédation soins intensifs sous ventilation) sur un horizon temporel de 30 jours

Appréciation des conséquences		Différence des coûts totaux de la dexmédétomidine comparativement au midazolam	
Fabricant	INESSS	Fabricant	INESSS
	Besoin plus grand en médicaments d'appoint avec Da (p = 0,02)	Coût total des médicaments	Coût total des médicaments 1 456 \$ (70 kg) ^b
■	Pas de différence du temps en soins intensifs (p = 0,24)	■	0 \$
	Diminution de 1,9 jour de la durée de ventilation mécanique avec D (p = 0,01)	■	- 439 \$ ^c
	Évaluation du délirium jugée inadéquate	■	0 \$ ^e
■	Plus d'apparition de bradycardie avec D (p < 0,001) quoique ne nécessite pas d'intervention (p = 0,07)	■	0 \$
■	Plus de tachycardie avec D (p < 0,001) quoique ne nécessite pas d'intervention (p > 0,99)	■	0 \$
	Pas de différence de proportion de patients présentant de l'hypertension avec D (p = 0,91), mais moins lorsque nécessite une intervention (p = 0,02)	■	- 23 \$
■	Augmentation des épisodes d'hyperglycémie avec D (p = 0,02)	■	+ 18 \$
■	Diminution des infections avec D (p = 0,02)	■	< 0 \$
Bilan : coûts totaux		■	1 012 \$

a Médicaments d'appoint : utilisation du midazolam basée sur l'étude de Riker

b Dose moyenne de dexmédétomidine : 0,83 mcg/kg/h et de midazolam : 0,056 mg/kg/h (Riker)

c L'estimation du coût de la ventilation mécanique est réalisée de façon différente par le fabricant et par l'INESSS.

d Le coût associé au délirium correspond à

e Aucun coût n'a été assigné à cet événement à la suite de l'appréciation des résultats (Riker). Toutefois, si la diminution du délirium avait été présente, des coûts de 613 \$ seraient soustraits selon les données obtenues au Québec (MSSS). Le bilan de l'évaluation serait alors un coût additionnel de 399 \$ pour la

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).

Les résultats présentés par le fabricant indiquent des [REDACTÉ] pour la dexmédétomidine, comparée au midazolam, [REDACTÉ]

Ce type d'analyse est jugé approprié quoiqu'elle ne compare la dexmédétomidine qu'au midazolam. Par ailleurs, plusieurs limites sont identifiées, dont :

- des données d'efficacité qui ne proviennent que d'une seule étude;
- [REDACTÉ] qui n'est pas reconnue par l'INESSS;
- l'utilisation de coûts qui ne reflètent pas nécessairement la réalité québécoise.

De plus, le coût lié à la ventilation mécanique, bien qu'il soit obtenu à partir d'une proportion du coût des soins intensifs dans les deux cas, est calculé par des méthodes différentes par le fabricant et par l'INESSS. En effet, le fabricant utilise [REDACTÉ] appliqué à un coût quotidien moyen aux soins intensifs obtenu d'une source canadienne, mais non québécoise. L'estimation réalisée par l'INESSS tient compte de pourcentages différents selon la séquence des jours en soins intensifs (Dasta) appliqués au coût quotidien moyen en soins intensifs au Québec. Le coût quotidien moyen en soins intensifs dans les centres hospitaliers universitaires du Québec est estimé à 1 005 \$ pour l'année 2009-2010 selon les données obtenues (Normes de pratique de gestion du MSSS).

Il en découle que les résultats obtenus par l'INESSS diffèrent. Ainsi, la dexmédétomidine présente des coûts de thérapie plus élevés comparativement à ceux du midazolam. De plus, la balance des événements cliniques n'est pas à l'avantage de la dexmédétomidine, comme la présence plus importante de bradycardie. Ainsi, l'INESSS conclut que cette évaluation n'est pas en faveur de la dexmédétomidine.

Par ailleurs, lorsque les divers paramètres cliniques propres à l'usage de la dexmédétomidine évalués dans la méta-analyse de Tan sont considérés, peu d'avantages peuvent lui être attribués. En effet, lorsque sont considérées les études portant uniquement sur les sujets en situation de sédation en soins intensifs, la différence de temps de séjour n'étant pas statistiquement significative, aucun avantage de coût ne peut lui être attribué. Ainsi, les différences de coûts en lien avec cet événement et les autres évalués par la méta-analyse donnent un résultat monétaire presque nul pour le bilan du suivi des événements cliniques. Par contre, la comparaison du coût des médicaments n'est pas calculable en raison de la présence de différents comparateurs dans les études (placebo, propofol, morphine, midazolam ou autres benzodiazépines). De plus, une balance des coûts et des conséquences est jugée en défaveur de la dexmédétomidine selon ces données.

En conséquence, en tenant compte des résultats des deux évaluations réalisées, l'INESSS juge que Precedex^{MC} ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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)

Si la diminution du temps de séjour aux soins intensifs était démontrée, cela entraînerait une meilleure efficacité de la gestion des lits de soins critiques. L'ensemble des résultats ne permet cependant pas d'adhérer à cette conclusion.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande de ne pas inscrire Precedex^{MC} sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour la sédation en soins intensifs, car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Dasta JF, McLaughlin TP, Mody SH, et coll.** Daily cost of intensive care unit day: the contribution of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2005; 33(6):1266-71.
- **Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et coll.** Effects of sedation with dexmedetomidine vs. lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298(22): 2644-53.
- **Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et coll.** Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301(5):489-99.
- **Tan JA, Ho KM.** Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010; 36(6):926-39.

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).

PREZISTA^{MC} – Infection par le VIH

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Prezista

Dénomination commune : Darunavir

Fabricant : Janss. Inc

Forme : Comprimé

Teneur : 600 mg

Transfert à la section régulière des listes de médicaments – Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le darunavir est un antirétroviral de la classe des inhibiteurs de la protéase. Il est indiqué « dans le traitement de l'infection au VIH » lorsqu'il est coadministré avec 100 mg de ritonavir et d'autres agents antirétroviraux, dans le cadre d'une trithérapie. En janvier 2011, la monographie a été modifiée quant aux régimes posologiques :

- la dose de 800 mg de darunavir une fois par jour, associée au ritonavir, est recommandée chez les adultes qui ont déjà reçu une thérapie antirétrovirale et qui ne présentent pas de mutation associée à une résistance au darunavir. Cette posologie est aussi indiquée chez les adultes qui n'ont jamais été traités;
- la dose de 600 mg de darunavir deux fois par jour, associée au ritonavir, est recommandée chez les adultes qui ont déjà reçu plusieurs thérapies antirétrovirales et qui présentent au moins une mutation associée à une résistance au darunavir. Cette posologie n'est pas indiquée chez les adultes qui n'ont jamais été traités.

Le comprimé de 400 mg de darunavir est inscrit à la section régulière des listes de médicaments tandis que celui de 600 mg est inscrit à la section des médicaments d'exception. Plusieurs antirétroviraux de la classe des inhibiteurs de la protéase figurent à la section régulière des listes, comme l'atazanavir (Reyataz^{MC}) et le lopinavir/ritonavir (Kaletra^{MC}). Il s'agit d'une demande de transfert de la teneur de 600 mg de Prezista^{MC} à la section régulière des listes de médicaments.

BREF HISTORIQUE

Février 2007 InSCRIPTION du comprimé de 300 mg de Prezista^{MC} aux listes de médicaments – Médicaments d'exception, selon certaines conditions

Octobre 2009 InSCRIPTION du comprimé de 400 mg de Prezista^{MC} aux listes de médicaments

InSCRIPTION du comprimé de 600 mg de Prezista^{MC} aux listes de médicaments – Médicaments d'exception :

- pour le traitement, en association avec d'autres antirétroviraux, des personnes infectées par le VIH qui ont déjà reçu une thérapie incluant un autre inhibiteur de la protéase, selon certaines conditions;
- pour le traitement en première intention, en association avec d'autres antirétroviraux, des personnes infectées par le VIH qui démontrent une

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).

absence de sensibilité aux autres inhibiteurs de la protéase ainsi qu'une résistance à d'autres classes d'inhibiteurs, selon certaines conditions.

Février 2011 Retrait du marché du comprimé de 300 mg de Prezista^{MC}

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du darunavir, utilisé à une dose de 600 mg deux fois par jour, a été reconnue chez les adultes infectés par le VIH qui ont déjà reçu une thérapie incluant un autre inhibiteur de la protéase.

Les études POWER 1 et 2 (Clotet 2007), menées chez des sujets qui ont déjà reçu plusieurs thérapies antirétrovirales et qui présentent au moins une mutation associée à une résistance aux inhibiteurs de la protéase, démontrent l'efficacité supérieure du darunavir/ritonavir (darunavir/r) par rapport à d'autres inhibiteurs de la protéase sur les réponses virologique et immunologique à 48 semaines. Chez des sujets qui ont fait l'essai d'un nombre moins important de thérapies antirétrovirales, les données de l'étude TITAN (Madruga 2007) montrent que le darunavir/r procure les mêmes bénéfices que le lopinavir/ritonavir (lopinavir/r) en présence d'une souche virale sensible aux inhibiteurs de la protéase, mais qu'il est plus efficace lorsque la souche est résistante au lopinavir/r.

Dans le cadre des présents travaux, l'étude ouverte, à répartition aléatoire et de non-infériorité ODIN est analysée (Cahn 2011). Celle-ci compare l'efficacité et l'innocuité du darunavir/r (800 mg/100 mg) administré une fois par jour à celles de cette même association (600 mg/100 mg), prise deux fois par jour, chez des adultes qui ont déjà reçu un traitement antirétroviral pendant au moins 12 semaines et qui ne présentent pas de mutation associée à une résistance au darunavir. En fait, 54 % d'entre eux ont déjà été traités avec un inhibiteur de la protéase. Les résultats à 48 semaines confirment que l'efficacité virologique d'un traitement à base de darunavir/r (800 mg/100 mg) administré une fois par jour est non inférieure à celle d'un traitement avec cette association dosée à 600 mg/100 mg et prise deux fois par jour. À noter, toutefois, que la population étudiée a une expérience antérieure de traitement moindre que celles des études TITAN et POWER 1 et 2. Concernant l'innocuité, la prise unique quotidienne du darunavir cause moins d'effets indésirables et présente un avantage en ce qui concerne le profil lipidique comparativement à la prise biquotidienne.

Ainsi, l'INESSS reconnaît la non-infériorité d'une thérapie incluant le darunavir/r (800 mg/100 mg) administré une fois par jour par rapport à celle incluant le darunavir/r (600 mg/100 mg) administré deux fois par jour, pour le traitement de l'infection par le VIH chez les adultes qui ont déjà reçu un traitement antirétroviral et qui ne présentent pas de mutation associée à une résistance au darunavir. En conséquence, il considère que l'usage de la dose de 600 mg/100 mg de darunavir/r, administrée deux fois par jour, n'apporte pas de bénéfices supplémentaires chez les adultes peu expérimentés.

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

Le coût mensuel du traitement avec le darunavir/r, à raison d'une dose de 600 mg/100 mg deux fois par jour, est de 956 \$. Ce coût est plus élevé que celui des principaux antirétroviraux utilisés chez les personnes qui ont déjà été traitées, soit le lopinavir/r et l'atazanavir/ritonavir (atazanavir/r). Lorsqu'une dose quotidienne de 800 mg/100 mg est utilisée, le coût mensuel du traitement, évalué à 630 \$, est semblable à celui du lopinavir/r et légèrement inférieur à celui de

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).

l'atazanavir/r.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée évalue les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels entre le darunavir à une dose de 800 mg et l'atazanavir à une dose de 300 mg, tous deux associés au ritonavir et administrés une fois par jour chez des adultes infectés par le VIH, qui ont déjà reçu un traitement antirétroviral. L'INESSS juge que cette étude n'est pas pertinente pour la présente demande, qui consiste à évaluer le transfert du comprimé de 600 mg de darunavir à la section régulière des listes de médicaments. En ce sens, il importe plutôt de préciser le rendement coût-efficacité entre le darunavir/r (600 mg/100 mg) administré deux fois par jour et les autres inhibiteurs de la protéase chez une population ayant déjà reçu un traitement antirétroviral.

Lors des évaluations précédentes, le ratio coût-utilité du darunavir/r (600 mg/100 mg), administré deux fois par jour chez les sujets porteurs de souches virales multirésistantes qui ont subi plusieurs échecs virologiques, a été jugé acceptable comparativement à celui des autres inhibiteurs de la protéase (POWER 1 et 2). De plus, cette posologie a été considérée comme une thérapie coût-efficace comparativement au lopinavir/r chez les personnes infectées par le VIH qui présentent au moins une résistance aux inhibiteurs de la protéase. Par contre, chez les personnes sans résistance aux inhibiteurs de la protéase, le darunavir/r (600 mg/100 mg) administré deux fois par jour n'avait pas été reconnu comme une option pharmacoéconomiquement acceptable (TITAN). En l'absence de nouvelles données pharmacoéconomiques sur le darunavir à cette posologie, l'INESSS est d'avis qu'il ne satisfait toujours pas aux critères économique et pharmacoéconomique chez l'ensemble des personnes ayant déjà reçu un traitement antirétroviral.

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)

Selon les experts consultés, l'usage du darunavir/r (600 mg/100 mg) administré deux fois par jour n'augmenterait pas à la suite du transfert du comprimé de 600 mg à la section régulière des listes de médicaments. Cette posologie serait réservée à une population qui a déjà reçu plus d'une thérapie antirétrovirale et qui présente au moins une mutation associée à une résistance au darunavir. Par contre, étant donné que le darunavir/r (600 mg/100 mg) administré deux fois par jour n'est pas une option coût-efficace pour l'ensemble des personnes atteintes du VIH ayant déjà été traitées, l'INESSS est toujours d'avis que le darunavir à la teneur de 600 mg doit demeurer à la section des médicaments d'exception.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande de ne pas transférer le comprimé de 600 mg de Prezista^{MC} à la section régulière des listes de médicaments, car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B, et coll.** Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *AIDS* 2011; 25(7):929-39.
- **Clotet B, Bellos N, Molina JM, et coll.** Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet* 2007; 369(9568):1169-78.

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).

- **Johnson M, Grinsztejn B, Rodríguez C, et coll.** 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *AIDS* 2006; 20(5):711-18.
- **Madruga JV, Berger D, McMurchie M, et coll.** Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet* 2007; 370(9581):49-58.

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).

RESTASIS^{MC} – Sécheresse oculaire

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Restasis

Dénomination commune : Cyclosporine

Fabricant : Allergan

Forme : Solution ophtalmique

Teneur : 0,05 %

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La cyclosporine en émulsion ophtalmique est un immunomodulateur topique aux effets anti-inflammatoires. Elle est indiquée « pour le traitement de la sécheresse oculaire par déficience aqueuse (insuffisance lacrymale) modérée à modérément grave (degré de gravité 2 à 3 selon les lignes directrices du DEWS), caractérisée par les symptômes suivants d'intensité modérée à modérément forte : coloration cornéenne, diminution de la production de larmes et symptômes visuels fluctuants, comme une vision trouble ». Parmi les produits utilisés pour soulager cette condition, on trouve à la section régulière des listes plusieurs corticostéroïdes ophtalmiques et des anticholinergiques topiques. À la section des médicaments d'exception, on trouve plusieurs larmes artificielles, avec ou sans agent de conservation, et des pommades lubrifiantes, toutes autorisées pour le traitement symptomatique de la sécheresse oculaire.

La présente évaluation découle de l'opportunité que l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a offerte au fabricant de soumettre une demande de révision à la suite du refus d'inscrire Restasis^{MC} sur les listes de médicaments.

BREF HISTORIQUE

Juin 2011 Avis de refus – Valeur thérapeutique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation précédente, la valeur thérapeutique de la cyclosporine pour le traitement de la sécheresse oculaire par déficience aqueuse d'intensité modérée ou modérément grave selon les lignes directrices du *Dry Eye WorkShop* (DEWS 2007) n'a pas été reconnue. La preuve de l'efficacité de la cyclosporine chez cette population reposait principalement sur les données d'une analyse *a posteriori* non publiée. Les résultats démontraient que la cyclosporine 0,05 % améliore de façon statistiquement significative la condition de la surface oculaire, la vision et la fonction lacrymale comparativement à son véhicule (Refresh Endura^{MC}). Toutefois, le niveau de preuve associé à cette analyse est faible. L'INESSS n'a pas pu apprécier adéquatement le devis méthodologique de l'une des trois études qui ont servi au regroupement des données puisqu'elle n'était pas publiée. Les deux autres études étaient incluses dans la publication de Sall (2000). Par ailleurs, le peu d'information disponible ne permettait pas de juger que les groupes étaient similaires quant aux caractéristiques de base des patients.

Dans le cadre des présents travaux, des données additionnelles non publiées concernant le devis méthodologique de cette analyse *a posteriori* sont évaluées. De plus, l'étude de Su (2011) est analysée.

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).

Analyse a posteriori

Une comparaison des protocoles des trois études qui la composent est présentée.

[REDACTED]. Ainsi, l'inclusion des données provenant de l'étude qui n'est pas publiée est méthodologiquement acceptable et améliore la puissance statistique de l'analyse de sous-groupe.

[REDACTED]

Ces données supplémentaires viennent confirmer que le devis méthodologique de l'analyse *a posteriori* est adéquat. L'INESSS est donc en mesure de reconnaître la validité des données présentées dans cette analyse. Donc, pour la population correspondant à l'indication reconnue par Santé Canada, les résultats montrent que la cyclosporine améliore de façon cliniquement significative les paramètres de suivi reconnus pour cette maladie, soit la condition de la surface oculaire, la vision et la fonction lacrymale.

Fréquence d'administration

L'étude à répartition aléatoire et à simple insu de Su compare l'efficacité de la cyclosporine administrée de façon unique quotidienne à celle biquotidienne, et ce, chez des patients ayant reçu une année de traitement avec une administration biquotidienne. Les données obtenues chez 100 patients atteints de sécheresse oculaire indiquent que l'administration unique quotidienne de la cyclosporine pourrait être aussi efficace que l'administration biquotidienne après 1 an, peu importe le degré de gravité de la maladie. Toutefois, cette conclusion est incertaine puisque cette étude comporte plusieurs limites méthodologiques. En effet, les sujets inclus dans chacun des groupes présentent des résultats initiaux différents au test de Schirmer, qui sert à mesurer le volume lacrymal. De plus, une analyse rétrospective secondaire compare l'efficacité de ces différentes posologies de cyclosporine chez les patients selon le degré de gravité de la sécheresse oculaire (léger, modéré ou grave). Cependant, puisque les patients n'ont pas été répartis aléatoirement selon le degré de gravité, on ne peut conclure que les groupes sont similaires. En outre, cette étude est la seule à avoir été réalisée sur cette façon d'administrer la cyclosporine après une année de traitement. De plus, la posologie reconnue par Santé Canada est de deux fois par jour et c'est l'emploi de flacons à usage unique de Restasis^{MC} qui est recommandé. Ainsi, les résultats de l'étude de Su ne sont pas retenus.

En conclusion, l'INESSS juge que les données additionnelles concernant la méthodologie de l'analyse *a posteriori* permettent maintenant de reconnaître la valeur thérapeutique de la cyclosporine, administrée de façon biquotidienne, pour le traitement de la sécheresse oculaire par déficience aqueuse d'intensité modérée ou modérément grave.

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).

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

Le coût annuel du traitement avec la solution ophtalmique de cyclosporine, sans agent de conservation, à raison d'une goutte dans chaque œil deux fois par jour à l'aide d'un flacon à usage unique, s'élève à 2 280 \$. Ce coût est beaucoup plus élevé que celui des autres options thérapeutiques, qui varie de 50 \$ à 160 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité non publiée est évaluée. Elle compare la cyclosporine 0,05 % à son véhicule, chez des personnes atteintes de sécheresse oculaire modérée à modérément grave. L'analyse présente les caractéristiques suivantes :

- un modèle [REDACTED];
- un horizon temporel à vie;
- l'efficacité provenant des résultats de l'analyse *a posteriori*;
- un usage de Restasis^{MC} [REDACTED];
- l'hypothèse [REDACTED] que [REDACTED]. Pour le comparateur, l'efficacité [REDACTED];
- des données d'utilité provenant des études de Schiffman (2003) et de Buchholz (2006) avec des valeurs de désutilité attribuées aux effets secondaires provenant de l'étude de Brown (2009);
- une perspective sociétale incluant les coûts médicaux directs, dont le coût des médicaments et des visites médicales et les coûts indirects de perte de productivité tirés de différentes sources.

Ratio coût-utilité différentiel de Restasis^{MC} comparativement au traitement par le véhicule Refresh Endura^{MC}

Scénario	Coût/patient différentiel	QALY différentiel	Ratio coût-utilité différentiel
FABRICANT			
Scénario de base	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analyses de sensibilité	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
INESSS			
Scénario de base ^b	10 559 \$	0,086	122 894 \$/QALY gagné
Analyses de sensibilité ^c	De 59 273 \$/QALY gagné à 250 211 \$/QALY gagné		

a [REDACTED]

b Comparativement au scénario de base du fabricant, l'âge des sujets, l'efficacité et la posologie de Restasis^{MC} ont été modifiés

c Analyses de sensibilité déterministes multivariées

Le type d'analyse retenu est jugé pertinent et le modèle représente adéquatement les transitions entre les états de gravité de la sécheresse oculaire. Par contre, l'INESSS identifie plusieurs hypothèses qu'il remet en question, dont les principales sont :

- une hypothèse, non retenue, que [REDACTED] alors que les résultats de l'étude de Rao (2010) à cet effet, ne sont pas statistiquement significatifs;

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).

- [REDACTED];
- une surestimation des coûts indirects liés à la perte de productivité et à l'absentéisme.

Ainsi, les résultats dépendent de la posologie, de la quantité de flacons utilisés, de l'amélioration de l'état de la maladie, de l'âge des patients et de l'horizon temporel retenu. D'ailleurs, lorsqu'on modifie les valeurs des variables jugées critiques, les ratios obtenus deviennent très élevés.

En somme, selon les scénarios retenus par l'INESSS, les ratios obtenus ne permettent pas de reconnaître l'efficacité de la cyclosporine. De plus, une grande incertitude entoure la valeur de ceux-ci. En conséquence, l'INESSS est d'avis que Restasis^{MC} 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)

Pour un usage à long terme, la cyclosporine s'avère plus appropriée que l'administration de corticostéroïdes ophtalmiques (Jackson 2009). Ces derniers peuvent occasionner divers effets indésirables graves tels qu'une augmentation de la pression intraoculaire, des risques plus élevés d'infections et de cataractes. Cependant, l'INESSS juge que cet élément a un poids insuffisant pour contrebalancer les ratios cout-utilité jugés trop élevés de la solution ophtalmique de cyclosporine 0,05 %.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande de nouveau de ne pas inscrire Restasis^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brown MM, Brown GC, Brown HC, et coll.** Value-based medicine, comparative effectiveness, and cost-effectiveness analysis of topical cyclosporine for the treatment of dry eye syndrome. Arch Ophthalmol 2009; 127(2):146-52.
- **Buchholz P, Steeds CS, Stern LS, et coll.** Utility assessment to measure the impact of dry eye disease. Ocul Surf 2006; 4(3):155-61.
- **Jackson WB.** Management of dysfunctional tear syndrome: a Canadian consensus. Can J Ophthalmol 2009; 44(4):385-94.
- Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). Ocul Surf 2007; 5(2):163-78. Review.
- **Rao SN.** Topical cyclosporine 0.05% for the prevention of dry eye disease progression. J Ocul Pharmacol Ther 2010; 26(2):157-64.
- **Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, et coll.** Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. Ophthalmology 2000; 107(4):631-9.
- **Schiffman RM, Walt JG, Jacobson G, et coll.** Utility assessment among patients with dry eye disease. Ophthalmology 2003; 110(7):1412-9.

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).

- **Su MY, Perry HD, Barsam A, et coll.** The Effect of Decreasing the Dosage of Cyclosporine A 0.05% on Dry Eye Disease After 1 Year of Twice-Daily Therapy. *Cornea* 2011 [En ligne. Page publiée le 14 mars 2011]

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

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).

REVLADE^{MC} – Purpura thrombopénique idiopathique (PTI)

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Revolade

Dénomination commune : Eltrombopag

Fabricant : GSK

Forme : Comprimé

Teneurs : 25 mg et 50 mg

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'eltrombopag est un agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine. Il stimule la thrombopoïétine en agissant sur la prolifération et la maturation des mégacaryocytes responsables de la production des plaquettes. Revolade^{MC} est indiqué « pour le purpura thrombopénique idiopathique (PTI) auto-immun chronique chez les adultes afin d'augmenter la numération plaquettaire chez les patients splénectomisés qui sont réfractaires aux traitements de première ligne [par exemple (p. ex.) corticostéroïdes, immunoglobulines]. Revolade^{MC} peut être considéré comme un traitement de deuxième ligne pour les patients adultes non splénectomisés si la chirurgie est contre-indiquée. La durée du traitement ne doit pas dépasser une année en traitement continu. Après une année de traitement continu, il faut réévaluer les options thérapeutiques ». Le traitement comprend la corticothérapie, les immunoglobulines intraveineuses (Ig IV), l'immunoglobuline anti-D, les immunosuppresseurs, la splénectomie et les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine, dont le romiplostim (Nplate^{MC}). Certains traitements s'administrent en traitement d'entretien et d'autres, en traitement de secours lorsque la numération plaquettaire chute en deçà de $30 \times 10^9/l$. Notons que l'usage des Ig IV en traitement d'entretien n'est pas appuyé par des données probantes. Il s'agit de la première évaluation de Revolade^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

Le PTI est une condition d'origine immunologique acquise qui se définit par une faible numération plaquettaire et un risque accru de saignements. Les saignements peuvent être mineurs (ecchymose ou saignement de nez) ou majeurs (hémorragie gastro-intestinale ou intracrânienne). Le PTI chronique est caractérisé par une numération plaquettaire en deçà de $50 \times 10^9/l$ plus de six mois après le diagnostic. Il y a un risque d'hémorragie fatale lorsque la numération plaquettaire chute à $10 \times 10^9/l$ ou moins. Il s'agit d'une maladie rare qui apparaît généralement entre 18 ans et 40 ans, mais dont la prévalence augmente avec l'âge.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, l'étude RAISE (Cheng 2011) ainsi que les études de Bussel (2007, 2009) sont celles retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Les études de Cheng et de Bussel sont des essais cliniques à répartition aléatoire, contrôlés avec placebo et réalisés à double-insu chez des personnes atteintes d'un PTI chronique réfractaire ou récidivant à au moins une thérapie standard. Celles-ci présentent une numération plaquettaire inférieure à $30 \times 10^9/l$. Les sujets peuvent être splénectomisés ou non. Ces études visent à comparer l'efficacité et l'innocuité de l'eltrombopag à celles du placebo pendant six

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).

semaines (Bussel) et six mois (Cheng). Une réponse plaquettaire est définie par l'atteinte d'une numération des plaquettes d'au moins $50 \times 10^9/l$. Les principaux résultats de l'étude de Cheng apparaissent au tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude RAISE (Cheng 2011)

Paramètre d'évaluation	Eltrombopag ^a n = 135	Placebo n = 62	RC ^b (IC95 %) ou valeur p
Pourcentage de sujets ayant une réponse plaquettaire ^c	79 %	28 %	RC = 8,2 (3,59 à 18,73)
Pourcentage de sujets ayant des saignements cliniquement significatifs ^d	33 %	53 %	RC = 0,35 (0,19 à 0,64)
Pourcentage de sujets chez qui les traitements concomitants ont été réduits ou ont cessé	59 %	32 %	RC = 3,10 (1,24 à 7,75)
Pourcentage de sujets qui ont nécessité une thérapie de secours	18 %	40 %	RC = 0,33 (0,16 à 0,64)
Pourcentage de sujets ayant des effets indésirables	87 %	92 %	p = ns
Pourcentage de sujets ayant des effets indésirables de grade ≥ 3	15 %	11 %	p = ns

a Dose de départ 50 mg, augmentée à 75 mg à partir du jour 22 si la réponse plaquettaire n'est pas atteinte

b Rapport de cotes (*odds ratio*)

c Numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/l$

d Saignements de grade 2 à 4 selon l'échelle de saignement de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS)

ns Non statistiquement significatif

L'étude de Cheng est de bonne qualité méthodologique. Elle inclut un nombre acceptable de sujets compte tenu de la rareté de la maladie. La répartition aléatoire est adéquate et l'administration des traitements à l'insu a été préservée. La validité externe est présente, car la population à l'étude correspond aux patients à traiter dans le contexte québécois. Les résultats démontrent que l'eltrombopag entraîne une réponse plaquettaire, une réduction des saignements cliniquement significatifs et une réduction de l'usage des traitements concomitants ou de secours chez davantage de sujets que chez ceux recevant le placebo.

Les principaux résultats des études de Bussel sont les suivants :

- le pourcentage de patients ayant une réponse plaquettaire est plus élevé dans le groupe de sujets recevant l'eltrombopag comparativement à ceux recevant le placebo (70 % contre 11 %, $p < 0,001$) (Bussel 2007);
- le pourcentage de patients ayant une réponse plaquettaire est plus élevé dans le groupe de sujets recevant l'eltrombopag comparativement à ceux recevant le placebo (59 % contre 16 %, $p < 0,0001$) (Bussel 2009);
- l'incidence cumulative des saignements est moindre chez les patients recevant l'eltrombopag comparativement à ceux recevant le placebo. Les différences observées sont statistiquement et cliniquement significatives;
- le pourcentage de sujets ayant des effets indésirables n'est pas différent dans les deux groupes.

Les résultats des études de Bussel confirment ceux obtenus dans l'étude de Cheng.

L'innocuité de l'eltrombopag a été évaluée pendant six mois (Cheng). Le pourcentage et le type d'effets indésirables rapportés par les sujets recevant l'eltrombopag ne diffèrent pas de ceux du

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).

- les valeurs d'utilité provenant [REDACTED];
- une perspective d'un ministère de la santé, incluant les coûts médicaux directs seulement, et une perspective sociétale qui tient compte également des coûts en perte de productivité.

Les résultats sont présentés selon le comparateur chez la population ayant subi une splénectomie et chez celle pour qui la splénectomie est contre-indiquée.

Ratios coût-utilité différentiels de l'eltrombopag comparativement au traitement de référence ou au traitement d'entretien avec les Ig IV selon la population

Eltrombopag comparativement à	Fabricant		INESSS	
	Splénectomisés	Non splénectomisés ^a	Splénectomisés	Non splénectomisés ^a
TRAITEMENT DE RÉFÉRENCE – PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ – HORIZON 2 ANS				
Ratio coût-utilité (\$/QALY gagné)	[REDACTED]	[REDACTED]	624 308 à 866 920 ^b	627 170 à 871 164 ^b
Analyses de sensibilité déterministes (\$/QALY gagné)	[REDACTED]	[REDACTED]	Ratios demeurent élevés	Ratios demeurent élevés
TRAITEMENT D'ENTRETIEN AVEC LES Ig IV – PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ – HORIZON 2 ANS				
Ratio coût-utilité (\$/QALY gagné)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analyses de sensibilité				
Déterministes	[REDACTED]	[REDACTED]	Ratios demeurent élevés	Ratios demeurent élevés
Probabilistes ^c	[REDACTED] ^c	[REDACTED] ^c	nd	nd

a Personnes pour qui la splénectomie est contre-indiquée

b Comparativement au scénario du fabricant, les éléments suivants ont été modifiés : le nombre de traitements de secours d'Ig IV par année, soit entre un ou trois, les valeurs d'utilité des saignements de grade 4 selon l'OMS et l'efficacité des produits

c Probabilité que l'eltrombopag soit [REDACTED]

d [REDACTED]

nd Non disponible

Dans une perspective sociétale, cette même étude donne des résultats correspondant à une dominance de l'eltrombopag comparativement aux deux traitements retenus chez les deux types de patients.

L'analyse présentée respecte les lignes directrices de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par contre, l'INESSS identifie plusieurs limites, ou hypothèses qu'il ne peut retenir, dont les principales sont les suivantes :

- la simplicité du modèle qui ne représente pas tous les états de santé, [REDACTED];
- [REDACTED];
- l'incertitude des données d'efficacité retenues pour les comparateurs étant donné l'hétérogénéité dans les populations des études considérées et la faible méthodologie de celles pour les Ig IV;

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).

- les décrets d'utilité retenus pour les saignements de grade 3 et 4 selon l'OMS, ainsi que la mortalité associée à ces derniers, sont jugés non représentatifs de la réalité québécoise;
- l'hypothèse que [REDACTED] n'est pas appuyée par des données.

Par ailleurs, notons que les résultats dépendent du nombre de doses d'Ig IV nécessaires, autant pour le traitement de référence en ce qui concerne la deuxième étape du traitement à la suite d'un échec, que pour le traitement d'entretien. Selon des statistiques sommaires d'usage d'Ig IV au Québec non publiées (ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)) pour l'année financière 2010-2011, le nombre moyen de grammes d'Ig IV utilisés pour le traitement du PTI chronique par adulte est d'environ [REDACTED]. Cela laisse présager peu d'usage des Ig IV en traitement d'entretien ou un maximum de trois traitements de secours par patient par année. Les scénarios retenus par l'INESSS tiennent compte de ces constats.

En conclusion, les ratios alors obtenus sont élevés dans tous les scénarios et l'étendue de leurs valeurs est très large. Il y a donc une grande incertitude quant aux ratios coût-utilité de l'eltrombopag. Par ailleurs, l'usage du traitement d'entretien aux Ig IV semble peu probable au Québec, ce qui rend la comparaison avec ce traitement moins pertinente. Ainsi, l'INESSS est d'avis que l'eltrombopag 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)

Les conséquences de l'inscription de l'eltrombopag sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé sont partiellement prises en considération dans l'analyse des aspects pharmacoéconomiques. Le traitement d'entretien du PTI avec l'eltrombopag réduit le recours aux Ig IV, que ce soit en traitement d'entretien ou de secours, ce qui entraîne des conséquences qui ne peuvent être entièrement traduites par les critères économique et pharmacoéconomique.

Les immunoglobulines sont des dérivés du sang. Elles représentent donc un bien précieux que nous avons le devoir d'utiliser à bon escient. Quoique cette ressource soit renouvelable, elle dépend des dons de sang. Sa rareté implique une utilisation empreinte de diligence. Dans cette optique, les Ig IV devraient constituer l'option de dernier recours. Le traitement d'entretien avec l'eltrombopag permet de réduire l'usage des thérapies de secours, notamment les Ig IV. Comme l'administration des Ig IV s'effectue à la clinique externe d'hémato-oncologie, une diminution de leur usage permettrait de réduire la charge de travail du personnel et les ressources matérielles nécessaires à leur administration. De plus, l'administration des Ig IV implique des déplacements et plusieurs heures de présence à la clinique externe. Cela a des conséquences sur la qualité de vie et la productivité des patients.

Des statistiques, provenant de la Direction de la biovigilance du MSSS et concernant le recours aux Ig IV au Québec, ont été consultées. Il apparaît que leur usage pour le traitement du PTI chronique représente une faible proportion de l'ensemble des indications pour lesquelles elles sont utilisées. En effet, pour l'année financière 2010-2011, les demandes pour des Ig IV pour le traitement du PTI représentent environ 7 % de la quantité totale d'Ig IV. Notons que les statistiques ne différencient pas leur usage en traitement d'entretien ou de secours.

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).

Un des traitements du PTI est la splénectomie. Elle entraîne une réponse plaquettaire chez 50 % à 80 % des patients et environ deux tiers des répondants profiteront d'une réponse à long terme. Ce traitement est rarement retenu par les médecins et les patients, car il entraîne une morbidité importante en raison des complications postopératoires (11 % à 30 % des cas). Après la splénectomie, la capacité de combattre les infections est moins grande et le patient s'y trouve plus exposé. De plus, malgré la réponse initiale à la splénectomie, le risque de récurrence du PTI demeure présent.

En conclusion, l'INESSS considère que le traitement avec l'eltrombopag entraîne un effet positif sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé au regard d'une modeste réduction du recours aux Ig IV et possiblement aux splénectomies. Cependant, ces éléments sont insuffisants pour permettre de contrebalancer un ratio coût-utilité aussi élevé.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande de ne pas inscrire Revolade^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et coll.** Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med* 2007; 357(22):2237-47.
- **Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et coll.** Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9664):641-8.
- **Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et coll.** Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011; 377(9763):393-402.
- **Godeau B, Chevret S, Varet B, et coll.** Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 359(9300):23-9.

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

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).

TARCEVA^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Tarceva

Dénomination commune : Erlotinib

Fabricant : Roche

Forme : Comprimé

Teneurs : 25 mg, 100 mg et 150 mg

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

Un processus formel de collaboration a récemment été instauré entre le Comité scientifique de l'inscription (CSI) transitoire de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de la Direction québécoise du cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux pour l'évaluation des médicaments anticancéreux. Ce nouveau processus prévoit d'abord le recours à une approche consensuelle entre les deux comités pour l'appréciation de la valeur thérapeutique du produit. Quant aux autres critères prévus à la Loi, les membres du CEPO ont été consultés notamment sur certaines hypothèses cliniques nécessaires à l'analyse pharmacoéconomique en vue d'une recommandation par le CSI. En définitive, il revient à l'INESSS de faire une recommandation au ministre relativement à l'inscription des médicaments aux listes de médicaments.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'erlotinib est un inhibiteur réversible spécifique de l'activité tyrosine kinase du facteur de croissance épidermique (*epidermal growth factor*, EGF). Depuis mars 2011, il est indiqué « en monothérapie pour le traitement d'entretien des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique, dont l'état est stable après 4 cycles de chimiothérapie standard de première intention à base de platine ». Il est aussi indiqué pour le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique après l'échec à au moins une chimiothérapie. Il est d'ailleurs présentement inscrit sur les listes de médicaments pour cette indication. Actuellement, aucun protocole de chimiothérapie n'est administré en traitement d'entretien pour le CPNPC. L'erlotinib s'administre par la voie orale. Il s'agit de la première évaluation de l'erlotinib pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, une étude de phase III (étude SATURN, Cappuzzo 2010) et une sous-analyse en découlant (Coudert 2011) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Cappuzzo est un essai de phase III à répartition aléatoire, contrôlé et réalisé à double insu chez 889 patients atteints d'un CPNPC avancé ou métastatique et traités antérieurement avec quatre cycles d'une chimiothérapie à base de platine. La répartition aléatoire est effectuée après stratification selon le statut EGFR, le stade de la maladie, le statut de performance selon l'échelle de l'ECOG, le type de chimiothérapie reçue, l'historique de tabagisme et la région. L'objectif primaire de l'étude consiste à comparer la survie sans

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).

progression suivant la prise d'erlotinib ou d'un placebo comme traitement d'entretien chez les patients atteints du CPNPC. Les principaux résultats apparaissent au tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude SATURN (Cappuzzo 2010)

Paramètre d'évaluation	Erlotinib (n = 438)	Placebo (n = 451)	RRI ^a (IC95 % ^b) ou valeur p
Survie médiane sans progression	12,3 sem.	11,1 sem.	0,71 (0,62 à 0,82) p < 0,0001
Survie médiane globale	12,0 mois	11,0 mois	0,81 (0,70 à 0,95) p = 0,0088
Réponse objective ^c	11,9 %	5,4 %	p = 0,0006
Effets indésirables de grade 3 ou 4	12 %	1 %	nd
Arrêt causé par les effets indésirables	15 %	2 %	nd
Qualité de vie ^d	nd	nd	0,96 (0,79 à 1,16)

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*)

b Intervalle de confiance à 95 %

c Proportion de patients chez qui on observe une réponse complète ou partielle

d Mesurée avec le questionnaire FACT-L QoL

nd Non disponible

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Sa puissance est suffisante, la répartition aléatoire est adéquate, le double-insu est respecté et le nombre de sujets perdus durant le suivi est faible. De plus, la réponse au traitement est confirmée par des évaluateurs indépendants.

Les résultats de l'étude démontrent que l'erlotinib prolonge de façon statistiquement significative la survie médiane sans progression de 1,2 semaine et la survie médiane globale d'un mois comparativement au placebo chez l'ensemble de la population évaluée. Ces gains sont jugés d'ampleur très modeste, du point de vue clinique, par les membres du CSI et du CEPO. Les courbes Kaplan-Meier sur la survie sans progression sont irrégulières : elles se rejoignent lorsque 50 % des sujets ont eu une progression de la maladie, puis divergent avec le temps. Cela peut partiellement expliquer la discordance entre la réduction significative du risque de progression de 29 % et la faible différence en valeur absolue entre les groupes de traitement du gain médian en survie sans progression de 1,2 semaine.

Concernant l'innocuité, les effets indésirables de grade 3 ou 4 sont peu fréquents. Peu de sujets ont cessé la prise du médicament en raison des effets indésirables. L'erlotinib semble avoir été bien toléré. Cela est corroboré par les résultats des analyses portant sur la qualité de vie qui montrent que les patients traités avec l'erlotinib ont une qualité de vie qui n'est pas différente de celle observée chez les patients qui ont reçu le placebo.

Coudert a publié une sous-analyse de l'étude SATURN. Il s'agit d'une sous-analyse prospective planifiée. Elle a pour objectif primaire de déterminer quels patients atteints d'un CPNPC ont eu le plus grand bénéfice à la suite de l'administration de l'erlotinib comme traitement d'entretien, particulièrement en regard de la réponse au traitement de première ligne. La réponse au traitement est déterminée selon les critères d'évaluation de RECIST. Les principaux résultats sont les suivants :

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).

- chez les patients dont la maladie est stable après quatre cycles de chimiothérapie standard (n = 487), la survie médiane globale est de 11,9 mois dans le groupe recevant l'erlotinib et de 9,6 mois dans le groupe recevant le placebo, pour un RRI de 0,72 (IC95 % : 0,59 à 0,89; p = 0,0019);
- chez les sujets dont la réponse est complète ou partielle après quatre cycles de chimiothérapie standard (n = 205), la survie médiane globale est de 12,5 mois dans le groupe recevant l'erlotinib et de 12,0 mois dans le groupe recevant le placebo, pour un RRI de 0,94 (IC95 % : 0,74 à 1,20; p = 0,61).

L'erlotinib entraîne un bénéfice de 2,3 mois de survie médiane globale chez les patients dont la maladie est stable à la suite de quatre cycles de chimiothérapie. Cela n'est pas le cas chez les patients ayant obtenu une réponse complète ou partielle après la chimiothérapie (0,5 mois). Les résultats d'une analyse multivariée montrent une amélioration de la survie globale chez les patients ayant un état stable à travers chacun des sous-groupes cliniques évalués (type épidermoïde, mutations de l'EGFR ou non).

Certaines limites méthodologiques ont été notées dans cette sous-analyse. Les patients ne sont pas répartis par stratification selon la réponse antérieure au traitement. Les membres du CSI et du CEPO déplorent le fait que la répartition aléatoire n'a pas été réalisée en stratifiant selon la réponse à la suite de la chimiothérapie. Cependant, les groupes sont bien équilibrés en ce qui concerne les caractéristiques cliniques, les biomarqueurs et les traitements administrés lors de la progression. Malgré cette faille méthodologique, ils sont d'avis que la différence observée quant à la survie médiane globale résulte probablement de l'usage de l'erlotinib en traitement d'entretien.

Les membres ont eu accès à des données non publiées provenant

En conclusion, les données démontrent que l'erlotinib prolonge la survie médiane globale de 2,3 mois chez les patients dont la maladie est stable après quatre cycles de chimiothérapie standard. Bien que les résultats proviennent d'une sous-analyse comportant une limite méthodologique (absence de stratification), les membres du CSI et du CEPO sont majoritairement d'avis que l'erlotinib satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement d'entretien du CPNPC localement avancé ou métastatique chez les patients dont l'état est stable après quatre cycles de chimiothérapie standard de première intention à base de platine.

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

L'erlotinib s'administre à raison de 150 mg par jour en traitement d'entretien. Le coût de traitement mensuel est de 2 400 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'erlotinib

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).

comparativement aux meilleurs soins de soutien, pour le traitement d'entretien des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique présentant une maladie stable après quatre cycles de chimiothérapie standard de première intention à base de platine. Cette étude :

- se base sur un modèle [REDACTED];
- porte sur un horizon temporel de cinq ans représentant un horizon à vie pour la majorité des patients;
- s'appuie sur les données d'efficacité de l'étude de Cappuzzo et de Coudert;
- inclut les valeurs d'utilité provenant des études de Doyle (2008) et de Nafees (2008);
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés les coûts en médicaments et ceux de leur administration, les coûts des visites médicales, des tests de laboratoire et des procédures, les coûts du traitement des effets indésirables jugés significatifs ainsi que les coûts des traitements de seconde et de troisième intention, tout comme ceux des soins de soutien nécessaires à la suite de la progression.
- repose sur l'hypothèse que les patients recevant l'erlotinib en traitement d'entretien ne sont pas éligibles à un traitement de seconde et de troisième intention avec ce médicament;

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'erlotinib comparativement aux meilleurs soins de soutien pour le traitement d'entretien du CPNPC localement avancé ou métastatique chez les patients présentant une maladie stable à la suite de la première intention de traitement

	Année de vie différentielle moyenne par patient	QALY différentiel moyen par patient	Coût différentiel total moyen par patient ^a
Fabricant			
Erlotinib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ratio coût-efficacité différentiel	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ratio coût-utilité différentiel	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analyses de sensibilité			
Univariées	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Probabilistes	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
INESSS			
Erlotinib	0,205	0,119	12 060 \$
Ratio coût-efficacité différentiel	58 701 \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	101 677 \$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	De 84 730 \$/QALY à 127 096 \$/QALY gagné		
Probabilistes	nd		

a Selon la perspective d'un ministère de la santé sur un horizon temporel de 5 ans

nd Non disponible

Le modèle pharmacoéconomique est présenté dans le respect des lignes directrices de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Les membres du CSI et du CEPO ont apprécié les éléments clés de l'analyse susceptibles d'affecter l'estimation des ratios, soit :

- les données de survie générées par le modèle;
- l'intervalle de temps entre les évaluations radiologiques;

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).

- le nombre de cycles de chimiothérapie administrés en première intention.

Premièrement, les données de survie globale générées par le modèle [REDACTED]

[REDACTED]. Considérant l'incertitude clinique entourant la durée réelle du gain en survie globale possible avec l'erlotinib, les membres du CSI et du CEPO sont d'avis, de façon conservatrice, de considérer un scénario selon lequel le différentiel modélisé de survie devrait se rapprocher de la valeur médiane de 2,5 mois observée dans l'étude clinique chez les patients présentant une maladie stable à la suite de la première intention de traitement. En prenant en considération ce résultat, le ratio se trouve affecté à la hausse.

Deuxièmement, selon les experts, l'intervalle de temps entre les évaluations radiologiques dans la pratique clinique est généralement de 8 semaines à 12 semaines alors que dans l'étude de Cappuzzo, il est de 6 semaines. De ce fait, les patients pourraient en pratique être traités avec l'erlotinib sur une plus longue période en moyenne, le temps de constater la progression de la maladie. Ainsi, les coûts en erlotinib seraient plus élevés pour des bénéficiaires possiblement similaires, ce qui aurait pour effet d'affecter à la hausse les ratios estimés. Cet élément est considéré comme une source d'incertitude, mais les données disponibles ne permettent pas d'intégrer une hypothèse valide pour l'estimation du ratio.

Troisièmement, le nombre de cycles de chimiothérapie de première intention est de quatre dans l'étude de Cappuzzo, alors qu'au Québec on administre jusqu'à six cycles selon les habitudes de pratique clinique. Les experts sont d'avis qu'une option de traitement d'entretien permettrait d'uniformiser l'usage reconnu de quatre cycles, sur la base des données probantes disponibles. L'hypothèse que les patients non éligibles au traitement d'entretien continueraient de recevoir en moyenne cinq cycles de chimiothérapie standard en première intention de traitement, donc un cycle de plus que les personnes qui recevraient le traitement d'entretien avec l'erlotinib, a été jugée raisonnable. Ainsi, le ratio coût-utilité de l'erlotinib se trouve affecté à la baisse.

En conclusion, lorsqu'on considère l'ensemble des éléments présentés et selon le scénario retenu par l'INESSS, le ratio coût-utilité est estimé à près de 102 000 \$/QALY gagné. Ainsi, puisque la valeur du ratio est jugée trop élevée, l'INESSS est d'avis que l'erlotinib dans cette indication 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)

Les conséquences de l'inscription de l'erlotinib sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé sont partiellement prises en considération dans l'analyse des aspects économique et pharmacoéconomique. Le traitement d'entretien du cancer du poumon par l'erlotinib entraîne des conséquences qui ne peuvent être entièrement traduites par ces critères.

Présentement, un certain nombre de patients reçoivent jusqu'à six cycles d'une chimiothérapie standard à base de platine en première intention de traitement. Celles-ci ne recevraient que quatre cycles de chimiothérapie si elles étaient admissibles au traitement d'entretien avec

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).

l'erlotinib, ce qui réduirait l'utilisation des ressources matérielles et humaines des cliniques d'hémo-oncologie.

De plus, les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique ont accès à un traitement de deuxième intention lors de la progression de la maladie. Cependant, bon nombre d'entre eux ne pourront se prévaloir de ce traitement en raison d'une détérioration trop importante de leur état général. L'accès à un traitement d'entretien permettrait à plus de patients de recevoir un deuxième traitement pour ce type de cancer.

Cependant, l'INESSS est d'avis que ces éléments ne sont pas suffisants, à eux seuls, pour contrebalancer un ratio coût-utilité aussi élevé.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande de ne pas ajouter une indication reconnue à Tarceva^{MC} pour le traitement d'entretien du CPNPC sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et coll.** Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010; 11(6):521-29.
- **Coudert B, Ciuleanu T, Park K, et coll.** Survival benefit with erlotinib maintenance therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) according to response to first-line chemotherapy. *Ann Oncol* 2011 [En ligne. Page publiée le 24 mai 2011] DOI: 10.1093/annonc/mdr125.
- **Doyle S, Lloyd A, Walker M.** Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2008; 62(3):374-80;
- **Nafees S, Stafford M, Gavriel S, et coll.** Health state utilities for non-small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:84.

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

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).

TOCTINO^{MC} – Eczéma

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Toctino

Dénomination commune : Alitrétinoïne

Fabricant : Actelion

Forme : Capsule

Teneurs : 10 mg et 30 mg

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'alitrétinoïne est un rétinoïde endogène naturel dont la structure s'apparente à celle de la vitamine A. Il possède des effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires. Il est indiqué « chez l'adulte dans le traitement des formes graves d'eczéma chronique des mains réfractaire aux corticostéroïdes topiques puissants ». C'est le premier traitement systémique reconnu pour cette indication par Santé Canada. Toutefois, certains immunosuppresseurs systémiques inscrits sur les listes de médicaments, principalement la cyclosporine, sont utilisés chez la clientèle précitée. Par ailleurs, la photothérapie localisée, particulièrement la PUVA, une thérapie combinant le psoralène et le rayonnement ultraviolet de type A, peut constituer un traitement ponctuel de l'eczéma grave des mains. Il s'agit de la première évaluation de Toctino^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, celles de Ruzicka (2008) et de Bissonnette (2010) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique de l'alitrétinoïne.

Données sur l'efficacité

L'étude de Ruzicka (2008), à répartition aléatoire, est contrôlée par placebo et menée à double insu auprès de 1 032 patients atteints d'eczéma chronique, grave et réfractaire des mains, c'est-à-dire toujours symptomatique malgré l'usage d'un traitement d'au moins huit semaines avec un dermocorticoïde, dont quatre avec un stéroïde très puissant. Les sujets ont reçu l'alitrétinoïne à la dose de 10 mg ou de 30 mg ou encore un placebo, administrés une fois par jour jusqu'à l'obtention de la réponse thérapeutique attendue ou au maximum pendant 24 semaines; un traitement émollient et cytoprotecteur était obligatoire dans les deux groupes. Les participants ont ensuite été suivis pendant 24 semaines sans traitement, hormis l'application du traitement émollient et cytoprotecteur de base. Les principaux résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous.

<p>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).</p>
--

Principaux résultats de l'étude de Ruzicka (2008) comparant l'alitrétinoïne au placebo selon une analyse en intention de traiter

Paramètre d'efficacité	Alitrétinoïne		Placebo
	10 mg	30 mg	
Proportion de personnes ayant eu une réponse thérapeutique ^a évaluée par le médecin	27,5 % p = 0,004	47,7 % p < 0,001	16,6 %
Proportion de personnes ayant eu une réponse thérapeutique ^a évaluée par le patient	24 % p < 0,02	40 % p < 0,001	15 %
Pourcentage médian de réduction du score mTLSS ^b à la semaine 24 par rapport à sa valeur initiale	56 % p < 0,001	75 % p < 0,001	39 %
Délai de réponse chez le premier quartile des participants (jours) ^c	171	85	nd
Proportion de personnes ayant répondu à l'alitrétinoïne et ayant rechuté ^d au cours de la période de suivi de 24 semaines ^c	29,6 %	37,4 %	44,1 %
Délai médian avant une rechute ^d durant la période de suivi de 24 semaines (mois)	6,2	5,5	5,4

a La réponse thérapeutique correspond à l'atteinte d'une normalisation ou d'une quasi-normalisation de la peau, selon l'évaluation globale de la gravité de la maladie faite par le médecin (PGA) ou le patient (PaGA), selon le cas.

b *Modified total lesion symptom score* : score variant de 0 à 21 utilisé pour évaluer l'intensité de 7 symptômes associés à l'eczéma des mains

c Données en provenance de la monographie du produit

d Une rechute est constatée lorsque le score mTLSS atteint au moins 75 % de sa valeur initiale.

nd Non disponible

Le devis de cette étude est de bonne qualité méthodologique. Les paramètres d'efficacité choisis sont reconnus. Les résultats démontrent que l'alitrétinoïne est plus efficace que le placebo pour faire disparaître complètement ou presque complètement les symptômes. On note également que l'évaluation faite par le patient corrèle bien avec celle faite par le médecin, fort possiblement grâce à l'utilisation d'une bonne échelle d'évaluation de la gravité des symptômes (PaGA). Par ailleurs, la réponse et le temps requis pour obtenir une réponse thérapeutique dépendent de la dose d'alitrétinoïne. Il faut souligner cependant que le placebo procure une réduction non négligeable des symptômes évalués avec le score mTLSS, ce qui témoigne probablement de l'importance du traitement émollient et cytoprotecteur comme thérapie de base contre l'eczéma grave des mains. Malgré cela, cette étude permet de conclure que l'ajout de l'alitrétinoïne à cette thérapie procure des bénéfices supplémentaires.

L'étude de Bissonnette a évalué l'efficacité d'un nouveau cycle de traitement par l'alitrétinoïne chez 117 des patients de l'étude de Ruzicka (2008), répondant préalablement à leur traitement et ayant récidivé dans les 24 semaines après son arrêt. Pour traiter ce nouvel épisode, les sujets initialement soignés avec l'alitrétinoïne ont reçu la même dose de ce produit ou un placebo, alors que ceux ayant reçu un placebo ont à nouveau été traités avec un placebo, et ce, durant un maximum de 24 semaines. Contrairement à la population de l'étude de Ruzicka, dont la totalité avait une atteinte grave, celle de l'essai de Bissonnette avait une telle atteinte dans une proportion variant de 48 % à 69 % selon la teneur. Les principaux résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous.

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).

Principaux résultats de l'étude de Bissonnette (2008) selon une analyse en intention de traiter

Paramètre d'efficacité	Alitrétinoïne		Placebo
	10 mg	30 mg	
Proportion de personnes ayant eu une réponse thérapeutique ^a évaluée par le médecin	48 %	80 % ^b	26 %
Proportion de personnes ayant eu une réponse thérapeutique ^a évaluée par le patient	38 %	76 % ^b	21 %
Pourcentage moyen de réduction du score mTLSS ^c à la semaine 24	71 %	92 %	43 %
Délai de réponse du premier quartile des participants (jours) (IC95 %)	144 (85 à 182)	56 (31 à 58)	178 (141 à -)

a La réponse thérapeutique correspond à l'atteinte d'une normalisation ou d'une quasi-normalisation de la peau, selon l'évaluation globale faite par le médecin (PGA) ou le patient (PaGA), selon le cas.

b $p < 0,001$ contre le placebo, valeur descriptive seulement

c *Modified total lesion symptom score* : score variant de 0 à 21 utilisé pour évaluer la gravité de 7 symptômes de l'eczéma des mains

Il s'agit d'une étude d'extension de courte durée dans laquelle est sélectionné l'ensemble des patients de l'étude de Ruzicka (2008) ayant rechuté et dont la répartition aléatoire dépendait du traitement initial, avec les limites que ce type de devis comporte. Ainsi, la taille de l'échantillon n'a pas été préspecifiée et l'analyse statistique n'est que descriptive. L'étude de Bissonnette n'est toutefois pas suffisamment longue pour évaluer l'effet de l'alitrétinoïne sur le contrôle de la maladie à très long terme et sur la fréquence et la durée des rechutes, compte tenu du fait que l'eczéma des mains est généralement chronique.

Par ailleurs, la proportion de répondants à l'alitrétinoïne dans cette étude est très supérieure à celle obtenue dans l'étude de Ruzicka (2008), possiblement en raison du degré moindre d'atteinte avant le début du traitement d'une récurrence. Cela renforce donc la validité externe de l'essai de Bissonnette. De plus, l'ampleur de la différence entre les proportions de patients ayant répondu à l'alitrétinoïne à la dose de 30 mg et au placebo milite en faveur de l'efficacité de l'alitrétinoïne pour traiter une récurrence de la maladie.

Données sur l'innocuité

Les effets indésirables de l'alitrétinoïne les plus souvent rapportés au cours des études ont été les céphalées (11 % à 20 %), les bouffées vasomotrices et des modifications à certains paramètres biologiques, telles l'augmentation de la cholestérolémie et de la triglycémie. La fréquence des problèmes mucocutanés est moindre qu'avec d'autres rétinoïdes. L'alitrétinoïne étant tératogène, le *Plan de prévention de la grossesse* a été mis en place pour ce produit.

Conclusion

La documentation scientifique concernant les options de traitement possibles pour l'eczéma des mains réfractaire aux dermocorticoïdes puissants, en traitement de première intention, est plutôt faible. Les immunosuppresseurs topiques (tacrolimus et pimécrolimus) et systémiques (méthotrexate, cyclosporine et azathioprine) étudiés n'ont pas été officiellement reconnus par Santé Canada pour le traitement de l'eczéma des mains. Les études relatives aux traitements systémiques sont trop peu nombreuses et elles comportent des limites. Ainsi, les effets indésirables, tant infectieux que carcinologiques, ne peuvent être appréciés et leur utilisation au long cours ne peut être recommandée. Par ailleurs, l'usage à long terme de la photothérapie ne peut se concevoir compte tenu des risques carcinogènes. L'alitrétinoïne demeure donc le seul

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).

Ratio coût-utilité différentiel entre l'alitrétinoïne et le placebo pour le traitement de l'eczéma grave des mains réfractaire aux corticostéroïdes, perspective sociétale

Différentiel comparativement au placebo	Fabricant	INESSS
Coût différentiel total moyen par patient ^a		nd
QALY différentiel moyen par patient ^a		nd
Ratio coût-utilité différentiel ^a		Estimation non valide
Analyse de sensibilité		Grande incertitude

a Sur un horizon temporel de 12 ans

nd Non disponible

Le type d'analyse présentée est jugé adéquat. Toutefois, le choix du comparateur pourrait être remis en question. En effet, selon les lignes directrices canadiennes (Lynde 2010), le meilleur comparateur pour l'alitrétinoïne serait la photothérapie. Toutefois, étant donné l'absence de données cliniques de qualité comparant son efficacité à celle de l'alitrétinoïne dans cette indication, elle ne peut être retenue pour la comparaison pharmacoéconomique. Pour sa part, la cyclosporine n'est également pas considérée comme un comparateur. Toujours selon ces lignes directrices, elle devrait être utilisée en dernier recours chez cette clientèle et donc, après l'essai de la photothérapie ou de l'alitrétinoïne. De plus, aucune étude ne compare son efficacité à celle de l'alitrétinoïne. Alors, dans ces circonstances, la comparaison par rapport au placebo, soit les soins standards, est acceptable, car des données cliniques de qualité le comparant à l'alitrétinoïne sont disponibles (Ruzicka 2008). D'ailleurs, il n'est pas rare que des patients souffrant de cette condition ne soient traités qu'avec des agents émoullissants et cytoprotecteurs.

Par ailleurs, de l'avis de l'INESSS, cette étude comporte des limites, ou des hypothèses non retenues, entre autres :

- des erreurs dans le calcul des coûts ont été identifiées dans le modèle, ce qui mine la crédibilité des résultats;
- selon des experts consultés, le nombre de visites chez le dermatologue et les pertes de productivité considérés s'avèrent surestimés. Le nombre de visites chez le dermatologue aurait dû être moins important chez les gens traités avec les soins standards seulement comparativement aux personnes prenant l'alitrétinoïne;
- en cas d'échec, le coût de la PUVA est considéré alors [redacted]. Cela peut favoriser les personnes prenant de l'alitrétinoïne, puisque selon les données d'efficacité, elles ont moins d'échec du traitement et elles ont donc moins recours à cette thérapie que les sujets employant les soins standards seulement;
- la valeur d'utilité attribuée à l'état d'échec du traitement semble faible compte tenu de la condition évaluée. La différence d'utilité entre l'état de guérison complète ou presque complète serait surestimée, ce qui confère un avantage de qualité de vie non confirmé à l'alitrétinoïne;
- l'absence d'analyses de sensibilité univariées et probabilistes, sur certains paramètres critiques, permettant de mieux quantifier la variabilité du ratio coût-utilité.

Compte tenu des éléments précédents et de la grande incertitude qui en découle, l'INESSS ne peut apprécier adéquatement le rendement coût-efficacité de l'alitrétinoïne comparativement au placebo. Ainsi, il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique par manque de données valides.

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)

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 de ne pas inscrire Toctino^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bissonnette R, Worm M, Gerlach B.** Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema. *Br J Dermatol* 2010; 162:420-6.
- **Lynde C, Guenther L, Diepgen T, et coll.** Canadian hand dermatitis management guidelines. *J Cutan Med Surg* 2010; 14(6):267-84.
- **Ruzicka T, Larsen FG, Galewicz D, et coll.** Oral alitretinoin (9-*cis* retinoic acid) therapy for chronic hand dermatitis in patients refractory to standard therapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Arch Dermatol* 2004; 140:1453-8.
- **Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, et coll.** Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-*cis* retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Br J Dermatol* 2008; 158(4):808-17. (Étude BACH).
- **Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, et coll.** Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systemic review and economic evaluation. *UK Health Technology Assessment*. 2006; 10(31).

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).

VIMOVO^{MC} – Arthrose – Polyarthrite rhumatoïde – Spondylarthrite ankylosante

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Vimovo

Dénomination commune : Naproxène/esoméprazole

Fabricant : AZC

Forme : Comprimé à libération contrôlée

Teneurs : 375 mg – 20 mg, 500 mg – 20 mg

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Vimovo^{MC} est une association à dose fixe qui combine un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) à libération immédiate, l'esoméprazole, et un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), le naproxène sous forme entérosoluble. Il est indiqué « pour le traitement des signes et des symptômes de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante et pour la diminution du risque d'ulcères gastriques chez les patients à risque de présenter des ulcères gastriques associés aux AINS ». Plusieurs AINS et IPP sont inscrits sur les listes, dont les deux composants de Vimovo^{MC}. Il s'agit de la première évaluation de ce produit par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du naproxène et de l'esoméprazole a été reconnue. Dans le cadre des présents travaux, parmi les publications analysées, les études de Goldstein (2010) et de Hochberg (2011) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique de l'association.

Prévention de l'ulcère gastrique

L'étude de Golstein est composée de deux essais au devis identique, à répartition aléatoire, à double insu. L'objectif principal est de comparer, sur une période de six mois, l'incidence cumulative d'ulcères gastriques chez 861 sujets qui reçoivent Vimovo^{MC} 500 mg - 20 mg deux fois par jour ou le naproxène 500 mg deux fois par jour. Ces sujets, âgés en moyenne de 60 ans, ont une gastroscopie normale et ne sont pas porteurs d'*Helicobacter pylori*. Seulement 6 % à 11 % ont un antécédent d'ulcère gastrique ou duodénal. La majorité des sujets sont atteints d'arthrose. La présence d'un ulcère gastrique, caractérisé par une profondeur de 3 mm ou plus, est confirmée par endoscopie. Environ 20 % des sujets consomment une faible dose d'acide acétylsalicylique (≤ 325 mg). Les principaux résultats sont les suivants :

- la proportion d'ulcère gastrique pour le premier essai est de 4,1 % dans le groupe recevant Vimovo^{MC}, tandis qu'elle est de 23,1 % dans le groupe recevant le naproxène ($p < 0,001$);
- la proportion d'ulcère gastrique pour le second essai est de 7,1 % dans le groupe recevant Vimovo^{MC}, tandis qu'elle est de 24,3 % dans le groupe recevant le naproxène ($p < 0,001$);
- les abandons causés par les effets indésirables touchant les voies gastro-intestinales supérieures sont moindres dans le groupe recevant Vimovo^{MC} comparativement au groupe recevant le naproxène.

Le devis méthodologique de cette étude est jugé adéquat. Cependant, certaines limites sont identifiées, ce qui exige une certaine prudence dans l'interprétation des résultats. Le pourcentage d'abandons est relativement élevé, avec 24 % et 28 % pour les première et

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).

seconde études, respectivement. L'incidence des complications d'ulcères, tels les saignements et les perforations gastro-intestinales, n'est pas documentée pour Vimovo^{MC}. Néanmoins, cette étude démontre comme attendu que Vimovo^{MC} est plus efficace que le naproxène seul pour prévenir le développement des ulcères gastriques.

Traitement de l'arthrose du genou

L'étude de Hochberg est composée de deux essais au devis identique, à répartition aléatoire, à double insu, de non-infériorité. Le but de l'étude est de comparer l'efficacité de Vimovo^{MC} 500 mg - 20 mg deux fois par jour à celle du célécoxib 200 mg une fois par jour, ainsi qu'à celle du placebo. Cette étude d'une durée de 12 semaines comprend 1 234 sujets souffrant d'arthrose du genou. La douleur et la mobilité sont évaluées à l'aide de l'échelle *Western Ontario and McMaster Arthritis Index* (WOMAC). La qualité de vie des sujets est évaluée à l'aide du questionnaire *Patient Global Assessment* (PGA). Les résultats démontrent que Vimovo est non inférieur au célécoxib pour les trois paramètres principaux évalués.

Bioéquivalence de Vimovo^{MC} 375 mg - 20 mg

La biodisponibilité de Vimovo^{MC} est évaluée chez des sujets sains et les résultats montrent, selon les standards de Santé Canada, que le comprimé de Vimovo^{MC} 375 mg - 20 mg est bioéquivalent aux comprimés de naproxène 375 mg (Naprosyn^{MC}) et d'esoméprazole 20 mg (Nexium^{MC}) pris en concomitance.

Aucunes données cliniques ne viennent appuyer l'hypothèse que Vimovo^{MC} améliorerait l'observance au traitement combiné d'un AINS et d'un IPP chez les personnes à risque.

En conclusion, la valeur thérapeutique du naproxène et de l'esoméprazole a été reconnue par le passé. L'ensemble des données de la présente évaluation montre que Vimovo^{MC} est plus efficace pour prévenir l'ulcère gastrique que le naproxène utilisé seul et est non inférieur au célécoxib pour traiter l'arthrose du genou. Ainsi, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de Vimovo^{MC}. Cependant aucunes données cliniques n'attestent que Vimovo^{MC} permet de réduire les complications liées à l'ulcère, telles que les saignements et les perforations, ni ne permet d'améliorer l'observance à l'IPP lorsque pris en association à dose fixe avec l'AINS.

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

Le coût mensuel du traitement avec Vimovo^{MC}, à raison d'une prise biquotidienne, s'élève à 71 \$ pour chacune des deux teneurs. Ce coût est supérieur à celui de la combinaison des versions génériques de naproxène et d'esoméprazole, peu importe la teneur de naproxène retenue (variant de 63 \$ à 67 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une étude coût-utilité non publiée. Les ratios différentiels comparant Vimovo^{MC} et différentes associations AINS – IPP ainsi que le célécoxib seul y sont évalués chez les sujets à risque modéré de complications gastro-intestinales ou à risque intermédiaire de complications cardiovasculaires. Cette analyse est réalisée chez des cohortes de personnes âgées de 50 ans et de 65 ans, stratifiées selon le risque gastro-intestinal et cardiovasculaire. Elle :

- [REDACTED];
- porte sur un horizon temporel de quatre ans;

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).

- intègre les données d'innocuité qui proviennent des études de Latimer (2009) et de Trelle (2011). L'efficacité analgésique [REDACTED];
- inclut les valeurs d'utilité qui proviennent également de l'étude de Latimer;
- est réalisée selon une perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés les coûts directs tels ceux de l'acquisition des traitements et de la prise en charge des effets indésirables gastro-intestinaux et cardiovasculaires. La perspective sociétale dans laquelle sont retenus les coûts associés à la perte de productivité encourue en présence d'une manifestation gastro-intestinale est également présentée;
- se conclut par des ratios coût-utilité différentiels [REDACTED] pour Vimovo^{MC} lorsque comparé au célécoxib et aux différentes combinaisons AINS-IPP, peu importe le sous-groupe considéré.

L'INESSS est d'avis qu'aucunes données probantes ne permettent d'accorder un avantage à Vimovo^{MC} pour l'observance à l'agent gastroprotecteur. Ainsi, les risques de complications gastro-intestinales et cardiovasculaires sont jugés équivalents à ceux associés à l'IPP et à l'AINS pris séparément. De plus, puisque les deux composantes de Vimovo^{MC} sont inscrites aux listes en versions génériques, ces dernières sont retenues pour la comparaison du coût de traitement. Ainsi, sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires, l'analyse de minimisation des coûts démontre que le coût de traitement avec Vimovo^{MC} est supérieur; ce dernier ne satisfait donc 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)

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 de ne pas inscrire Vimovo^{MC} sur les listes de médicaments, puisqu'il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Goldstein JL, Hochberg MC, Fort JG, et coll.** Clinical trial: the incidence of NSAID-associated endoscopic ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen plus esomeprazole magnesium) vs. enteric-coated naproxen alone. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32(3):401-13.
- **Hochberg MC, Fort JG, Svensson O, et coll.** Fixed-dose combination of enteric-coated naproxen and immediate-release esomeprazole has comparable efficacy to celecoxib for knee osteoarthritis : two randomized trials. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(6):1243-53.
- **Latimer N, Lord J, Grant RL, et coll.** Cost effectiveness of COX 2 selective inhibitors and traditional NSAIDs alone or in combination with a proton pump inhibitor for people with osteoarthritis. *BMJ* 2009; 339:b2538.

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).

- **Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et coll.** Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:c7086.

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).

VOLULYTE^{MC} – Hypovolémie - Expansion du volume plasmatique

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Volulyte

Dénomination commune : Hydroxyéthylamidon

Fabricant : Fresenius

Forme : Solution injectable

Teneur : 6 %

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Volulyte^{MC} est un expanseur plasmatique de la classe des colloïdes synthétiques, de type hydroxyéthylamidon (HEA). Il est désigné par l'abréviation HEA 130/0,4, ce qui reflète son poids moléculaire (130 kDa) et son degré de substitution (0,4). Il est conditionné dans une solution isotonique d'électrolytes (HEA à 6 % en solution de lactate de Ringer). Selon Santé Canada, Volulyte^{MC} est indiqué « dans le traitement de l'hypovolémie, lorsqu'une expansion du volume plasmatique est nécessaire ». D'autres expanseurs volémiques sont inscrits à la *Liste de médicaments – Établissements*, soit Pentaspan^{MC} (HEA 200/0,5 à 10 % en solution saline) et Voluven^{MC} (HEA 130/0,4 à 6 % en solution saline). Il s'agit de la première évaluation de Volulyte^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'étude de Base (2011) est un essai à répartition aléatoire, à double insu, qui compte 81 sujets ayant subi une chirurgie cardiaque élective. Il s'agit d'une étude d'équivalence entre l'HEA 130/0,4 conditionné dans deux solutions différentes (Volulyte^{MC}, dans une solution de lactate de Ringer et Voluven^{MC}, en solution saline). Le paramètre principal est le volume de solution d'HEA perfusé afin de maintenir un statut hémodynamique stable dans les six heures suivant une chirurgie.

Les résultats montrent qu'un volume similaire d'HEA est perfusé dans les deux groupes. Il est de 2 390 ml chez les sujets recevant Volulyte^{MC} et de 2 240 ml chez ceux recevant Voluven^{MC} (IC95 % : -77 ml à 377 ml). L'équivalence d'efficacité entre les deux types de solution d'HEA est démontrée par la différence des volumes transfusés en postchirurgie qui se situe à l'intérieur de la marge d'équivalence établie (± 500 ml). La chlorémie sérique est moins élevée pour les sujets sous Volulyte^{MC} que pour ceux recevant Voluven^{MC}, un paramètre secondaire de l'étude. De même, le pH artériel est plus élevé pour ceux recevant Voluven^{MC}.

L'étude de Base comporte un nombre restreint de sujets, dans une condition opératoire élective, ce qui ne reflète pas nécessairement toutes les populations de patients susceptibles de recevoir un expanseur volémique en milieu hospitalier. Les résultats sont néanmoins jugés extrapolables à d'autres populations, en situation clinique où le maintien des paramètres hémodynamiques est nécessaire. L'efficacité et l'innocuité sont jugées équivalentes pour la condition des sujets étudiés. Toutefois, les avantages sur la chlorémie et sur le pH artériel, bien que statistiquement significatifs, ne représentent pas des bénéfices cliniques tangibles puisque leurs niveaux demeurent dans un écart acceptable.

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).

Par ailleurs, l'autre agent expanseur volémique inscrit à la *Liste de médicaments – Établissements*, Pentaspan^{MC}, possède des caractéristiques pharmacologiques différentes. Il n'est donc pas considéré comme un comparateur adéquat pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de Volulyte^{MC}.

En conclusion, l'INESSS reconnaît l'équivalence d'efficacité entre Voluven^{MC} et Volulyte^{MC}, ainsi la valeur thérapeutique de Volulyte^{MC} est reconnue.

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

Le prix de Volulyte^{MC}, pour un format de 500 ml, est de ■■■. Pour des formats identiques, le prix de Voluven^{MC} est de 55 \$ tandis que celui de Pentaspan^{MC} est de 62 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant soumet une analyse de minimisation des coûts non publiée qui évalue les économies engendrées par l'usage de Volulyte^{MC} par rapport à l'utilisation de Voluven^{MC} et de Pentaspan^{MC}. L'hypothèse d'équivalence d'efficacité et d'innocuité entre Volulyte^{MC} et Voluven^{MC} est justifiée à l'aide des résultats de l'étude de Base. L'analyse compare seulement le prix unitaire des produits et n'inclut pas la marge bénéficiaire du grossiste.

Ce type d'analyse est jugé adéquat étant donné que l'équivalence d'efficacité et d'innocuité entre Volulyte^{MC} et Voluven^{MC} est reconnue. Toutefois, la comparaison avec Pentaspan^{MC} n'est pas retenue. Lorsque les prix actuellement en vigueur sont considérés, le coût de traitement de Volulyte^{MC} n'est pas justifié puisqu'il est plus élevé que celui de Voluven^{MC}. En conséquence, l'INESSS est d'avis que Volulyte^{MC} 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)

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

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande de ne pas inscrire Volulyte^{MC} à la *Liste de médicaments – Établissements*, car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Base EM, Standl T, Lassnigg A, et coll.** Efficacy and safety of hydroxyethyl starch 6% 130/0.4 in a balanced electrolyte solution (Volulyte) during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25(3):407-14.

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

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).

5 RÉÉVALUATION DE CERTAINS MÉDICAMENTS

5.1 DÉCISIONS ANTÉRIEURES MAINTENUES

CIMZIA^{MC} – Polyarthrite rhumatoïde (PAR)

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Cimzia

Dénomination commune : Certolizumab

Fabricant : U.C.B.

Forme : Solution pour injection

Teneur : 200 mg/ml

Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le certolizumab est un agent doté d'une spécificité pour le facteur de nécrose tumorale humain (TNF). Il est indiqué « en association avec le méthotrexate (MTX), [...] pour le traitement des adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PAR) active, modérée ou sévère afin d'en diminuer les signes et les symptômes, d'induire une réponse clinique majeure et d'atténuer la progression des lésions articulaires visibles à la radiographie. Il est aussi recommandé en monothérapie chez les personnes qui ne tolèrent pas le MTX ». D'autres agents biologiques sont inscrits aux listes de médicaments pour le traitement de la PAR. Il s'agit de l'abatacept (Orencia^{MC}), de l'adalimumab (Humira^{MC}), de l'éta nercept (Enbrel^{MC}), de l'infliximab (Remicade^{MC}), du rituximab (Rituxan^{MC}) et du tocilizumab (Actemra^{MC}). Il s'agit d'une réévaluation de Cimzia^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Février 2010, Avis de refus – Valeur thérapeutique

Juin 2010 et

Février 2011

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors des évaluations précédentes, l'efficacité du certolizumab sur certains paramètres d'évaluation de la PAR a été reconnue (Keystone 2008, Smolen 2009). Ces bénéfices sont :

- la réduction des signes et des symptômes de la PAR de même que l'amélioration de l'état fonctionnel;
- l'effet favorable sur le ralentissement de la progression des lésions visibles à la radiologie est observé à un an. Le ralentissement est détectable dès la 24^e semaine;
- le maintien de la réponse clinique à 52 semaines évaluée selon les critères établis par l'American College of rheumatology (ACR).

Bien que ces éléments soient reconnus, les abandons nombreux avaient été critiqués et la dose moyenne concomitante de MTX y était inférieure à 15 mg. De plus, l'efficacité à long terme n'avait pas été démontrée à la satisfaction de l'INESSS. En effet, la phase ouverte de l'étude

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).

RAPID-1 (manuscrit non publié) a été réalisée avec une dose de certolizumab de 400 mg toutes les deux semaines. Or, la dose approuvée par Santé Canada est de 200 mg toutes les deux semaines. Ainsi, la valeur thérapeutique n'avait pas été reconnue.

Dans le cadre des présents travaux, une analyse *post hoc* de l'étude RAPID-1 (Keystone 2008) publiée par Keystone (2011) est étudiée. Son objectif est d'évaluer le lien entre l'obtention d'une réponse clinique précoce (à la semaine 12) et la progression de la maladie observée à la semaine 52. L'étude ne porte que sur les sujets de l'étude RAPID-1 : ceux assignés à la dose de 200 mg et considérés comme répondants.

Les auteurs de cette analyse *post hoc* concluent qu'une réponse précoce avec le certolizumab est associée à un maintien de l'efficacité ainsi qu'à une détérioration moindre des articulations à un an. Elle ne permet toutefois pas d'extrapoler ces bénéfices à plus long terme. Il faut rappeler que l'INESSS avait signifié que le maintien de l'efficacité clinique à deux ans du certolizumab, à la dose de 200 mg toutes les deux semaines, devait être démontré puisqu'il s'agit d'une maladie chronique. Or, les nouvelles données fournies ne répondent pas à cette attente. Ainsi, l'INESSS n'est toujours pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique du certolizumab pour le traitement de la PAR.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande de ne pas inscrire Cimzia^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait toujours pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la PAR.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Keystone EC, Curtis JR, Fleishmann RM, et coll.** Rapid improvement in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis following certolizumab pegol treatment predicts better longterm outcomes: post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2011; Mar 1 [Epub ahead of print].
- **Keystone EC, Heijde D, Mason D Jr, et coll.** Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58(11):3319-29 (RAPID 1).
- **Smolen J, Landewé RB, Mease P, et coll.** Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 797-804.

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

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).

DAXAS^{MC} – Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Daxas

Dénomination commune : Roflumilast

Fabricant : Nycomed

Forme : Comprimé

Teneur : 500 mcg

Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le roflumilast est un anti-inflammatoire non stéroïdien conçu pour cibler l'inflammation systémique et pulmonaire. Son mécanisme anti-inflammatoire repose sur l'inhibition sélective de la phosphodiesterase 4 (PDE4). Le roflumilast, administré par voie orale, est indiqué « à titre de traitement d'appoint aux bronchodilatateurs pour le traitement d'entretien de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) grave associée à la bronchite chronique (c.-à-d., patients qui ont des antécédents de toux et d'expectorations chroniques) chez des adultes ayant des antécédents de poussées fréquentes d'exacerbations ». À la section régulière des listes, on trouve des agonistes β_2 à longue action (BALA), un anticholinergique à longue action (ACLA) ainsi que des corticostéroïdes, tous à prendre par inhalation. Les associations d'un BALA avec un corticostéroïde inhalé se trouvent à la section des médicaments d'exception pour les patients atteints de MPOC d'intensité modérée ou grave qui présentent au moins une exacerbation par année.

La présente évaluation découle de l'opportunité que l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a offerte au fabricant de soumettre une demande de révision à la suite du refus d'inscrire Daxas^{MC} sur les listes de médicaments.

BREF HISTORIQUE

Juin 2011 Avis de refus – Valeur thérapeutique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation précédente, la valeur thérapeutique du roflumilast pour le traitement d'appoint aux bronchodilatateurs pour le traitement d'entretien de la MPOC grave associée à la bronchite chronique chez les adultes ayant des antécédents de poussées fréquentes d'exacerbations n'a pas été reconnue. Dans les études contre placebo (Calverley 2009, Fabbri 2009), qu'il soit en addition à un BALA, à un ACLA ou à un bronchodilatateur à courte durée d'action, le roflumilast ne procure, au point de vue clinique, qu'une faible amélioration de la fonction respiratoire chez les personnes atteintes de MPOC d'intensité modérée ou grave. Quant à celles qui présentent une bronchite chronique et des antécédents d'exacerbations, l'effet du roflumilast sur la réduction des exacerbations est jugé modeste. Par ailleurs, aucun avantage significatif sur la qualité de vie des patients n'est observé dans ces études. Quant au positionnement du roflumilast dans l'arsenal thérapeutique, il n'est pas bien défini; l'absence de données comparatives avec les thérapies actuellement recommandées pour le traitement d'entretien de la MPOC grave est déplorée.

<p>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).</p>
--

Dans le cadre des présents travaux, un argumentaire ainsi qu'une analyse de la revue de la Collaboration Cochrane (Chong 2011) sont considérés afin d'apprécier la valeur thérapeutique du roflumilast sur l'amélioration de la fonction respiratoire et sur la réduction des exacerbations. De plus, concernant le positionnement du roflumilast dans l'arsenal thérapeutique, une analyse par comparaison mixte (Mills 2011) est évaluée.

Roflumilast et amélioration de la fonction respiratoire

L'argumentaire soumis a comme objectif de démontrer que l'amélioration de la fonction respiratoire n'est pas un paramètre pertinent pour l'évaluation du roflumilast et qu'une amélioration minimale de 100 ml sur le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), considérée comme cliniquement significative, s'avère un seuil inapproprié en raison de la variabilité du degré d'obstruction bronchique initial de chacun des patients.

L'amélioration de la fonction respiratoire, par l'analyse du VEMS, ne peut pas être l'unique paramètre clinique considéré pour évaluer l'efficacité du roflumilast, qui possède un mécanisme d'action anti-inflammatoire. L'INESSS juge toutefois important de l'évaluer puisqu'il s'agit d'un des objectifs principaux des études retenues (Calverley, Fabbri). De plus, à défaut d'obtenir l'unanimité dans divers écrits scientifiques quant à une valeur minimale d'amélioration cliniquement significative sur le VEMS, il est raisonnable de se baser sur des recommandations d'experts. En effet, au point de vue clinique, une différence minimale de 100 ml sur le VEMS est considérée comme cliniquement significative par l'American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force (Cazzola 2008). Parmi les publications analysées, l'amélioration maximale observée sur le VEMS est de 80 ml lorsque le roflumilast est administré en ajout au tiotropium comparativement à l'administration du tiotropium seul (Fabbri). Ce résultat se trouve donc en deçà du seuil retenu de 100 ml. Finalement, aucune donnée probante ne permettent d'évaluer l'effet de la gravité initiale de la MPOC sur l'amélioration obtenue sur le VEMS. Ainsi, une comparaison de l'efficacité du roflumilast ne peut pas être réalisée entre des sujets qui ont des degrés d'atteinte différents. Les études de Calverley et de Fabbri ne permettent donc pas d'identifier une population qui pourrait bénéficier davantage d'un traitement avec le roflumilast.

Roflumilast et réduction de la fréquence des exacerbations

L'INESSS convient que la réduction de la fréquence des exacerbations s'avère un objectif clinique qui fait davantage consensus pour évaluer l'efficacité du roflumilast chez les adultes atteints d'une MPOC grave.

Dans la revue de la Collaboration Cochrane (Chong), une analyse de sous-groupe montre que le roflumilast, administré à une dose unique quotidienne de 500 mcg, réduit de façon statistiquement significative le pourcentage de sujets présentant une exacerbation par rapport au placebo (réduction de 23 %; rapport de cotes de 0,77 (IC95 % : 0,69 à 0,87)). Ce résultat est difficile à interpréter puisque le degré de gravité des exacerbations et les définitions qui leurs sont associées ne sont pas mentionnés pour chacune des études incluses. Il est donc impossible de confirmer que les bénéfices observés sont les mêmes. Le résultat de cette analyse n'est donc pas retenu.

Parmi les publications analysées, la réduction maximale observée de la fréquence moyenne des exacerbations modérées et graves est de 21 % (réduction de 0,32 exacerbation, $p = 0,01$) lorsque le roflumilast est administré en ajout à un BALA comparativement au placebo (Rabe

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).

2011). Pour ce paramètre spécifique, l'efficacité du roflumilast est jugée modeste puisque ce résultat se trouve à la limite du seuil de 22 % considéré comme cliniquement significatif (Cazzola). Cette ampleur d'efficacité du produit s'avère approximativement du même ordre de grandeur que celles obtenues avec les associations fluticasone/salmétérol ou budésonide/formotérol contre placebo.

Concernant le degré de gravité des exacerbations, les résultats de la publication de Calverley montrent que le roflumilast réduit de façon statistiquement significative la fréquence moyenne des exacerbations modérées (réduction de 17 %), mais pas celle des exacerbations graves par rapport au placebo. En clinique, ces résultats signifient que le roflumilast entraîne une diminution de la prise de corticostéroïdes, mais qu'il ne diminue pas le nombre d'hospitalisations et de décès. Ainsi, bien que son efficacité soit acceptable mais modeste, l'ajout du roflumilast aux bronchodilatateurs contribue à diminuer la fréquence des exacerbations modérées, mais pas celle des exacerbations graves qu'un patient peut présenter. Toutefois, il importe de préciser que les études ne permettent pas de comparer l'effet clinique du traitement avec le roflumilast chez un patient qui présente des exacerbations fréquentes comparativement à un patient qui en a très peu.

Roflumilast et amélioration de la qualité de vie

Il est reconnu qu'une augmentation de la fréquence des exacerbations entraîne un déclin de la fonction pulmonaire et ainsi, une diminution de la qualité de vie. Toutefois, dans les études retenues, aucune amélioration de la qualité de vie des sujets n'est observée avec l'usage du roflumilast selon le questionnaire de qualité de vie EuroQol (EQ-5D). L'usage d'un questionnaire spécifique à la MPOC, tel que le *St-George's respiratory questionnaire* (SGRQ), aurait été plus pertinent à ce type d'évaluation.

Place du roflumilast dans l'arsenal thérapeutique

L'analyse par comparaison mixte de Mills vise à déterminer l'efficacité relative de dix régimes thérapeutiques sur la réduction de la fréquence des exacerbations observée chez des patients atteints de MPOC d'intensité modérée ou grave. Selon cette analyse, le roflumilast réduit plus efficacement les exacerbations lorsqu'il est ajouté à un ACLA comparativement à toutes les autres combinaisons de traitement. Dans une analyse secondaire, où quinze combinaisons de traitement sont évaluées, le roflumilast en ajout à un BALA, à un ACLA et à un corticostéroïde inhalé montre la meilleure efficacité pour ce même objectif visé.

Les résultats de cette analyse par comparaison mixte ne sont pas retenus, car celle-ci présente plusieurs limites méthodologiques. Concernant les études sélectionnées pour les comparaisons indirectes, on note une variabilité dans les devis, dans les critères d'inclusion et d'exclusion et dans les définitions des exacerbations. De plus, une seule étude est souvent considérée pour les comparaisons et plusieurs résultats obtenus pour les comparaisons indirectes ne sont pas statistiquement significatifs. Finalement, l'hypothèse retenue d'addition des effets de chacun des médicaments inclus dans les combinaisons de traitement est rejetée. Ainsi, les données sont toujours jugées insuffisantes pour permettre de positionner adéquatement le produit dans l'algorithme de traitement de la MPOC.

En conclusion, les données cliniques obtenues chez les individus atteints de MPOC grave associée à la bronchite chronique et qui présentent des antécédents d'exacerbations montrent que l'ajout du roflumilast aux bronchodilatateurs ne confère pas de bénéfice clinique additionnel

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).

sur la fonction respiratoire. Il permet toutefois de réduire la fréquence des exacerbations modérées qui nécessitent la prise de corticostéroïdes. Son effet sur l'amélioration de la qualité de vie des patients et la place qu'il pourrait occuper dans l'arsenal thérapeutique de la MPOC restent toujours à préciser.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande à nouveau de ne pas inscrire Daxas^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et coll.** Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374(9691):685-94.
- **Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, et coll.** Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. American Thoracic Society; European Respiratory Society Task Force on outcomes of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31(2):416-69.
- **Chong J, Poole P, Leung B, et coll.** Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5:CD002309.
- **Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et coll.** Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374(9691):695-703.
- **Mills EJ, Druyts E, Ghement I, et coll.** Pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Clin Epidemiol* 2011; 3:107-29.
- **Rabe KF.** Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol* 2011; 163(1):53-67.

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

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).

IRESSA^{MC} – Cancer du poumon

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Iressa

Dénomination commune : Gefitinib

Fabricant : AZC

Forme : Comprimé

Teneur : 250 mg

Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

Dans le cadre de l'évaluation de ce dossier, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a consulté le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de la Direction québécoise du cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux, sur certaines hypothèses cliniques nécessaires à l'analyse des aspects pharmacoéconomiques.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le gefitinib est un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Il a une activité antitumorale sur les tumeurs présentant une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR. Il est indiqué « pour le traitement de première intention des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif) ou métastatique et présentant une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR ». Actuellement, le traitement de cette pathologie est constitué de sels de platine (cisplatine ou carboplatine) en association avec la gemcitabine (Gemzar^{MC} et autres), le paclitaxel (Taxol^{MC} et autres) ou la vinorelbine (Navelbine^{MC} et autres).

La présente évaluation découle de l'opportunité que l'INESSS a offerte au fabricant de soumettre une demande de révision à la suite du refus d'inscrire Iressa^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de première intention du CPNPC.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2010 Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

Février 2011, Maintien à l'étude

Juin 2011

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation précédente, la valeur thérapeutique du gefitinib pour le traitement de première intention chez les personnes atteintes d'un CPNPC avancé ou métastatique avec la mutation de l'EGFR a été reconnue. Cette conclusion repose sur les résultats des essais cliniques à répartition aléatoire et contrôlés de Mok (2009) et de Maemondo (2010). Le but de ces études est de comparer l'efficacité et l'innocuité du gefitinib à celles de l'association carboplatine/paclitaxel. Les principaux résultats sont les suivants :

- la survie sans progression est prolongée de trois mois (Mok) à cinq mois (Maemondo) avec le gefitinib comparativement à l'association carboplatine/paclitaxel;

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).

- la survie médiane globale des patients recevant le gefitinib n'est pas différente de celle des patients recevant l'association carboplatine/paclitaxel;
- le gefitinib augmente le pourcentage de réponses complète et partielle comparativement à l'association carboplatine/paclitaxel;
- le gefitinib améliore significativement la qualité de vie (Mok) et sa toxicité est moindre que celle du traitement comparateur.

En conclusion, les données cliniques montrent que le gefitinib prolonge la survie sans progression, en première intention de traitement, chez les patients atteints d'un CPNPC avancé ou métastatique présentant la mutation de l'EGFR, comparativement à ceux traités avec l'association carboplatine/paclitaxel. Leur survie globale est cependant de même ampleur. Cela peut s'expliquer par les traitements reçus en deuxième intention car ils diffèrent d'un groupe à l'autre. Les résultats découlent de deux essais cliniques de bonne qualité méthodologique car, notamment dans l'étude de Maemondo, la survie sans progression a été déterminée par des évaluateurs externes. La symptomatologie des individus est améliorée. Cela est appuyé par les résultats sur la qualité de vie et ceux sur le pourcentage de réponse. De plus, le gefitinib est moins toxique. En conséquence, pour l'ensemble de ces considérations, l'INESSS reconnaît que le gefitinib satisfait au critère de la valeur thérapeutique en traitement de première intention chez les patients atteints d'un CPNPC avancé ou métastatique présentant la mutation de l'EGFR.

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

Le coût pour 21 jours de traitement avec le gefitinib est de 1 539 \$. Ce coût est plus élevé que celui des traitements comparateurs, qui varie de 100 \$ à 600 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée évalue le ratio coût-utilité différentiel entre le gefitinib et différentes associations d'antinéoplasiques pour le traitement de première intention du CPNPC avancé ou métastatique avec la mutation de l'EGFR. Le modèle compare le gefitinib d'une part avec l'association carboplatine/gemcitabine et d'autre part avec un emploi, [REDACTED], des associations cisplatine/gemcitabine et carboplatine/gemcitabine. [REDACTED]

[REDACTED]. Ceux qui commencent avec le gefitinib peuvent être traités ensuite avec l'une ou l'autre des associations. Cette étude a été réalisée en considérant :

- les transitions entre trois états : la survie sans progression, la progression et la mort;
- un horizon temporel de 5 ans;
- les données d'efficacité provenant de deux études publiées (Mok, Maemondo);
- une mesure d'utilité provenant d'une étude publiée (Nafees 2008);
- une perspective d'un ministère de la santé incluant le coût des médicaments et de leur administration, le coût des tests de laboratoire, le coût des visites médicales ainsi que le coût de traitement des effets indésirables.

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).

Ratio coût-utilité différentiel du gefitinib par rapport aux associations platine/gemcitabine pour le traitement de première intention du CPNPC avec la mutation de l'EGFR

Stratégie	Coût/patient différentiel	QALY différentiel	Ratio coût-utilité différentiel
Étude du fabricant (2010), données de Mok (données de Maemondo)			
Carboplatine/gemcitabine	13 305 \$ (15 410 \$)	0,17 (0,21)	78 297 \$/QALY gagné (73 390 \$/QALY gagné)
50 % cisplatine/gemcitabine et 50 % carboplatine/gemcitabine	11 566 \$ (14 902 \$)	0,17 (0,21)	74 074 \$/QALY gagné (70 971 \$/QALY gagné)
INESSS, données de Mok			
Carboplatine/gemcitabine	14 024 \$	0,17	≥ 82 532 \$/QALY gagné
50 % cisplatine/gemcitabine et 50 % carboplatine/gemcitabine	13 262 \$	0,17	≥ 78 048 \$/QALY gagné
Analyses de sensibilité (p/r aux associations platine/gemcitabine)	De 78 048 \$/QALY gagné à 150 512 \$/QALY gagné		

L'analyse pharmacoéconomique est conforme aux lignes directrices de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Selon la pratique québécoise, les traitements comparateurs sont adéquats en première et en deuxième intention. De plus, les écrits soutiennent que l'erlotinib et le docetaxel ont une efficacité semblable en deuxième intention. Il en est de même pour les différentes associations de platine/gemcitabine.

Puisque les résultats de cette analyse, reposant sur les données des études de Mok ou de Maemondo, s'avèrent similaires, seuls ceux associés aux données de l'étude de Mok sont présentés. Selon des experts consultés, 50 % des gens prenant le gefitinib en première intention se verront administrés une chimiothérapie en deuxième intention. Cela est mieux reflété dans les données de Mok où cette proportion est de 41 % comparativement à 68 % dans l'étude de Maemondo.

Quelques hypothèses sont toutefois remises en question. En effet, lorsque les données de Mok sont employées, malgré l'absence de résultats significatifs sur la survie globale, un gain moyen en survie globale de ■■■ mois est généré par le modèle et est considéré dans le calcul du ratio coût-utilité. En revanche, le gain en survie sans progression généré par le modèle, qui est de ■■■ mois, reflète bien ce qui est observé dans l'étude de Mok. Toutefois, la corrélation entre la survie sans progression et la survie globale est mal établie pour le CPNPC. Pour ce qui est de la prévalence de la mutation de l'EGFR, elle est fixée à ■■■ % dans le modèle. Au Québec, elle varierait entre 10 % et 15 %. Étant donné que la prévalence de cette mutation serait moindre dans le contexte québécois, le coût en test négatif effectué est augmenté, ce qui accroît le coût d'usage du gefitinib pour chaque personne traitée. Par ailleurs, le coût de traitement des associations d'antinéoplasiques au Québec est généralement inférieur à celui observé en Ontario, ce qui augmente le différentiel de coût entre le gefitinib et les associations de platine/gemcitabine.

Lorsque la prévalence de la mutation de l'EGFR est diminuée et les coûts en vigueur au Québec des associations d'antinéoplasiques sont utilisés, le ratio est d'environ 80 000 \$/QALY gagné par rapport aux associations platine/gemcitabine. Cette valeur est jugée élevée et demeure incertaine puisque le gain en survie globale considéré n'est pas appuyé par

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).

des données probantes. Ainsi, l'INESSS est d'avis que le gefitinib ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement de première intention du CPNPC avec la mutation de l'EGFR.

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 conséquences de l'inscription du gefitinib sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé sont partiellement prises en considération dans l'analyse des aspects économique et pharmacoéconomique. Le traitement de première intention du cancer du poumon par le gefitinib entraîne cependant des conséquences significatives qui ne peuvent être entièrement traduites par ces critères.

La formulation orale du gefitinib lui confère un avantage par rapport à l'association platine/paclitaxel. Cette dernière est administrée le premier jour de chaque cycle de 21 jours par perfusion intraveineuse. Cela suppose un déplacement et une demi-journée passée à la clinique externe d'hémo-oncologie pour recevoir le traitement intraveineux. Le traitement avec le gefitinib implique tout de même des déplacements afin de rencontrer le médecin, mais il permet de réduire le temps passé à la clinique externe. Cela a des conséquences pour la personne atteinte et son entourage et contribue en partie à une meilleure utilisation des ressources humaines et hospitalières. Cependant, l'INESSS est d'avis que, dans le cas présent, ces éléments ont un poids insuffisant pour contrebalancer un ratio coût-utilité et une incertitude aussi élevés.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande de ne pas inscrire Iressa^{MC}, puisqu'il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et coll.** Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 2010; 362(25):2380-8.
- **Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et coll.** Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009; 361(10):947-57.
- **Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et coll.** Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes 2008; 6:84.
- **Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, et coll.** Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2005; 353(2):123-32.

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).

LUVERIS^{MC} – Procréation assistée

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Luveris

Dénomination commune : Lutropine alpha

Fabricant : Serono

Forme : Poudre injectable sous-cutanée

Teneur : 75 UI

Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La lutropine alpha est une hormone lutéinisante humaine recombinée de la classe des gonadotrophines. Elle est actuellement la seule préparation qui contient uniquement l'hormone lutéinisante (LH). Luveris^{MC} est indiqué « dans le traitement d'association avec Gonal-F (follitropine alpha pour injection) pour stimuler le développement folliculaire chez la femme atteinte d'hypogonadisme hypogonadotrophique présentant une carence majeure en LH (LH < 1,2 UI/l) ». La gonadoréline (Lutrepulse^{MC}) ou les gonadotrophines humaines (Menopur^{MC}, Repronex^{MC}) peuvent également être utilisées pour cet usage et sont inscrites comme médicaments d'exception pour une activité de procréation assistée chez la femme. Il s'agit de la troisième évaluation de Luveris^{MC}.

BREF HISTORIQUE

Août 2010, Avis de refus – Valeur thérapeutique
octobre 2010

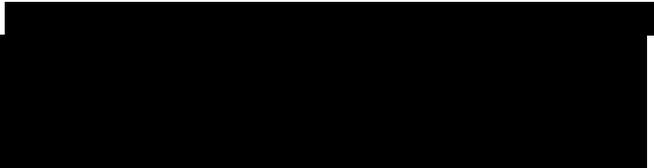
VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors des évaluations précédentes, la valeur thérapeutique de la lutropine alpha utilisée pour la procréation assistée chez les femmes hypogonadiques hypogonadotrophiques et chez celles présentant de l'hypogonadisme normogonadotrophique n'a pas été reconnue. Les études considérées portaient sur un faible nombre de femmes et n'avaient pas une puissance suffisante au regard des grossesses et des naissances. Ainsi, les données analysées étaient insuffisantes pour conclure à l'efficacité de la lutropine alpha en ajout à la follitropine alpha par rapport à l'administration de la follitropine alpha seule chez ces deux populations.

Hypogonadisme hypogonadotrophique

Dans le cadre des présents travaux, une revue systématique ainsi qu'une analyse des données combinées, non publiées, sont évaluées. De plus, deux études présentées sous la forme d'abrévés (Carone 2010, Hassoud 2003), s'ajoutent à l'évaluation de la valeur thérapeutique de la lutropine alpha chez les femmes hypogonadiques hypogonadotrophiques.

La revue systématique recense des études



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).

[REDACTED]. Ainsi, aucune étude ne permet d'effectuer une comparaison directe ou indirecte de l'efficacité de l'association lutropine alpha/follitropine alpha avec celle de ses comparateurs.

L'analyse des données combinées, [REDACTED]. Au point de vue méthodologique, cette approche rend difficile toute interprétation statistique. Les résultats de l'analyse ne sont donc pas retenus. Par conséquent, il est difficile d'apprécier de façon satisfaisante l'efficacité de la lutropine alpha par rapport à celle de ses comparateurs.

L'étude observationnelle et randomisée de Carone compare l'efficacité de l'association lutropine alpha/follitropine alpha à celle d'une gonadotrophine (Menopur^{MC}) chez 24 femmes. Les résultats combinés pour trois cycles de procréation assistée montrent :

- des pourcentages de grossesses de 92 % chez les femmes recevant l'association lutropine alpha/follitropine alpha comparativement à 42 % chez celles recevant une gonadotrophine ($p = 0,03$).

De son côté, l'étude comparative de Hassoud compare l'efficacité de l'association lutropine alpha/follitropine alpha à celle de la follitropine alpha seule chez 44 femmes qui présentent des niveaux de LH inférieurs à 1 UI/l à la suite d'un protocole de suppression pituitaire. Le pourcentage de grossesses rapporté est de 38 % et de 10 % pour chacun des traitements, respectivement ($p = 0,05$).

Selon ces données, l'usage de la lutropine alpha chez les femmes hypogonadiques hypogonadotrophiques semble apporter un bénéfice sur le nombre de grossesses. Les données sont obtenues sur un paramètre objectif déjà reconnu pour l'évaluation des médicaments utilisés pour la procréation assistée. Toutefois, comme ces études ne sont pas publiées, des informations jugées nécessaires sont manquantes afin d'apprécier adéquatement la méthodologie.

En résumé, l'ensemble des données analysées ne permet pas de démontrer que l'ajout de la lutropine alpha à la follitropine alpha apporte des bénéfices cliniques supplémentaires comparativement à l'utilisation de la follitropine alpha seule, de la gonadoreline ou des gonadotrophines. Ainsi, les données sont toujours jugées insuffisantes pour permettre de reconnaître la valeur thérapeutique de la lutropine alpha chez les femmes hypogonadiques hypogonadotrophiques dont les niveaux de LH sont inférieurs à 1,2 UI/l.

Hypogonadisme normogonadotrophique

La lutropine alpha est évaluée, cette fois-ci, chez un sous-groupe de femmes qui ont eu une réponse insatisfaisante à une stimulation ovarienne contrôlée, dans le cadre d'une activité de procréation assistée. Certaines publications analysées antérieurement sont revues

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).

(Ferraretti 2004, Mochtar 2007) et un nouvel essai est considéré (Bühler 2010). De plus, la même revue systématique ainsi que l'analyse des données combinées, analysées chez les femmes hypogonadiques hypogonadotrophiques, sont évaluées chez ce sous-groupe de femmes.

L'étude de Ferraretti porte chez 126 femmes qui, à la suite d'un protocole long de suppression pituitaire à l'aide d'un agoniste du récepteur de la gonadoréline (GnRH), ont eu une faible réponse ovarienne lors de l'administration de la follitropine alpha. Celles-ci, réparties aléatoirement, reçoivent soit une dose croissante de follitropine alpha associée à la lutropine alpha, soit une dose croissante de follitropine alpha ou encore une gonadotrophine seule. Le groupe témoin comprend 54 femmes normogonadotrophiques qui ont eu une réponse ovarienne optimale avec la follitropine alpha seule. Les principaux résultats pour ce sous-groupe sont les suivants :

- des pourcentages de grossesses par transfert d'embryon de 54 % sont observés chez les femmes qui reçoivent l'association follitropine alpha/lutropine alpha comparativement à :
 - 24 % chez celles qui reçoivent la follitropine alpha ($p < 0,05$);
 - 11 % chez celles qui reçoivent une gonadotrophine ($p < 0,05$);
 - 41 % chez celles qui font partie du groupe témoin ($p =$ non significatif);
- des pourcentages de naissances par cycle de 41 % sont observés chez les femmes qui reçoivent l'association follitropine alpha/lutropine alpha comparativement à :
 - 22 % chez celles qui reçoivent la follitropine alpha ($p =$ non significatif);
 - 18 % chez celles qui reçoivent une gonadotrophine ($p =$ non significatif);
 - 37 % chez celles qui font partie du groupe témoin ($p =$ non significatif).

Cette étude est de bonne qualité méthodologique et le pourcentage de naissances est l'un des objectifs principaux. Bien que l'ajout de la lutropine alpha à la follitropine alpha semble entraîner un bénéfice sur le nombre de grossesses, les différences entre les pourcentages de naissances obtenus avec les différents traitements ne sont pas significatives. Ces données ne sont donc pas suffisantes pour confirmer l'efficacité supérieure de l'association lutropine alpha/follitropine alpha par rapport à celle de ses comparateurs.

De son côté, l'analyse intérimaire de Bühler rapporte les données pour 857 femmes qui reçoivent la lutropine alpha associée à la follitropine alpha, dans une nouvelle formulation où les produits sont combinés selon un ratio de 1:2. Les données disponibles chez ces femmes qui ont subi un total de 919 cycles de procréation assistée montrent :

- un pourcentage de grossesses par transfert d'embryon de 27,5 %;
- un pourcentage de syndromes d'hyperstimulation ovarienne par cycle de 0,4 %.

Bien que cette analyse porte sur un nombre important de sujets, elle ne permet pas de conclure à l'efficacité de l'ajout de la lutropine alpha à la follitropine alpha. En effet, les résultats sur les grossesses ne sont pas présentés en fonction des diverses raisons qui ont mené au choix d'amorcer un tel traitement chez ces patientes. Il est à noter que seulement 303 femmes incluses dans l'étude ont eu une réponse insatisfaisante à une stimulation ovarienne contrôlée antérieurement. De plus, les données publiées portent sur une fraction de la cohorte totale étudiée. Il s'agit d'une analyse intérimaire dont le niveau de preuve est faible.

Les auteurs de la revue systématique de la Collaboration Cochrane (Mochtar) ont effectué une sous-analyse qui montre que l'association lutropine alpha/follitropine alpha serait favorable à

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).

l'obtention de grossesses par rapport à l'usage de la follitropine alpha seule, pour un rapport de cotes (RC) de 1,85 (IC95 % : 1,10 à 3,11) chez cette population. Toutefois, les auteurs concluent que des données supplémentaires provenant d'études de plus grande envergure sont nécessaires pour confirmer ce résultat en faveur de l'ajout de la lutropine alpha chez ce sous-groupe de femmes hypogonadiques normogonadotrophiques.

La revue systématique recense des études

. Les publications qui concernent la lutropine alpha portent sur un faible nombre de femmes et n'ont pas une puissance suffisante en ce qui a trait aux grossesses et aux naissances. En ce qui concerne l'analyse des données combinées, le faible nombre d'études et les limites méthodologiques qui leurs sont associées ne permettent pas de considérer les résultats du regroupement des données d'efficacité sur les grossesses et les naissances. La puissance statistique des données est insuffisante pour comparer l'efficacité de la lutropine alpha à celle de ses comparateurs.

En résumé, chez ce sous-groupe de femmes hypogonadiques normogonadotrophiques, l'usage de la lutropine alpha pourrait favoriser l'obtention de grossesses. Toutefois, la corrélation avec les naissances vivantes est encore incertaine. Les données provenant des études de la revue systématique ainsi que les résultats de l'analyse combinée ne démontrent pas, avec une puissance suffisante, que l'ajout de la lutropine alpha à la follitropine alpha apporte des bénéfices cliniques supplémentaires à ceux de la follitropine alpha seule. Ainsi, une démonstration plus claire de l'efficacité de la lutropine alpha est requise avant d'en recommander l'usage.

En somme, l'INESSS juge que la valeur thérapeutique de la lutropine alpha, tant chez les femmes atteintes d'hypogonadisme hypogonadotrophique que chez celles hypogonadiques normogonadotrophiques qui ont eu une réponse insatisfaisante à une stimulation ovarienne contrôlée dans le cadre d'une activité de procréation assistée, n'est pas démontrée à sa satisfaction.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande de ne pas inscrire Luperis^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bühler K, Naether O.** A 2:1 formulation of follitropin alfa and lutropin alfa in routine clinical practice: a large, multicentre, observational study. *Gynecol Endocrinol* 2010 [En ligne. Page publiée le 17 sept 2010] DOI : 10.3109/09513590.2010.511014.

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).

- **Carone D, Vizziello G, Vitti A, et coll.** Clinical outcomes of ovulation induction in WHO Group 1 anovulatory women using r-hFSH + r-hLH in a 2:1 ratio compared to hMG Hum Reprod 2010; 25 (Suppl 1): i312 DOI :10.1093/humrep/de.25.s1.438.
- **Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli MC, et coll.** Exogenous luteinizing hormone in controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproduction techniques. Fertil Steril 2004; 82:1521-6.
- **Hassoud C, Bied DV, Hadj S, et coll.** Evaluation of the added value of r-LH in LH deficient undergoing ART. Fertil Steril 2003; 80 (Suppl. 3), S68. Abrégé O-178.
- **Mochtar MH, Van der Veen F, Ziech M, et coll.** Recombinant Luteizing Hormone (rLH) for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles. Cochrane Database Syst Rev 2007; Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.

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

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).

PREMARIN^{MC} – Soulagement des symptômes de la ménopause

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Premarin

Dénomination commune : Estrogènes conjugués biologiques

Fabricant : Pfizer

Forme : Comprimé

Teneurs : 0,3 mg, 0,625 mg et 1,25 mg

Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Les estrogènes conjugués sont un mélange d'estrogènes qui peuvent être produits de façon chimique ou qui sont dérivés de sources végétales ou animales. Ils sont utilisés notamment en guise d'hormonothérapie de remplacement chez les femmes ménopausées. Les estrogènes conjugués biologiques tels que Premarin^{MC} contiennent des substances bioactives supplémentaires, comme le sulfate de delta 8-9-déhydroestrone. Premarin^{MC} a été retiré des listes en 2009, à la suite d'une demande de hausse de prix par le fabricant, qui a été jugée hors des balises acceptables. D'autres hormones estrogéniques sont actuellement inscrites aux listes, à la section régulière ou encore avec une indication reconnue (timbres transdermiques, gel topique et comprimés vaginaux). Parmi les options de traitement par voie orale, les estrogènes conjugués synthétiques (C.E.S.^{MC}) sont offerts en une seule concentration de 0,625 mg. L'estradiol-17 β (Estrace^{MC}) est, pour sa part, offert en trois teneurs : 0,5 mg, 1 mg et 2 mg. Il s'agit d'une demande de réévaluation provenant du fabricant.

BREF HISTORIQUE

- | | |
|--------------|--|
| Avril 2009 | Hausse de prix demandée par le fabricant jugée largement supérieure aux balises établies dans le cadre de l'exercice d'indexation des prix des médicaments pour l'année 2009 |
| Octobre 2009 | Avis de retrait de Premarin ^{MC} des listes de médicaments – Aspects économique et pharmacoéconomique (retrait en vigueur en mars 2010) |
| Octobre 2010 | Maintien de la décision antérieure – Avis de refus de réinscrire Premarin ^{MC} – Aspects économique et pharmacoéconomique |

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Données probantes sur l'hormonothérapie de remplacement

En octobre 2010, l'efficacité de Premarin^{MC} a été jugée semblable à celle des autres estrogènes oraux pour soulager les symptômes vasomoteurs associés à la ménopause et pour prévenir l'ostéoporose liée à une carence estrogénique. Lors de la révision de la documentation scientifique, aucun essai comparatif mettant en lumière des différences entre les divers estrogènes oraux sur les paramètres cliniques d'efficacité et d'innocuité n'a été retracé. En ce qui a trait à l'administration d'estrogènes par voie transdermique, des données observationnelles sont disponibles et montrent que le risque thromboembolique est plus faible

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).

qu'avec une prise d'estrogènes par voie orale. L'utilisation de la voie transdermique est destinée aux personnes qui ne peuvent pas recevoir d'estrogènes par voie orale en raison d'une intolérance ou d'une condition médicale particulière, car elle est plus coûteuse et ne présente pas d'avantage thérapeutique pouvant justifier ce coût plus élevé.

Dans le cadre de la présente réévaluation, aucune nouvelle donnée scientifique n'est soumise. Un argumentaire éthique est présenté afin de soutenir la demande de réinscription de Premarin^{MC} sur les listes de médicaments.

Données sur l'usage de l'hormonothérapie de remplacement

Le fabricant affirme qu'à la suite du retrait de Premarin^{MC} des listes, les doses moyennes d'hormones utilisées auraient augmenté substantiellement, [REDACTED]. Cette situation serait attribuable à différents éléments, dont la disponibilité réduite de la teneur de 0,5 mg d'Estrace^{MC} qui aurait entraîné un usage accru du comprimé de 1,0 mg et une augmentation relative de l'utilisation des formes transdermiques.

Après vérification et en tenant compte de l'équivalence entre les formulations d'estrogènes par voie orale, les calculs réalisés par le fabricant reposent sur des prémisses qui s'avèrent erronées. En effet, 1 mg d'estradiol-17 β (Estrace^{MC}) correspond à 0,625 mg d'estrogènes conjugués biologiques (Premarin^{MC}), comme mentionné dans la *Capsule CdM* d'octobre 2009. Les calculs réalisés par le fabricant sont basés sur les moyennes de consommation de milligrammes sans que les hormones ne soient différenciées. Cette méthode surévalue la différence entre l'utilisation des teneurs avant et après le retrait de Premarin^{MC}, même si les parts de marché indiquées pour chaque produit sont correctes.

Par ailleurs, plusieurs constats que l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) fait de l'usage de l'hormonothérapie de remplacement sont différents de ceux du fabricant. Une analyse rétrospective, réalisée par l'INESSS à partir des banques de données administratives de la RAMQ, a permis d'identifier les hormones de remplacement prescrites à la suite de l'annonce du retrait de Premarin^{MC} des listes de médicaments. L'analyse regroupe les femmes qui recevaient de façon chronique Premarin^{MC} en comprimés et pour lesquelles une ordonnance était valide au 1^{er} février 2010, date annoncée de l'application du retrait. Parmi les 35 968 utilisatrices chroniques de Premarin^{MC} identifiées à cette date, 26 684 (74 %) ont reçu au moins une ordonnance d'un autre estrogène par voie orale au cours des six mois suivants. Ces transferts des trois teneurs de Premarin^{MC} vers une teneur d'un autre produit ont été catégorisés selon que la dose devenait moindre, semblable ou supérieure. Parmi les femmes ayant été transférées vers un autre traitement hormonal oral :

- 86,8 % (23 166 femmes) ont continué à recevoir une teneur équivalente;
- 7,6 % (2 026 femmes) ont été transférées vers une teneur plus élevée que celle qu'elles recevaient auparavant;
- 5,6 % (1 492 femmes) ont été transférées vers une teneur plus faible que celle qu'elles recevaient avant.

Afin de s'assurer que ces conclusions se vérifient dans le temps, le même type d'analyse a été réalisé chez les femmes utilisatrices chroniques de Premarin^{MC} au 1^{er} octobre 2009, date de l'annonce du retrait futur de Premarin^{MC}. Il s'avère que les résultats de transfert obtenus sont similaires lorsqu'on considère les dix mois suivants.

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).

Par ailleurs, il est erroné de prétendre que le recours aux timbres transdermiques a été plus important. Parmi les 35 968 utilisatrices chroniques de Premarin^{MC} identifiées précédemment, seulement 73 (0,2 %) ont reçu au moins une ordonnance d'estrogènes transdermiques alors qu'elles n'en recevaient pas avant le 1^e février 2010. De plus, une autre analyse, réalisée avec les données de facturation à la RAMQ pour l'ensemble des utilisatrices de timbres transdermiques d'estrogènes avec ou sans progestatif, montre qu'en mai 2011, 92 femmes de plus en ont reçu comparativement à octobre 2009, soit une augmentation de moins de 3 %. Toutefois, les données ne permettent pas d'attribuer cette augmentation au retrait de Premarin^{MC}.

En conclusion, les données recueillies ne corroborent pas l'information alléguée par le fabricant, à savoir la présence d'un nombre important de femmes pour lesquelles la dose d'estrogènes aurait augmenté lors d'un transfert d'hormonothérapie en raison du retrait de Premarin^{MC} des listes ainsi que l'augmentation des formes transdermiques. En effet, une proportion plus importante de femmes a été transférée vers des doses d'estrogènes par voie orale équivalentes à celles qu'elles recevaient précédemment alors que près du quart a expérimenté un arrêt de la thérapie hormonale par voie orale. L'INESSS rappelle que, selon les recommandations actuelles de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (2009), les cliniciens doivent passer périodiquement en revue les risques et avantages de la prescription d'une hormonothérapie de remplacement chez la femme ménopausée et la plus petite dose efficace possible doit être utilisée pour la durée la plus courte.

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

Le prix d'un comprimé de Premarin^{MC} est de 0,28 \$ pour chaque teneur. Ainsi, le coût d'un traitement de quatre semaines s'élève à 7,84 \$. Ce coût est supérieur à celui des autres estrogènes oraux inscrits sur les listes de médicaments sauf pour celui de la teneur de 1,25 mg de Premarin^{MC}, qui s'avère inférieur à celui d'Estrace^{MC} 2 mg.

Par ailleurs, le fabricant émet l'argument qu'avec des augmentations de prix à la hauteur de l'indice des prix à la consommation canadien, le prix de Premarin^{MC} aurait pu être de [REDACTÉ] en 2011. La conclusion de l'INESSS est toutefois différente. Il importe de tenir compte de la période de gel des prix au Québec de 1994 à 2007 appliqué à l'ensemble des médicaments inscrits aux listes durant cette période, suivie de l'application de la Politique du médicament concernant l'indexation des prix. Ainsi, avec l'application des augmentations de prix maximales permises annuellement, le prix unitaire de Premarin^{MC} aurait été de 0,11 \$ en 2011.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée est évaluée. Les coûts de traitement des différentes thérapies hormonales de remplacement de forme orale et transdermique sont calculés à l'aide d'une pondération basée sur les données d'utilisation au cours de l'année 2010, et ce, à partir du mois d'avril. Les résultats sont que le coût total pour un traitement d'une durée de six mois avec Premarin^{MC} est [REDACTÉ].

Par ailleurs, le recours à une analyse de minimisation des coûts est privilégié selon l'hypothèse d'efficacité équivalente entre les hormones substitutives pour l'hormonothérapie par voie orale uniquement. De nouveaux calculs sont réalisés avec les données plus récentes. Selon les statistiques de facturation à la RAMQ du 1^{er} avril 2010 au 30 mars 2011, le coût de traitement moyen pondéré quotidien avec les estrogènes oraux est de 0,17 \$. Ainsi, à 0,28 \$, le coût

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).

quotidien des comprimés de Premarin^{MC}, quelle que soit la teneur, est 65 % plus élevé que le coût pondéré. Ainsi, Premarin^{MC} ne satisfait toujours 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)

Le fabricant soumet divers éléments afin de justifier l'impératif éthique que constitue la réinscription de Premarin^{MC}. L'argumentaire éthique n'intègre pas tous les éléments du processus d'évaluation publiés dans le document *Le choix des médicaments assurés au Québec : une démarche responsable et transparente* (Conseil du médicament 2007).

Dans le document spécifique à la réinscription de Premarin^{MC}, certains faits sont allégués mais ne reflèteraient pas la situation réelle. Ces faits, qui concernent le portrait de l'hormonothérapie, ont été vérifiés et sont décrits dans la section sur *l'usage de l'hormonothérapie de remplacement* du présent avis. En outre, le fabricant prétend que des ruptures de stock concernant la faible dose d'Estrace^{MC} ont entraîné un accès limité à l'hormonothérapie par voie orale. Or, il n'y a eu aucun avis de rupture d'inventaire déclarée par la RAMQ.

En outre, l'INESSS doit s'assurer, comme le prévoit la Loi, que l'inscription d'un médicament constitue un accès équitable et raisonnable à la lumière de l'objet du régime général qui vise à offrir une couverture de base aux citoyens. L'article 2 de la Loi sur l'assurance médicaments du Québec se lit ainsi :

« Le régime général a pour objet d'assurer à l'ensemble de la population du Québec un accès raisonnable et équitable aux médicaments requis par l'état de santé des personnes. »

L'objet du régime est de donner « un accès raisonnable et équitable » aux médicaments requis par l'état de santé des personnes. Le cadre législatif privilégie les médicaments ayant démontré leur efficacité et leur efficience en fonction des autres options thérapeutiques inscrites aux listes. L'entrave à la volonté d'une personne est donc d'un autre ordre que celui le privant de l'accès à toute solution thérapeutique liée à sa condition. Or, ce n'est pas le cas de l'hormonothérapie de remplacement.

Par ailleurs, le fabricant allègue que les conséquences de ne pas rembourser Premarin^{MC} peuvent être considérées comme discriminatoires à l'égard des femmes. Cela repose sur le postulat que Premarin^{MC} constitue un avantage par rapport aux autres formes d'hormonothérapie de remplacement. Or, aucun essai comparatif ne met en lumière des différences entre les estrogènes oraux sur les paramètres cliniques d'efficacité et d'innocuité. Ainsi, Premarin^{MC} est toujours considéré comme une hormonothérapie de remplacement semblable aux autres hormones administrées par voie orale.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS maintient toujours sa décision de ne pas réinscrire Premarin^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

- **Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, et coll.** Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336(7655):1227-31.
- **Farquhar C, Marjoribanks J, Lethaby A, et coll.** Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2):CD004143.
- **Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et coll.** European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19(4):399-428.
- **Loi sur l'assurance médicaments** L.R.Q., chapitre A-29.01
- **MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, et coll.** Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4):CD002978.
- **North American Menopause Society (NAMS).** Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17(1):25-54.
- **Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S.** Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2010; 8(5):979-86.
- **Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et coll.** Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3):321-33.
- **Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC).** Mise à jour sur la ménopause et l'ostéoporose 2009. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;S34-41.
- **Conseil du médicament.** Le choix des médicaments assurés au Québec : une démarche responsable et transparente. Information sur la démarche d'évaluation scientifique des médicaments. 2007. [En ligne. Page consultée le 13 juin 2011].
- **Conseil du médicament.** Capsule CdM Prémairin et Premplus. Octobre 2009. [En ligne. Page consultée le 13 juin 2011].

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).

6 ÉVALUATION DE CERTAINS PANSEMENTS

PANSEMENTS BACTÉRIO-ADSORBANTS – Traitement des plaies

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Cutimed Sorbact

Dénomination commune : Pansement bactério-adsorbant

Fabricant : BSN Med

Marque de commerce : Cutimed Sorbact Gel

Dénomination commune : Pansement bactério-adsorbant

Fabricant : BSN Med

Marque de commerce : Cutimed Sorbact Hydroactive

Dénomination commune : Pansement bactério-adsorbant

Fabricant : BSN Med

Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La gamme de pansements Cutimed Sorbact^{MC} est composée de pansements destinés au traitement des plaies souillées, contaminées ou infectées. Ils agissent par un mécanisme d'interaction hydrophobe en milieu humide qui permettrait de capturer mécaniquement les micro-organismes. Constitués d'un support imprégné d'une substance hydrophobe, le chlorure de dialkylcarbamoyle, ces pansements fixeraient rapidement les micro-organismes à leur trame. De cette façon, leur réplication s'en trouverait réduite et ceux-ci seraient retirés de la plaie lors du changement de pansement. Il n'existe actuellement aucun pansement doté du même mécanisme d'action sur les listes de médicaments. Cependant, des pansements contenant des métaux antimicrobiens (iode et argent) y figurent à titre de médicaments d'exception. La présente évaluation découle de l'opportunité que l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a offerte au fabricant de soumettre une demande de réévaluation à la suite du refus d'inscrire les pansements précités sur les listes de médicaments.

BREF HISTORIQUE

Juin 2011 Avis de refus – Valeur thérapeutique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de la gamme de pansements Cutimed Sorbact^{MC} n'a pas été reconnue lors de leur première évaluation. Au vu de la documentation considérée, l'INESSS n'a pas été en mesure de conclure que les trois pansements étudiés réduisaient la charge bactérienne et éradiquaient les pathogènes dans les plaies en présence d'une colonisation critique, avec la même ampleur que le font les pansements antimicrobiens usuels. En outre, il n'a également pu statuer sur les bienfaits de ces pansements pour le soin des plaies non infectées et des brûlures.

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).

Dans le cadre des présents travaux, les publications de von Hallern (2005), de Cutting (2011) et de Friman (1987) ont été analysées pour l'appréciation de la valeur thérapeutique des pansements en cause.

L'étude observationnelle rétrospective de von Hallern consiste en un projet de surveillance après la mise en marché des pansements Cutimed Sorbact^{MC}. Elle a pour objectif d'évaluer leur usage sur des plaies d'origines diverses, contaminées, colonisées ou infectées et, plus spécifiquement, leur effet sur le décompte bactérien. Pendant la période d'observation de 22 mois, 418 personnes y ont participé. Leur plaie était présente depuis quelques heures jusqu'à 48 mois. Des prélèvements bactériologiques ont été effectués chez 38 d'entre elles. Elles présentaient des ulcères de jambe ou de décubitus, ou encore des plaies post-chirurgicales. Les principaux résultats rapportés sont les suivants :

- les cultures ont révélé la présence de streptocoques et de certaines bactéries dont les suivantes : *Staphylococcus aureus* résistant ou non à la méthicilline, *Pseudomonas æruginosa*, *Escherichia coli*;
- l'éradication des bactéries identifiées est rapportée dans certains cas, de même qu'une réduction quantitative de leur nombre;
- des données qualitatives non publiées [REDACTED];
- les signes d'infection ou l'infection même ont grandement diminué en 2 à 8 jours.

L'INESSS estime que la méthodologie employée manque de rigueur. Les faiblesses observées sont les suivantes :

- l'étude n'est pas comparative;
- les définitions de la contamination, de la colonisation et de l'infection ne sont pas présentes;
- le nombre de cultures de plaie est nettement insuffisant par rapport au nombre de sujets dans l'étude. Les experts consultés sont d'avis que faire une culture constitue une bonne pratique en présence d'une plaie avec forte présomption de colonisation critique ou d'infection;
- l'ampleur de la réduction quantitative de la charge bactérienne, bien que rapportée, n'est pas documentée;
- les caractéristiques de base de la population ne sont pas détaillées;
- les résultats ne sont pas détaillés et ils n'ont fait l'objet d'aucune analyse statistique.

Par ailleurs, les experts consultés déplorent la fréquence élevée des changements de pansements comparativement à celle des pansements d'argent et de cadexomère d'iode actuellement utilisés dans la pratique.

Enfin, l'INESSS est d'avis que cette publication procure un trop faible niveau de preuve pour démontrer la pertinence d'utiliser les pansements Cutimed Sorbact^{MC} dans les mêmes circonstances que le sont les pansements antimicrobiens d'argent ou d'iode.

La publication de Cutting est une recension des écrits axée sur la technologie Sorbact^{MC} et qui la met en perspective avec d'autres types de pansements possédant des propriétés antibactériennes. L'auteur fait état de différentes études *in vitro* et *in vivo* concernant les

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).

pansements Cutimed Sorbact^{MC}. Plusieurs d'entre elles ont déjà été analysées lors de leur première évaluation.

Cette publication rapporte des résultats de l'étude précitée de von Hallern qui ne figuraient pas dans sa publication originale. On y relate que sur 98 personnes avec une plaie infectée, 79 (81 %) ne présentaient plus d'infection à la fin du traitement avec Cutimed Sorbact^{MC}. Compte tenu des lacunes de cet essai, aucune conclusion ne peut être tirée de ces données.

L'étude de Friman citée par Cutting a été examinée, car toutes les plaies traitées avec le pansement Sorbact10^{5®} présentaient du pus et des signes cliniques d'infection. En outre, elles avaient fait l'objet de cultures avant le traitement confirmant la présence de pathogènes, et régulièrement après. Les résultats de cet essai présentent peu d'intérêt pour évaluer l'effet antimicrobien des pansements dotés de la technologie Sorbact^{MC}, puisque tous les sujets ont pris des antibiotiques systémiques en même temps que le traitement local.

En résumé, les publications examinées n'ont pas documenté l'usage de la gamme des pansements Cutimed Sorbact^{MC} pour le traitement des brûlures graves. En outre, elles ne font état d'aucune comparaison avec des pansements conventionnels pour le traitement des plaies non infectées. Enfin, les résultats des études de von Hallern et de Friman sont insuffisants pour conclure que les pansements Cutimed Sorbact^{MC} procurent des bénéfices semblables à ceux des pansements antimicrobiens pour le soin des plaies en présence d'une colonisation critique. En conséquence, l'INESSS ne peut toujours pas reconnaître leur valeur thérapeutique.

RECOMMANDATION

L'INESSS recommande de ne pas inscrire les pansements Cutimed Sorbact^{MC}, Cutimed Sorbact Gel^{MC} et Cutimed Sorbact Hydroactive^{MC} sur les listes de médicaments, car ils ne satisfont toujours pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cutting KF, Butcher M.** DACC antimicrobial technology: a new paradigm in bioburden management. J Wound Care 2011; 20(Suppl 5):S1-19.
- **Friman G.** A new hydrophobized wound dressing (Sorbact 10^{5®}) in the treatment of infected wounds. Current therapeutic research 1987; 42(1):88-92.
- **von Hallern B, Lang F.** Has Cutisorb Sorbact proved its practical value as an antimicrobial dressing? Medizin and praxis spezial – Infected wounds 2005; 28:50-4.

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).

INADINE^{MC} – Traitement des plaies

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Inadine

Dénomination commune : Pansement antimicrobien - iode

Fabricant : Systagenix

Forme : Pansement

Teneur : Moins de 100 cm² (surface active)

Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Inadine^{MC} est un pansement primaire fait de viscose tissée, imprégnée de povidone iodée dans un véhicule constitué de polyéthylène glycol et d'eau, à la teneur de 10 %. Il est indiqué pour le traitement des lésions ulcérées et peut être utilisé pour empêcher et maîtriser l'infection des brûlures mineures, ainsi que des blessures traumatiques mineures avec enlèvement de la peau. Le pansement a une action préventive de longue durée contre le risque d'infection provoqué par les bactéries, les protozoaires et les champignons. Dans le cas de plaies fortement infectées, il peut aussi être utilisé en combinaison d'antibiotiques systémiques.

Un autre pansement antimicrobien à base d'iode (Iodosorb^{MC}) est inscrit à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments pour le traitement des plaies en présence d'une colonisation critique et des brûlures graves. Cependant, il diffère d'Inadine^{MC} notamment par sa composition et sa forme. En effet, Iodosorb^{MC} contient du cadexomère d'iode et il est offert seulement en pommade ou en pâte. C'est le cadexomère, un polymère réticulé, qui véhicule l'iode. La présente évaluation découle de l'opportunité que l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a offerte au fabricant de soumettre une demande de réévaluation à la suite du refus d'inscrire Inadine^{MC} sur les listes de médicaments.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2009, Avis de refus – Valeur thérapeutique
octobre 2010

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Au cours des évaluations précédentes, l'INESSS a conclu à l'efficacité d'Inadine^{MC} sur le plan microbiologique, mais n'a pas reconnu sa valeur thérapeutique pour différentes raisons. Tout d'abord, aucune étude clinique contrôlée et comparative n'a été fournie à l'appui de son usage pour le soin des plaies graves en présence d'une colonisation critique. Ensuite, l'étude de Han (1989) n'a pas permis à l'INESSS de statuer favorablement sur la valeur thérapeutique d'Inadine^{MC} pour le traitement des brûlures graves.

Dans le cadre des présents travaux, l'étude pilote de Woo (2010), présentée sous forme d'affiche, a été analysée. Elle a pour objectif d'évaluer l'efficacité d'Inadine^{MC} comme agent antimicrobien topique pour le soin des plaies chroniques. Elle porte sur 15 patients souffrant d'ulcères de jambe ou du pied ayant été traités avec Inadine^{MC} pendant 4 semaines. Les principaux résultats rapportés sont les suivants :

<p>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).</p>
--

- la surface moyenne de la plaie a diminué de 34,3 % à la semaine 4;
- douze patients ont éprouvé une amélioration de la surface de leur plaie contre un seul chez qui la plaie s'est détériorée (p = 0,013);
- trois patients ont vu leur plaie guérir durant la période de traitement.

L'INESSS est d'avis que la méthodologie utilisée est de faible qualité. Plusieurs faiblesses sont identifiées notamment celles-ci :

- la présence d'une infection n'a pas été démontrée. De fait, l'effet microbiologique d'Inadine^{MC} n'a pas été étudié;
- l'étude n'est pas comparative;
- le nombre de patients recrutés est faible.

À la lumière de ce qui précède, les résultats de l'étude de Woo sont de peu d'intérêt pour évaluer l'ampleur de l'effet clinique d'Inadine^{MC} en présence de plaies avec une colonisation critique ou de brûlures graves. En conséquence, l'INESSS n'est toujours pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique de ce pansement pour ces indications.

RECOMMANDATION

L'INESSS recommande de ne pas inscrire Inadine^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait toujours pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Han KH et Maitra AK.** Management of partial skin thickness burn wounds with Inadine dressings. *Burns* 1989; 15(6): 399-402.
- **Woo KY, Coutts P, Sibbald RG.** Inadine® dressing for the management of chronic wounds. Canadian Association of Wound Care 2010 Annual Conference, Calgary, AB, November 4th – 7th.

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

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).

**DÉCISIONS RELATIVES AUX DEMANDES D'AJOUT DE FORMATS POUR DES
PANSEMENTS DÉJÀ INSCRITS ET AUX DEMANDES POUR DES PANSEMENTS
APPARTENANT À UNE CLASSE DÉJÀ INSCRITE**

Nom commercial	Fabricant	Décision
Aquacel hydrofiber (1 cm x 45 cm)	Convatec	Avis de refus – Justesse du prix
Biatain Silicone (10 cm x 10 cm - 36 cm ²)	Coloplast	Avis de refus – Justesse du prix
Cutimed Cavity (2 cm x 15 cm - 30 cm ²)	BSN Med	Avis de refus – Valeur thérapeutique (Dimensions inappropriées)
Cutimed Cavity (5 cm x 6 cm - 30 cm ²)	BSN Med	Avis de refus – Justesse du prix
Cutimed Cavity (10 cm x 10 cm - 100 cm ²)	BSN Med	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste des établissements
Cutimed Cavity (15 cm x 15 cm - 225 cm ²)	BSN Med	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste des établissements
Cutimed Gel	BSN Med	Ajout aux listes de médicaments
Mepilex Border Ag (10 cm x 20 cm - 96 cm ²)	Mölnlycke	Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception
Mepilex Border Ag (10 cm x 25 cm - 99 cm ²)	Mölnlycke	Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception
Mepilex Border Sacrum Ag (18 cm x 18 cm - 121 cm ²)	Mölnlycke	Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception
Mepilex Border Sacrum Ag (23 cm x 23 cm - 239 cm ²)	Mölnlycke	Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception
Restore Advanced Pans. hydrocellulaire adhésif (15 cm x 15 cm - 100 cm ²)	Hollister	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste des établissements
Restore Advanced Pans. hydrocellulaire adhésif (15 cm x 20 cm - 125 cm ²)	Hollister	Ajout à la Liste du RGAM - Médicament d'exception/et à la Liste des établissements

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).