

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Dalbavancine (Xydalba)

Indication : Dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées causées par des isolats sensibles des microorganismes à Gram positif suivants chez l'adulte : *Staphylococcus aureus* (y compris les souches sensibles et les souches résistantes à la méticilline), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, groupe des *Streptococcus anginosus* (y compris *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*) et *Enterococcus faecalis* (souches sensibles à la vancomycine).

Promoteur : Laboratoires Paladin

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez le patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Xydalba?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Xydalba dans le traitement d'infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées (ABSSSI, de l'anglais *acute bacterial skin and skin structure infections*) dont la cause confirmée ou soupçonnée est le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) chez l'adulte, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Xydalba ne doit être remboursé que dans le traitement d'infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées dont la cause confirmée ou soupçonnée est le SARM chez le patient peu susceptible de se conformer à une antibiothérapie en milieu extrahospitalier ou à une hospitalisation prolongée.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Le prix de Xydalba doit être négocié de manière à ce que le coût du traitement pour le régime d'assurance médicaments ne dépasse pas celui de l'antibiotique intraveineux le moins coûteux remboursé dans le traitement d'infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées dont la cause confirmée ou soupçonnée est le SARM.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Selon les données probantes issues de trois essais cliniques randomisés (ECR), la probabilité de réponse à Xydalba et ses effets secondaires dans le traitement des ABSSSI à Gram positif confirmées ou soupçonnées sont semblables à ceux de la vancomycine et du linézolide par voie intraveineuse (IV) (d'après les signes et symptômes et le besoin de nouveaux traitements par antibiotiques).
- L'utilisation de la dalbavancine entraînerait une réduction du nombre d'administrations par voie IV chez les patients ayant besoin d'un traitement par antibiotiques, ce qui répond à un besoin non comblé des patients.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Xydalba ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS estime que les données probantes sont insuffisantes pour justifier un surcoût de Xydalba par rapport aux autres antibiotiques par voie IV remboursés dans le traitement des ABSSSI dont la cause confirmée ou soupçonnée est le SARM (soit la daptomycine, le linézolide et la vancomycine).
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Xydalba devrait coûter aux régimes publics d'assurance médicaments environ 8 millions de dollars sur les trois prochaines années.

Autres renseignements

Qu'est-ce que l'infection bactérienne aiguë de la peau et des structures cutanées?

Les ABSSSI sont des infections bactériennes de la peau et des structures cutanées (par exemple, la cellulite) qui varient en gravité de l'infection légère à l'infection grave potentiellement mortelle touchant les couches profondes des tissus. La principale cause des ABSSSI dans le monde est le *Staphylococcus aureus*, notamment le SARM. Au Canada, la prévalence des infections de la peau et des tissus mous nécessitant l'utilisation d'antibiotiques par voie IV est estimée à 0,39 %.

Besoins non comblés en contexte d'infection bactérienne aiguë de la peau et des structures cutanées

Il est nécessaire de disposer de traitements qui entraînent une meilleure adhésion des patients, qui causent moins d'effets secondaires et qui réduisent le nombre d'administrations par voie IV par rapport aux options thérapeutiques actuelles.

Combien coûte Xydalba?

On s'attend à ce que le traitement par Xydalba coûte environ 2 872 \$ par patient.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser la dalbavancine dans le traitement d'infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées dont la cause confirmée ou soupçonnée est le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) chez l'adulte, sous réserve des conditions énoncées au tableau 1.

Justification

Selon les données probantes de trois essais cliniques randomisés (ECR) de phase III, multicentriques et menés à double insu, la dalbavancine procure un bénéfice clinique semblable à celui de la vancomycine et du linézolide par voie intraveineuse (IV), avec la possibilité de passer au linézolide par voie orale pour chacun de ces traitements, chez les patients atteints d'une infection bactérienne aiguë de la peau et des structures cutanées (ABSSSI) à Gram positif confirmée ou soupçonnée. D'après les essais DISCOVER 1 (N = 573) et DISCOVER 2 (N = 739) menés chez des patients atteints d'une ABSSSI à Gram positif confirmée ou soupçonnée, l'administration de deux doses de dalbavancine entraîne des résultats non inférieurs à ceux obtenus avec la vancomycine pour ce qui est du pourcentage de patients obtenant une réponse clinique entre 48 et 72 heures après le début du traitement (marge de non-infériorité de 10 % pour la différence moyenne). Les réponses cliniques obtenues ultérieurement appuient la non-infériorité de la dalbavancine par rapport à la vancomycine. D'après l'essai VER001 à 9 (N = 854) mené chez des patients atteints de complications d'une infection de la peau et des structures cutanées à Gram positif confirmée ou soupçonnée, l'administration de deux doses de dalbavancine entraîne des résultats non inférieurs à ceux obtenus avec le linézolide par voie IV pour ce qui est du pourcentage de patients obtenant une réponse clinique 28 jours après le début du traitement (marge de non-infériorité de 12,5 % pour la différence moyenne). Les réponses cliniques obtenues 14 jours après le début du traitement appuient la non-infériorité de la dalbavancine par rapport au linézolide par voie IV. La vancomycine et le linézolide par voie IV sont des traitements appropriés d'une infection par le SARM confirmée ou soupçonnée, mais il ne s'agit pas des traitements de référence des infections causées par des souches de *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline (SASM) ni des autres ABSSSI à Gram positif, pour lesquelles il est préférable d'utiliser un agent antibactérien à spectre d'action plus étroit. Par conséquent, l'efficacité comparative de la dalbavancine et des traitements appropriés des ABSSSI causées par des souches autres que le SARM est inconnue. Dans l'ensemble, les profils d'événements indésirables (EI) entraînés par la dalbavancine et l'agent de comparaison des trois ECR sont similaires.

Les cliniciens experts estiment qu'il est nécessaire de disposer de traitements qui entraînent une meilleure adhésion des patients, qui causent moins d'effets secondaires et qui réduisent le nombre d'administrations par voie IV par rapport aux options thérapeutiques actuelles (et qui réduisent du même coup l'utilisation des ressources de santé associées, les déplacements des patients et les complications éventuelles). L'utilisation de la dalbavancine réduirait le nombre d'administrations par voie IV chez les patients qui ont besoin d'un traitement antibiotique par voie IV.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour la dalbavancine et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, la dalbavancine est plus chère que la vancomycine et tous les autres traitements antibiotiques par voie IV inclus dans l'analyse. En raison des limites des données portant sur le nombre de jours d'hospitalisation en lien avec une infection, l'ampleur de l'efficacité comparative des traitements est inconnue. Par conséquent, le prix de la dalbavancine ne devrait pas être plus élevé que celui du traitement antibiotique par voie IV remboursé le moins cher chez les adultes atteints d'une ABSSSI dont la cause confirmée ou soupçonnée est le SARM.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
Amorce du traitement		
<p>1. Le traitement par la dalbavancine est remboursé uniquement dans le traitement des adultes qui répondent à tous les critères suivants :</p> <p>1.1. ABSSSI dont la cause confirmée ou soupçonnée est le SARM;</p> <p>1.2. risque élevé de manque d'adhésion au traitement par antibiotiques hors du milieu hospitalier ou risque élevé de manque d'adhésion à une hospitalisation prolongée.</p>	<p>La dalbavancine a été comparée à la vancomycine et au linézolide lors des essais DISCOVER 1, DISCOVER 2 et VER001 à 9. Ces médicaments sont les traitements de référence des ABSSSI dont la cause confirmée ou soupçonnée est le SARM, mais pas des autres ABSSSI pour lesquelles il est possible d'utiliser un agent antimicrobien à spectre plus étroit. L'efficacité comparative de la dalbavancine et des traitements des ABSSSI causées par des souches autres que le SARM est inconnue.</p> <p>Comme la dalbavancine s'administre en une seule dose, ce traitement devrait mieux convenir aux patients qui risquent de manquer d'adhésion à un traitement antibiotique et à d'autres traitements hors du milieu hospitalier ou à une hospitalisation prolongée. L'augmentation de l'adhésion au traitement chez ces patients pourrait réduire le risque d'échec.</p>	<p>Dans l'idéal, un échantillon devrait être prélevé et mis en culture afin d'effectuer des analyses microbiologiques pour choisir le traitement approprié. Cependant, cette pratique n'est pas systématique et on ne sait souvent pas si l'on a affaire au SARM, ou les résultats de l'analyse n'arrivent qu'après le début du traitement.</p> <p>L'ampleur du risque de non-adhésion au traitement antibiotique hors du milieu hospitalier ou à une hospitalisation prolongée serait déterminée selon le jugement clinique du médecin traitant.</p>
Prix		
<p>2. Le prix de la dalbavancine est négocié de manière à ce que le coût du traitement pour le régime d'assurance médicaments ne dépasse pas celui de l'antibiotique par voie IV le moins coûteux remboursé dans le traitement d'une ABSSSI dont la cause confirmée ou soupçonnée est le SARM.</p>	<p>Les données probantes sont insuffisantes pour justifier un surcoût de la dalbavancine par rapport aux antibiotiques par voie IV actuellement remboursés dans le traitement des ABSSSI dont la cause confirmée ou soupçonnée est le SARM (soit la daptomycine, le linézolide et la vancomycine).</p>	—

ABSSSI = Infection bactérienne aiguë de la peau et des structures cutanées; CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; SARM = *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline; IV = intraveineuse

Points de discussion

- Il est particulièrement important de limiter les possibilités d'apparition d'une résistance aux antimicrobiens en réduisant l'utilisation de ces produits, quand c'est possible. Par conséquent, le CCEM encourage fortement l'encadrement de l'utilisation de la dalbavancine par un programme de gérance des antimicrobiens, quand c'est possible.
- Même si les analyses par sous-groupes des trois ECR portent à croire que l'efficacité dans le traitement des ABSSSI causées par le SARM correspond à celle observée dans l'ensemble de la population de l'étude, les résultats des analyses par sous-groupes n'ont pas fait l'objet d'ajustements pour tenir compte de la multiplicité et les analyses n'ont pas été prises en compte l'établissement de la taille des échantillons des essais.
- Une comparaison de traitements indirecte (CTI) comprise dans la demande du promoteur, soit une métaanalyse en réseau (MR) publiée, évalue l'efficacité et l'innocuité comparatives de la dalbavancine et des antibiotiques par voie IV dans le traitement des ABSSSI. Ces résultats présentent une forte incertitude en raison de limites importantes dans cette MR, notamment une forte hétérogénéité clinique dans le plan de l'étude et les caractéristiques des patients, la faible taille du réseau de données probantes et l'ampleur des intervalles de crédibilité. Même si les résultats de certaines comparaisons sont à l'avantage de la dalbavancine pour quelques paramètres d'évaluation de l'innocuité, les limites de l'analyse empêchent d'en tirer des conclusions.
- Il ne faut qu'une ou deux doses de dalbavancine alors que la vancomycine et le linézolide s'administrent deux fois par jour pendant plusieurs jours; le nombre d'administrations par voie IV nécessaires en est donc réduit, ce qui pourrait augmenter l'adhésion thérapeutique chez les patients qui risquent d'en manquer avec les options thérapeutiques actuelles. Cependant, aucune donnée probante de bonne qualité ne porte sur les répercussions, en pratique clinique, d'un schéma thérapeutique à une ou deux doses de dalbavancine sur l'adhésion au traitement, l'utilisation des ressources de santé, le besoin de déplacement des patients et les complications des administrations par voie IV.
- Même si les résultats de deux essais pragmatiques avec évaluation avant et après intervention (ENHANCE et ADVANCE) portent à croire que la mise en œuvre d'un circuit hospitalier de soins critiques incluant l'administration de dalbavancine dans le traitement des ABSSSI est associée à une réduction du nombre total moyen de jours d'hospitalisation et du nombre de jours d'hospitalisation en lien avec une infection (sans réduction dans le sous-groupe de patients recrutés à l'essai ADVANCE), il n'a pas été possible de formuler des conclusions en raison de limites importantes comprenant notamment le risque de facteurs de confusion temporels, le biais de mesure et le biais d'attrition.
- Le modèle pharmacoeconomique soumis par le promoteur part de l'hypothèse que tous les antibiotiques par voie IV ont une efficacité similaire, y compris la dalbavancine, dans le traitement des maladies, qu'elles soient graves ou non. Le modèle est très sensible aux variations du taux de sortie de l'hôpital : par conséquent, le surcout de la dalbavancine pourrait être compensé par la réduction des coûts hospitaliers. Cependant, les données soumises par le promoteur ne sont pas suffisantes pour démontrer une telle réduction et le CCEM estime qu'il serait approprié de ne pas formuler d'hypothèses quant à l'efficacité différentielle.
- Le promoteur a soumis une analyse de cas portant sur l'utilisation de la dalbavancine chez des personnes sans-abri dont la maladie peut évoluer vers des formes graves. Aucune conclusion n'a pu être formulée chez cette population en raison de l'incertitude entourant l'estimation de l'efficacité différentielle et des limites des données probantes soumises.

Il convient cependant de noter que les personnes sans-abri ont probablement besoin de soins plus complexes que les personnes qui disposent d'un domicile confortable, et qu'elles sont en plus confrontées aux affections comorbides et au manque d'accès aux services de santé. Cette complexité et ce fardeau additionnels sont source de préoccupations importantes en matière de rapport cout/efficacité et d'équité.

- Selon les observations du clinicien expert consulté, les degrés de gravité des ABSSSI n'ont pas de définition clinique claire. Les cas légers peuvent être pris en charge par des traitements antibiotiques par voie orale. Le promoteur a omis les antibiotiques par voie orale de sa modélisation pharmacoéconomique, on ne connaît donc pas le rapport cout/efficacité de la dalbavancine par comparaison à la prise en charge actuelle des ABSSSI légères (bien que le cout des antibiotiques par voie orale soit drastiquement moins élevé que celui de la dalbavancine).

Contexte

Les ABSSSI sont des infections de la peau et des tissus cutanés. Elles comprennent la cellulite, l'érysipèle, les infections de plaies et les abcès cutanés majeurs. Dans le monde, la principale cause des ABSSSI est le *Staphylococcus aureus*, y compris les souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline (SARM). Au Canada, la prévalence des ABSSSI nécessitant l'utilisation d'antibiotiques par voie IV est estimée à 0,39 %. Leur gravité varie d'infections légères à des infections graves potentiellement mortelles touchant les couches profondes des tissus. Les ABSSSI causées par le SARM sont associées à un risque plus important de mortalité, à des séjours hospitaliers plus longs et à de plus importants couts de santé que les infections causées par d'autres souches que le SARM.

Actuellement au Canada, on utilise habituellement les céphalosporines (soit la céfazoline par voie IV, la ceftriaxone par voie IV ou la céphalexine par voie orale) dans le traitement usuel des ABSSSI causées par un SARM, et la vancomycine par voie IV, la daptomycine par voie IV ou le linézolide par voie orale ou IV dans le traitement des infections causées par le SARM (la daptomycine et le linézolide étant rarement utilisés). Le traitement des ABSSSI graves comprend l'association pipéracilline/tazobactam ou l'ertapénem par voie IV. Les objectifs du traitement sont la prévention des décès, l'amélioration de l'accessibilité et de l'adhésion au traitement ainsi que la réduction des risques de complications liées à l'administration par voie IV, du nombre d'hospitalisations et des couts de santé. Dans bon nombre de cas, on ne connaît pas la cause microbiologique des ABSSSI puisqu'aucun échantillon n'a été prélevé. En dehors du milieu hospitalier, le manque d'observance du traitement pourrait contribuer à l'échec du traitement initial, ce qui pourrait entraîner une hospitalisation.

La dalbavancine est autorisée par Santé Canada dans le traitement des ABSSSI causées par des isolats sensibles des microorganismes à Gram positif suivants chez l'adulte : *Staphylococcus aureus* (y compris les souches sensibles et les souches résistantes à la méticilline), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, groupe des *Streptococcus anginosus* (y compris *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*) et *Enterococcus faecalis* (souches sensibles à la vancomycine). La dalbavancine est un lipoglycopeptide bactéricide semi-synthétique actif contre les souches sensibles de bactéries à Gram positif. Elle est offerte en flacons de 500 mg pour perfusion IV, la posologie recommandée dans la monographie étant de 1 500 mg, en une seule dose ou en une dose de 1 000 mg suivie, une semaine plus tard, d'une dose de 500 mg par perfusion IV de 30 minutes.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le CCEM s'est penché sur les renseignements suivants :

- l'analyse de 4 ECR menés chez des adultes atteints d'une ABSSSI;
- l'analyse d'une CTI;
- l'analyse de deux essais pragmatiques avec évaluation avant et après intervention;
- les observations des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer qui prennent part au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires d'un spécialiste clinique possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement de l'infection bactérienne aiguë de la peau et des structures cutanées;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations de cliniciens

Clinicien expert consulté par l'ACMTS

Le clinicien expert a constaté de nombreuses lacunes dans le traitement des patients atteints d'une ABSSSI. En effet, le traitement par voie IV actuel est cher et complexe (il peut nécessiter des soins infirmiers, la mise en place d'un cathéter central inséré par voie périphérique (CCIVP), des visites répétées et des pompes IV automatiques), il entraîne un risque de complications liées au mode d'administration par voie IV, une mauvaise adhésion des patients au traitement, il est difficile d'obtenir une culture microbiologique et il entraîne des effets toxiques (par exemple, l'administration de la vancomycine par voie IV nécessite une surveillance thérapeutique). Étant donné la difficulté d'obtenir un prélèvement par écouvillon pour déterminer l'agent pathogène responsable, le diagnostic peut être incorrect, ce qui peut retarder la mise en œuvre du traitement. Par ailleurs, des patients peuvent recevoir un diagnostic d'ABSSSI à tort et donc, un traitement inutile. Les personnes habitant hors des grands centres urbains ou les Autochtones peuvent avoir peu ou pas accès au traitement par voie IV et éprouver des difficultés d'ordre géographique à y avoir accès après leur sortie de l'hôpital.

Selon le clinicien expert, la dalbavancine pourrait changer le paradigme de traitement actuel étant donné ses paramètres pharmacocinétiques uniques et sa facilité d'utilisation par rapport aux autres traitements. L'utilisation de la dalbavancine pourrait être envisagée en traitement de première intention à la place des traitements antibiotiques par voie IV actuels des ABSSSI causées par des bactéries à Gram positif (à moins qu'un antibiotique par voie orale soit accessible). Le clinicien expert estime qu'il n'y aurait pas de raison d'essayer d'autres traitements avant la dalbavancine. Comme ce traitement ne nécessite pas de perfusions IV répétées, de mise en place d'un CCIVP ni de surveillance thérapeutique, il est beaucoup plus facile d'accès que les autres traitements usuels et pourrait améliorer la satisfaction des patients. De plus, l'utilisation de la dalbavancine permettrait d'éviter les visites à répétition, les hospitalisations et la mauvaise adhésion au traitement que l'on constate pour les autres traitements. Selon le clinicien expert, les meilleurs candidats à un traitement par la dalbavancine seraient les patients atteints d'une ABSSSI, ceux qui reçoivent des médicaments par injection, les patients repérés lors de l'évaluation du médecin à leur arrivée à l'hôpital et les candidats à une administration par voie IV à domicile dont l'état clinique est stable, qui sont

atteints d'une infection légère ou modérée, qui ont les compétences nécessaires et qui ont accès à un hôpital à proximité. Les moins bons candidats à un traitement par la dalbavancine sont notamment les patients atteints d'infections nécessitant un débridement chirurgical et les patients atteints d'infections polymicrobiennes. Selon le clinicien expert, dans le cadre d'un essai clinique, la réponse au traitement doit être évaluée selon les critères de la FDA entre 48 et 72 heures après le début du traitement : patient en vie, réduction de la région touchée de 20 % et aucun traitement de secours. Dans la pratique clinique, les évaluations sont habituellement quotidiennes, ce qui n'est pas forcément nécessaire; de plus, l'évaluation peut grandement dépendre du médecin qui l'effectue (notamment pour ce qui est du temps écoulé avant la disparition d'un rougeur). Les patients peuvent recevoir un nouveau traitement en cas d'absence de réponse, habituellement au bout de 8 jours environ. Cependant, les médecins devraient chercher les raisons de cette absence de réponse et ajuster le plan thérapeutique en fonction des résultats de cette recherche.

Le clinicien expert estime que la dalbavancine peut être administrée partout où il est possible d'effectuer des perfusions IV (dans un service des urgences, un établissement de soins de longue durée, un hôpital, une clinique ou à domicile). La dalbavancine peut être prescrite par des non-spécialistes, mais son utilisation devrait être régulée soigneusement par un comité de gérance des antimicrobiens. Le traitement ne doit pas être utilisé hors indication en l'absence de données probantes issues d'essais cliniques. Des essais cliniques devraient être effectués dans le traitement de l'ostéomyélite, de l'endocardite, des abcès, des infections des prothèses articulaires, de la pneumonie et de la méningite.

Le clinicien expert remarque par ailleurs que la dalbavancine peut avoir des effets néfastes. Ainsi, en cas de réaction allergique, il est impossible d'arrêter le traitement. De plus, du fait de son mode d'administration pratique, la dalbavancine pourrait être utilisée à tort, le traitement pourrait ne pas être modifié après la réception des résultats des analyses microbiologiques, il pourrait y avoir davantage de traitements par voie IV alors qu'un traitement par voie orale pourrait convenir ou davantage de traitements prophylactiques inutiles. Le clinicien expert souligne les problèmes de résistance aux antimicrobiens qui peuvent découler d'une mauvaise utilisation de la dalbavancine; en effet, la dalbavancine reste de façon prolongée dans la flore intestinale humaine, ce qui augmente le risque d'apparition d'une résistance au traitement. Une telle résistance entraîne un coût très lourd pour le système de santé canadien ainsi qu'une mortalité importante; par conséquent, il est nécessaire de limiter le plus possible l'utilisation des antimicrobiens, tant en matière de spectre d'action que de durée du traitement afin de limiter l'apparition d'une résistance.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

Questions de mise en œuvre	Réponses
Compareurs pertinents	
L'état d'inscription des médicaments de comparaison varie selon les provinces et territoires : ils peuvent être non remboursés, avoir un accès restreint ou être remboursés sans conditions.	Le CCEM prend cette observation des régimes publics d'assurance médicaments en compte dans ses délibérations.

Questions de mise en œuvre	Réponses
Amorce du traitement	
Est-il possible de traiter de nouveau des patients qui n'ont pas forcément obtenu une réponse complète, ou si l'infection revient? Est-il possible d'effectuer plusieurs traitements? Si oui, quel serait le moment opportun d'un nouveau traitement?	À l'instar du clinicien expert, le CCEM estime qu'une récurrence de l'infection est possible et que dans un tel cas, les patients peuvent recevoir un nouveau traitement par la dalbavancine. Si l'infection ne se résorbe pas après une dose unique de dalbavancine, il est possible d'administrer une deuxième dose.
Cessation du traitement	
Si un nouveau traitement est nécessaire, faut-il attendre un certain temps avant de l'effectuer?	À l'instar du clinicien expert, le CCEM estime que les cliniciens devraient attendre que le médicament ait disparu de l'organisme du patient, ce qui prend habituellement entre 5 et 7 jours après l'administration du traitement. En cas d'échec du traitement, le médecin traitant chercherait les raisons de cet échec.
Prescription	
Le patient doit avoir accès à un hôpital, à une clinique de perfusion ou à des services de perfusion en consultation externe.	Ce commentaire des régimes d'assurance médicaments vise à guider les délibérations du Comité.
Généralisabilité	
Qu'en est-il des demandes d'utilisation de la dalbavancine dans le traitement des infections chez l'enfant? La dalbavancine est en cours d'examen chez cette population aux États-Unis.	L'utilisation de la dalbavancine chez l'enfant n'est pas autorisée par Santé Canada.
Est-il possible d'utiliser ce médicament hors indication dans le traitement d'infections autres que des ABSSSI, mais causées par des organismes à Gram positif qui y sont sensibles (ostéomyélite, endocardite, etc.)?	<p>Selon le clinicien expert, la demande pour une utilisation de la dalbavancine hors indication dans le traitement d'autres infections serait forte en raison de son mode d'administration pratique. Il espère par conséquent que d'autres études se pencheront sur l'utilisation de la dalbavancine dans le traitement de toutes les infections graves à Gram positif (infection au pied causée par le diabète, une endocardite, une infection des prothèses articulaires, notamment).</p> <p>Le CCEM prend acte de l'observation du clinicien expert et ajoute que la dalbavancine ne devrait pas être remboursée hors indication, puisqu'aucune donnée probante n'appuie une telle utilisation. Il insiste également sur l'importance de disposer de processus efficaces de gérance des antimicrobiens afin d'éviter toute utilisation de la dalbavancine hors indication.</p>
Prestation de soins	
La perfusion doit être effectuée à l'hôpital, dans une clinique de perfusion ou en consultation externe.	Ce commentaire des régimes d'assurance médicaments vise à guider les délibérations du Comité.
Aspects systémique et économique	
Les services de perfusion en consultation externe peuvent être associés à un coût additionnel. Comme la dalbavancine ne nécessite qu'une seule dose, quelle sera sa place dans le système de santé? Sera-t-elle remboursée par les autorités sanitaires ou par les régimes d'assurance médicaments?	<p>Selon le clinicien expert, la plupart des patients recevront la perfusion au service des urgences ou en consultation externe, la proportion de patients optant pour l'un ou l'autre de ces modes d'accès dépendant du mode d'accès aux soins selon les endroits.</p> <p>Le CCEM prend acte de l'observation du clinicien expert et remarque que la répartition entre les différentes sources de financement peut varier selon les provinces ou territoires.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponses
L'administration du traitement peut nécessiter des ressources ou équipements qui pourraient ne pas être accessibles partout. Les régimes d'assurance médicaments pourraient devoir prendre en charge les frais de déplacement des patients admissibles.	Ce commentaire des régimes d'assurance médicaments vise à guider les délibérations du Comité.
Des comparateurs pertinents beaucoup moins chers existent depuis longtemps.	Ce commentaire des régimes d'assurance médicaments vise à guider les délibérations du Comité.
<p>Comme il suffit d'une ou deux perfusions, le temps d'hospitalisation est moins long et les coûts associés, en cas de succès du traitement de l'infection, sont donc moindres.</p> <p>Le coût du médicament (957,1679 \$ le flacon) est significativement plus élevé que celui des comparateurs administrés par voie IV qui sont utilisés pendant 5 à 10 jours. Son profil d'innocuité est meilleur, il entraîne moins d'effets indésirables graves, nécessite moins de surveillance et un moins grand nombre de perfusions.</p> <p>Selon le modèle d'évaluation du rapport coût/efficacité soumis par le promoteur, la dalbavancine pourrait dominer tous les comparateurs dans le traitement des ABSSSI graves. Dans le cas des autres infections, la dalbavancine domine la vancomycine par voie IV, le linézolide par voie IV et la daptomycine par voie IV. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale, la dalbavancine domine tous les traitements par voie IV à l'exception de la ceftriaxone.</p>	Ce commentaire des régimes d'assurance médicaments vise à guider les délibérations du Comité.

ABSSSI = Infection bactérienne aiguë de la peau et des structures cutanées; CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; IV = intraveineuse

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

Le présent examen porte sur 4 ECR, soit les essais DISCOVER 1, DISCOVER 2, DUR001 à 303 et VER001 à 9. Santé Canada considère les 3 premiers ECR comme des essais pivots. Les essais DISCOVER 1, DISCOVER 2 et DUR001 à 303 sont financés par Durata Therapeutics et les essais VER001 à 9 sont financée par Vicuron Pharmaceuticals Inc.

Les essais DISCOVER 1 (N = 573) et DISCOVER 2 (N = 739) sont des essais de non-infériorité multicentriques de phase III randomisés selon un rapport de 1:1 et menés à double insu visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de la dalbavancine et de la vancomycine (avec un passage possible au linézolide par voie orale) chez les patients atteints d'une ABSSSI à Gram positif confirmée ou soupçonnée. L'objectif principal des deux essais est de comparer l'efficacité clinique de la dalbavancine et celle d'un schéma thérapeutique de vancomycine et de linézolide entre 48 et 72 heures après l'amorce du traitement. Une réponse clinique correspond à l'absence d'augmentation de la taille de la lésion, l'absence de pyrexie entre 48 et 72 heures après l'administration chez la population en intention de traiter (ITT) et l'absence de nouveau traitement antibactérien à action générale d'une ABSSSI à Gram positif. Les principaux critères d'évaluation secondaires des deux essais comprennent les suivants : la réponse clinique entre 48 et 72 heures après l'administration du traitement à l'étude selon

la taille des lésions de l'ABSSSI (soit une réduction de la surface de lésion $\geq 20\%$); l'efficacité clinique entre les jours 14 et 15 suivant l'administration du traitement à l'étude (visite de fin de traitement) selon la taille de la lésion, les signes locaux, la température et l'administration d'antibiotiques en dehors du cadre de l'essai; et l'efficacité clinique lors de la visite de suivi à court terme du jour 28 selon la taille des lésions, les signes locaux, la température et l'administration d'antibiotiques en dehors du cadre de l'essai. Les patients du groupe de la dalbavancine reçoivent une dose de 1 000 mg le jour 1 puis une dose de 500 mg le jour 8 avec un passage possible au placebo par voie orale (si les critères de changement de traitement sont satisfaits), la durée totale du traitement étant de 14 jours. Les patients du groupe de la vancomycine par voie IV reçoivent ce traitement pendant au moins 3 jours avec la possibilité de passer au linézolide par voie orale, pour un traitement d'une durée totale comprise entre 10 et 14 jours. La durée totale de traitement (par voie IV et orale) des deux groupes est de 14 jours. Après l'amorce du traitement le jour 1, des évaluations de l'efficacité et de l'innocuité ont lieu les jours 2, 3, 4 et 8 ainsi que lors de la visite de fin de traitement (jour 14). Après la visite de fin de traitement, les patients doivent effectuer une visite de suivi à court terme au jour 28 et une visite de suivi à long terme au jour 70 (soit 2 mois après la visite de fin de traitement).

L'essai DUR001 à 303 (N = 698) est un essai de non-infériorité multicentrique de phase III randomisé selon un rapport de 1:1 et mené à double insu visant à comparer les schémas thérapeutiques à une et deux doses de dalbavancine par voie IV chez les patients atteints d'une ABSSSI à Gram positif confirmée ou soupçonnée. L'objectif principal de l'essai est de comparer l'efficacité d'une seule dose de 1 500 mg de dalbavancine à celle de deux doses de dalbavancine (soit 1 000 mg le jour 1 et 500 mg le jour 8) entre 48 et 72 heures après l'amorce du traitement. Pour obtenir une réponse clinique, le patient doit avoir survécu, ne pas recevoir de traitement de secours d'une ABSSSI et la surface de la lésion doit avoir diminué d'au moins 20 %. Les critères d'évaluation secondaires sont l'état clinique entre les jours 14 et 15 (visite de fin de traitement) et au jour 28 (± 2 jours) après l'amorce du traitement à l'étude ainsi que l'innocuité du traitement. Parmi les autres critères, on compte l'utilisation des ressources de santé, y compris la longueur de l'hospitalisation. Les patients du premier groupe reçoivent une dose unique de dalbavancine par voie IV le jour 1 et un placebo au même type d'administration le jour 8. Les patients affectés aléatoirement au deuxième groupe reçoivent une première dose de dalbavancine le jour 1 et une deuxième le jour 8. Après l'amorce du traitement le jour 1, des évaluations de l'efficacité et de l'innocuité ont lieu entre les jours 3 et 4, le jour 8, entre les jours 14 et 15 (visite de fin de traitement) et le jour 28 (visite finale).

L'essai VER001 à 9 (N = 854) est un essai de non-infériorité multicentrique de phase III randomisé selon un rapport de 2:1 et mené à double insu visant à déterminer l'éventuelle non-infériorité de la dalbavancine par rapport au linézolide par voie IV (avec un passage possible au linézolide par voie orale) chez les adultes atteints de complications d'une infection de la peau et des structures cutanées (IPSC) causée par des pathogènes à Gram positif en fonction de la réponse clinique (soit la survie, la température et l'absence de traitement de secours). L'objectif principal de l'essai VER001 à 9 est de comparer l'efficacité clinique et l'innocuité de la dalbavancine (schéma thérapeutique à deux doses) avec celles du linézolide dans le traitement d'adultes atteints de complications d'une IPSC causée par des pathogènes à Gram positif. Une réponse clinique positive correspond à une disparition des signes et symptômes locaux d'IPSC suffisante pour que le patient n'ait pas reçu de nouveau traitement antibactérien de l'IPSC. Les autres critères d'évaluation comprenaient l'utilisation hospitalière et la longueur de l'hospitalisation. Après l'amorce du traitement le jour 1, des évaluations de l'efficacité et de l'innocuité ont lieu les jours 4 et 8, dans les 3 jours suivant la fin du traitement

le jour 14 (fin de traitement), le jour 28 (vérification de la guérison) et le jour 39 (visite de suivi à long terme).

Lors des essais DISCOVER 1, DISCOVER 2 et DUR001 à 303, les patients ayant entre 18 et 85 ans sont atteints d'une ABSSSI confirmée ou soupçonnée (abcès cutané majeur, infection d'un site chirurgical ou d'une plaie d'origine traumatique ou cellulite) accompagnée d'un érythème d'au moins 75 cm², d'au moins 2 signes d'ABSSSI (drainage ou écoulement purulent, fluctuation, chaleur ou tiédeur localisée, sensibilité à la palpation et enflure ou induration), d'au moins 1 signe général d'infection et d'une infection dont la gravité nécessite au moins 3 jours de traitement par voie IV. Le type d'infection le plus fréquent est la cellulite (entre 47,3 % et 54,2 % des patients) suivi de l'abcès cutané majeur (entre 25,0 % et 30,2 % des patients) et de l'infection d'une plaie (entre 18,2 % et 26,4 % des patients). Entre 16,7 % et 28,8 % des patients atteints d'un pathogène connu présentaient une infection causée par le SARM et entre 41,8 % et 58,0 %, une infection causée par un SASM.

Lors de l'essai VER001 à 9, les critères d'admission et les motifs d'exclusion étaient semblables à ceux des trois autres essais, mais aucun seuil n'a été défini quant à la taille de l'érythème, et le nombre de globules blanc devait avoir dépassé 10 000/mm³. Le type d'infection le plus courant était l'abcès cutané (entre 30,4 % et 33,3 % des patients), suivi de la cellulite (entre 27,5 % et 29,7 % des patients) et de l'infection d'une plaie (entre 19,2 % et 21,2 % des patients), et entre 62,5 % et 64,3 % des patients étaient hospitalisés au début de l'essai. Entre 88,8 % et 90,6 % des patients atteints d'un pathogène connu présentaient une infection causée par *Staphylococcus aureus* et 51 %, une infection causée par le SARM.

Efficacité

Dans l'ensemble, le schéma thérapeutique constitué par deux doses de dalbavancine a été jugé non inférieur aux schémas comparateurs en matière de réponse clinique entre 48 et 72 heures après l'amorce du traitement dans les différents essais pivots et au jour 28 dans l'essai VER001 à 9; par ailleurs, le schéma à une seule dose de dalbavancine a été non inférieur au schéma à deux doses de dalbavancine.

Réponse clinique ou réussite thérapeutique

Lors de l'essai DISCOVER 1, le taux de réponse clinique entre 48 et 72 heures est de 83,3 % dans le groupe de la dalbavancine contre 81,8 % dans le groupe de la vancomycine (1,5 % de différence entre les traitements; intervalle de confiance [IC] à 95 % de -4,6 à 7,9). La limite inférieure de l'IC à 95 % de la différence entre les traitements est plus élevée que la marge prédéfinie de non-infériorité de -10 %. Par conséquent, on a conclu à la non-infériorité de la dalbavancine par rapport à la vancomycine. La proportion de patients de la population en ITT ayant obtenu une réussite thérapeutique en fin de traitement (soit au jour 14) est similaire entre les groupes : 81,9 % des patients du groupe de la dalbavancine et 86,7 % des patients du groupe de comparaison sont dans cette situation, avec une différence entre les groupes de -4,8 % (IC à 95 % de -10,7 % à 1,3 %). La proportion de patients ayant obtenu une réussite thérapeutique au jour 28 est de 83,7 % dans le groupe de la dalbavancine et de 88,1 % dans le groupe de comparaison (différence entre les traitements de -4,4 %; IC à 95 % de -10,1 % à 1,4 %).

Lors de l'essai DISCOVER 2, le taux de réponse clinique entre 48 et 72 heures est de 76,8 % dans le groupe de la dalbavancine contre 78,3 % dans le groupe de la vancomycine (-1,5 % de différence entre les traitements; IC à 95 % de -7,4 % à 4,6 %). La limite inférieure de l'IC à 95 % de la différence entre les traitements est plus élevée que la marge prédéfinie de non-infériorité

de -10 %. Par conséquent, on a conclu à la non-infériorité de la dalbavancine par rapport à la vancomycine. Par ailleurs, le taux de réponse clinique en fin de traitement (entre les jours 14 et 15) chez la population cliniquement évaluable est du même ordre que celui de la population en ITT, avec une différence entre les traitements de 2,8 % (IC à 95 % de -6,7 % à 0,7 %) à l'avantage du comparateur. Le taux de réussite thérapeutique en fin de traitement (soit au jour 14) est de 88,7 % dans le groupe de la dalbavancine contre 85,6 % dans le groupe de comparaison, avec une différence entre les groupes de 3,1 % (IC à 95 % de -1,8 % à 8,0 %). Le taux de réussite thérapeutique au jour 28 est de 88,1 % dans le groupe de la dalbavancine contre 84,5 % dans le groupe de comparaison, avec une différence entre les groupes de 3,6 % (IC à 95 % de -1,1 % à 8,9 %).

Les analyses de sensibilité menées lors des essais DISCOVER 1 et 2 confirment les résultats de la première analyse.

Lors de l'essai DUR001 à 303, le taux de réponse clinique entre 48 et 72 heures est de 84,2 % dans le groupe recevant deux doses de dalbavancine contre 81,4 % dans le groupe en recevant une seule dose, avec une différence entre les groupes de 2,9 % (IC à 95 % de -8,5 % à 2,8 %). La limite inférieure de l'IC à 95 % de la différence entre les traitements est plus élevée que la marge prédéfinie de non-infériorité de -10 %. Par conséquent, on a conclu à la non-infériorité du schéma thérapeutique à une dose de dalbavancine par rapport à celui à deux doses. En fin de traitement (soit au jour 14) et au jour 28, la différence entre les traitements à une et deux doses était de -0,9 % (IC à 95 % de -6,3 % à 4,6 %) et de 0,6 % (IC à 95 % de -6,0 % à 4,8 %), respectivement.

Les taux de réponse thérapeutique entre 48 et 72 heures par sous-groupes (SARM contre SASM; type d'infection) sont similaires entre tous les essais et tous les groupes.

Lors de l'essai VER001 à 9, la réponse thérapeutique était évaluée en fin de traitement (soit au jour 14) et lors de la vérification de la guérison (soit au jour 28) chez la population en ITT de l'essai. Le taux de réponse thérapeutique lors de la vérification de la guérison (critère d'évaluation principal) est de 76,5 % dans le groupe de la dalbavancine et de 82,7 % dans le groupe du linézolide. La différence entre les traitements est de -6,15 % (IC à 95 % de -12,03 % à -0,27 %). La limite inférieure de l'IC à 95 % de la différence entre les traitements, soit -6,5 %, est supérieure à la marge prédéfinie de non-infériorité de -12,5 %. Par conséquent, on a conclu à la non-infériorité de la dalbavancine par rapport au linézolide. Les résultats en matière de réponse clinique en fin de traitement sont du même ordre que ceux constatés lors de la vérification de la guérison, la réussite thérapeutique chez la population en ITT étant de 80,6 % dans le groupe de la dalbavancine et de 86,9 % dans le groupe du linézolide. La réponse clinique est également évaluée chez la population cliniquement évaluable en fin de traitement (soit au jour 28), les résultats étant du même ordre que ceux obtenus chez la population en ITT (soit -2,21 % de différence entre les traitements, IC à 95 % de -7,28 % à 2,86 %).

Échec thérapeutique en fin de traitement

Lors de l'essai DISCOVER 1, parmi la population en ITT, 38 patients (soit 13,2 %) du groupe de la dalbavancine et 29 patients (soit 10,2 %) du groupe de la vancomycine étaient en échec thérapeutique en fin de traitement (soit au jour 14). Les raisons de cet échec thérapeutique sont le plus souvent la non-disparition des signes locaux de fluctuation et de la chaleur ou tiédeur localisée (84,2 % des patients du groupe de la dalbavancine et 79,3 % des patients du groupe de la vancomycine étant en échec thérapeutique, respectivement), la présence d'une sensibilité à la palpation et d'une enflure ou induration modérée ou grave (23,7 % et 34,5 %, respectivement).

respectivement) et l'administration d'un nouveau traitement antibactérien à action générale autre que celui de l'étude (34,2 % et 13,8 %, respectivement).

Lors de l'essai DISCOVER 2, parmi la population en ITT, 32 patients (soit 8,6 %) du groupe de la dalbavancine et 33 patients (soit 9,0 %) du groupe de la vancomycine étaient en échec thérapeutique en fin de traitement. Les principales raisons de cet échec thérapeutique dans les deux groupes de traitement sont les mêmes que lors de l'essai DISCOVER 1 : non-disparition des signes locaux de fluctuation et de la chaleur ou tiédeur localisée (53,1 % des patients du groupe de la dalbavancine et 60,6 % des patients du groupe de la vancomycine étant en échec thérapeutique, respectivement), présence d'une sensibilité à la palpation et d'une enflure ou induration modérée ou grave (34,4 % et 48,5 %, respectivement) et administration d'un nouveau traitement antibactérien à action générale autre que celui de l'étude (28,1 % et 42,4 %, respectivement).

Lors de l'essai DUR001 à 303, parmi la population en ITT, 42 patients (soit 12,0 %) recevant une dose unique de dalbavancine et 36 patients (soit 10,3 %) en recevant deux doses étaient en échec thérapeutique en fin de traitement. Les principales raisons de cet échec thérapeutique sont les suivantes : absence de diminution de la taille de la lésion par rapport au départ (73,8 % des patients recevant une seule dose et 66,7 % des patients en recevant deux doses en échec thérapeutique), présence d'une sensibilité à la palpation et d'une enflure ou induration modérée ou grave (21,4 % et 19,4 % des patients, respectivement) et administration d'un nouveau traitement antibactérien à action générale autre que celui de l'étude (21,4 % et 16,7 % des patients, respectivement).

Effets néfastes (innocuité)

Lors des essais DISCOVER 1 et 2, l'incidence d'évènements indésirables survenus en cours de traitement (EIST) était plus faible dans le groupe de la dalbavancine que dans celui de la vancomycine et du linézolide (soit 34,9 % contre 39,4 % dans l'essai DISCOVER 1 et 31,3 % contre 36,8 % dans l'essai DISCOVER 2). Lors des essais pivots, le nombre et le type d'EIST étaient similaires entre les groupes, les plus fréquemment rapportés étant les maux de tête, les nausées, l'hypertension et les éruptions cutanées. Les EIST étaient similaires entre l'essai DISCOVER 1 et l'essai DISCOVER 2. Lors de l'essai DUR001 à 303, l'incidence d'EIST était similaire entre les groupes recevant une ou deux doses de dalbavancine (soit 20,1 % contre 19,9 %). Les EIST les plus fréquents (signalés chez au moins 2 % des patients) dans les groupes recevant une et deux doses de traitement sont les nausées (3,4 % contre 2,0 %), les maux de tête (1,7 % contre 1,2 %) et les vomissements (1,7 % contre 0,9 %). Lors de l'essai VER001 à 9, les EIST les plus fréquents (signalés chez au moins 2 % des patients) pendant l'ensemble de la durée de l'essai avec la dalbavancine et le linézolide, respectivement, sont les nausées (3,2 % contre 5,3 %), la diarrhée (2,5 % contre 5,7 %) et les maux de tête (1,9 % contre 1,8 %).

Lors de l'essai DISCOVER 1, les EIST graves ont été moins fréquents dans le groupe de la dalbavancine que dans le groupe de comparaison (1,8 % contre 4,2 %, respectivement). Lors de l'essai DISCOVER 2, le nombre d'EIST graves était du même ordre entre les groupes de traitement (3,3 % contre 3,8 %, respectivement). Lors de l'essai DUR001 à 303, le pourcentage de patients présentant des EI graves était similaire entre les groupes de traitement (soit 2,0 % dans le groupe recevant une dose contre 1,4 % dans le groupe recevant deux doses de traitement). Lors de l'essai VER001 à 9, les taux d'EI graves étaient du même ordre, soit 7,5 % dans le groupe de la dalbavancine et 8,4 % dans le groupe du linézolide.

La proportion de patients ayant abandonné le traitement en raison d'EI est similaire entre les deux groupes de traitement de tous les ECR (soit 1,8 % ou moins dans tous les groupes de traitement).

Le nombre de décès est similaire entre tous les groupes de l'ensemble des essais (soit 0,7 % des patients de chaque groupe ou moins), à l'exception de l'essai DISCOVER 1 où des décès sont survenus chez 1,8 % des patients du groupe recevant la vancomycine et le linézolide contre aucun patient du groupe recevant la dalbavancine. Les effets néfastes notables les plus fréquents sont les réactions liées à la perfusion (1,8 % ou moins dans chacun des groupes), les éruptions cutanées ou les réactions d'hypersensibilité (entre 0,8 % et 2,1 % dans chacun des groupes des essais pivots) et les EI hépatiques (entre 0,8 % et 2,1 % dans les essais DISCOVER 1 et 2).

Évaluation critique

Validité interne

La puissance de l'étude de non-infériorité est adéquate et le seuil utilisé (entre -10 % et -12,5 %) est justifié. Selon le clinicien expert consulté par l'ACMTS, la marge de non-infériorité de 10 % est un peu large, mais une perte de bénéfice clinique d'environ 5 % ne serait pas trop inquiétante dans le traitement d'une ABSSSI. Par ailleurs, même si la vancomycine devrait être efficace chez une telle population (en particulier chez les patients dont l'infection est causée par le SARM), le linézolide est un agent bactériostatique plutôt que bactéricide, il pourrait donc ne pas être aussi efficace que les autres options accessibles. Même si la posologie de vancomycine choisie correspond à la dose recommandée chez cette population, il ne s'agit peut-être pas du comparateur le plus adéquat étant donné que la majorité des infections par *S. aureus* des patients sont causées par un SASM et non par le SARM. Selon le clinicien expert, les céphalosporines (notamment la ceftriaxone par voie IV ou la céphalexine par voie orale) constituent notamment des médicaments plus appropriés dans le traitement d'un SASM.

Le critère d'évaluation principal de l'essai DUR001 à 303 correspond au critère principal d'évaluation de l'efficacité recommandé par la FDA dans ses lignes directrices d'élaboration de médicaments contre les ABSSSI, comme le critère d'évaluation principal des essais DISCOVER 1 et DISCOVER 2. Ce dernier tenait également compte de la disparition de la fièvre et n'imposait pas une diminution de la taille de lésion pour obtenir une réponse clinique, ce qui correspond mieux à l'évaluation des patients en pratique clinique, puisqu'une réduction de 20 % de la taille de lésion (d'après les recommandations de la FDA) est une donnée arbitraire et que l'on évalue habituellement la fièvre, le nombre de globules blancs et la douleur. Selon le clinicien expert, les critères d'évaluation de l'essai VER001 à 9 sont moins bien définis. Dans l'ensemble, il estime que les critères d'évaluation de l'efficacité des quatre essais et le suivi sont adéquats pour une utilisation éclairée de la dalbavancine dans le traitement d'une ABSSSI.

L'observance thérapeutique est généralement similaire entre les groupes, et plus élevée dans le groupe recevant la dalbavancine que dans ceux recevant les autres traitements par voie IV ainsi que dans le groupe recevant le schéma thérapeutique à une seule dose plutôt que deux. L'utilisation concomitante d'antibiotiques est similaire entre les groupes de tous les essais, le biais quant au résultat du traitement est donc faible. Les analyses par sous-groupes ne comprenaient pas d'analyse statistique et portaient sur un nombre limité de patients; leurs résultats devraient donc être considérés comme exploratoires. Dans l'ensemble, les résultats par sous-groupes sont du même ordre que ceux de l'analyse principale.

Validité externe

Selon le clinicien expert consulté par l'ACMTS, les caractéristiques initiales des patients des essais pivots et de l'essai VER001 à 9 correspondent à celles des patients reçus en pratique clinique au Canada pour l'indication à l'étude. Même si les patients de chacun des essais ont en majorité été recrutés dans des établissements des États-Unis ou d'Europe, la population correspond à celle que l'on s'attend à devoir traiter dans la pratique clinique au Canada. De façon générale, la taille des lésions est relativement importante dans tous les essais (entre environ 300 cm² et environ 750 cm²), ce qui porte à croire à la présence d'ABSSSI graves; cela pourrait limiter la généralisabilité des résultats à une population présentant des lésions de plus petite taille. De plus, les analyses par sous-groupes (bactériémie, type d'infection, SARM) ne comportent pas de comparaisons statistiques et les échantillons sont de petite taille, ce qui limite la généralisabilité à une population plus vaste. Selon le clinicien expert, les médicaments utilisés en concomitance lors des essais correspondent à ce que l'on observe en pratique clinique au Canada.

Comparaisons indirectes

Description de l'étude

Les auteurs de la comparaison de traitements indirecte (CTI) incluse dans le dossier soumis par le promoteur ont effectué une analyse documentaire systématique et une MRbayésienne afin d'évaluer l'efficacité clinique et l'innocuité relatives des antibiotiques par voie IV dans le traitement des ABSSSI chez l'adulte. Les critères d'évaluation de l'efficacité sont l'obtention d'une réussite thérapeutique sur les plans clinique et microbiologique, et les critères d'évaluation de l'innocuité, l'abandon du traitement à cause d'un EI ou d'un EI grave, tous les EI présentés par les patients, tous les EI graves présentés par les patients et les décès, toutes causes confondues.

Efficacité

D'après la MR, on ne constate aucune différence de réussite thérapeutique entre la dalbavancine et la vancomycine (rapport des cotes [RC] de 0,99; intervalle de crédibilité [ICr] à 95 % de 0,68 à 1,51), le linézolide (RC de 0,69; ICr à 95 % de 0,41 à 1,00) ou la daptomycine (RC de 1,05; ICr à 95 % de 0,61 à 2,10).

Innocuité

Selon la CTI, la dalbavancine est associée à une plus faible probabilité d'EI que le linézolide, une plus faible probabilité d'EI grave que la vancomycine et la daptomycine et un plus faible risque de mortalité toutes causes confondues que la vancomycine, le linézolide et la tigécycline. Cependant, les intervalles de crédibilité étaient larges, en particulier en matière d'EI graves et de mortalité.

Évaluation critique

La CTI comporte plusieurs limites, parmi lesquelles la forte hétérogénéité clinique entre les plans des études (critères de sélection des patients, définitions d'une réponse clinique et moment des évaluations) et les caractéristiques des patients. Une forte hétérogénéité statistique a également été constatée au sein des métaanalyses par paires. Le réseau est structuré en étoile à une boucle fermée, où des contrastes ne sont illustrés que par un ou deux essais. En raison du petit nombre d'essais inclus dans la MR, la capacité d'évaluation de la variance entre les essais est limitée. En conséquence, les analyses d'événements peu fréquents, comme les abandons à cause d'EI et d'EI graves, sont fortement susceptibles de

fournir des estimations imprécises. De plus, il existe des limites liées à l'absence de certaines données qui permettraient d'éclaircir davantage la certitude des données probantes indirectes; les auteurs n'ont pas signalé le risque de biais lors du regroupement des études et n'ont pas étayé adéquatement les analyses de sensibilité et les analyses par sous-groupes qui auraient permis de chercher la source de l'hétérogénéité, ni effectué une analyse de métarégression qui aurait permis un ajustement selon les modificateurs de l'effet du traitement pouvant influencer sur les résultats. Dans l'ensemble, la CTI comporte une incertitude importante en raison de son imprécision et du risque de biais.

Autres données pertinentes

Description de l'étude

Les essais ENHANCE et ADVANCE sont des essais pragmatiques avec évaluation avant et après intervention qui fournissent des données probantes complémentaires sur l'efficacité (durée et taux d'hospitalisation) et l'innocuité de la dalbavancine dans le traitement des ABSSSI.

L'essai pragmatique ENHANCE avec évaluation avant et après intervention a pour objectif d'estimer la différence de nombre de jours d'hospitalisation totaux pour cause d'infection lors du traitement initial (durant les 10 à 14 jours suivant le recrutement) et du suivi (durant les 30 jours suivant la fin du traitement initial) entre les patients atteints d'une ABSSSI ayant reçu un traitement avant (période préalable) et après (période ultérieure) la mise en œuvre d'un circuit de soins critiques élaboré pour la prise en charge de patients atteints d'une ABSSSI hospitalisés. L'intervention, soit le circuit de soins critiques, comprenait le repérage des patients selon des critères définis d'après les lignes directrices de prise en charge des ABSSSI en milieu hospitalier et lors d'antibiothérapies par voie parentérale administrées en consultation externe, et l'administration de dalbavancine aux patients répondant à ces critères et qui recevaient par la suite leur congé de l'hôpital à la discrétion de leur médecin traitant. Pendant la période préalable, seul le premier élément du circuit de soins critiques était mis en œuvre et les patients recevaient le traitement usuel d'une ABSSSI, soit un antibiotique choisi par le médecin traitant ou selon le protocole de l'établissement visant à traiter l'infection à Gram positif confirmée ou soupçonnée. Pendant la période ultérieure, les deux éléments du circuit de soins critiques étaient mis en œuvre, c'est-à-dire qu'un nouvel échantillon de patients recrutés selon les mêmes critères que lors de la période préalable recevaient une dose unique de 1 500 mg de dalbavancine par voie IV pendant 30 minutes. Tant lors de la période préalable que lors de la période ultérieure, les patients faisaient l'objet d'une évaluation initiale (à la date de leur recrutement), puis d'évaluations entre 10 et 14 jours plus tard et enfin entre 44 et 51 jours après leur recrutement.

L'essai ADVANCE a pour objectif d'estimer la différence de taux d'hospitalisation lors du traitement initial entre les patients atteints d'une ABSSSI ayant reçu un traitement avant (période préalable) et après (période ultérieure) la mise en œuvre du circuit de soins critiques. Le plan de l'essai ADVANCE est similaire à celui de l'essai ENHANCE, avec quelques différences notables. Tout d'abord, les patients recrutés à l'essai ENHANCE étaient sélectionnés parmi les patients atteints d'une ABSSSI ayant été admis aux urgences, tandis que ceux recrutés à l'essai ADVANCE étaient sélectionnés parmi les patients atteints d'une ABSSSI qui s'étaient présentés aux urgences. Par conséquent, les patients recrutés à l'essai ADVANCE recevaient la dalbavancine sur le lieu de soins dans le service des urgences puis étaient renvoyés chez eux à la discrétion du médecin traitant. Enfin, les patients recrutés à l'essai ADVANCE faisaient l'objet d'une évaluation complémentaire 24 heures après leur

recrutement lors de la période ultérieure, tandis que les patients de la période préalable ne faisaient l'objet d'aucune évaluation entre 48 et 72 heures après leur recrutement.

Efficacité

La différence moyenne entre la période préalable et la période ultérieure en matière de durée totale d'hospitalisation liée à une infection pendant l'ensemble de l'essai ENHANCE est de 1,6 jour (IC à 95 % de 0,6 à 2,6 jours; $p = 0,003$) à l'avantage de la période ultérieure. Après un ajustement selon l'âge et l'état d'immunodépression, une deuxième analyse a donné des résultats globalement cohérents avec ceux de l'analyse initiale. Les résultats d'une analyse portant notamment sur le temps passé en observation prolongée (supérieur à 1 jour) chez les patients ayant terminé l'essai confirment la différence observée lors de l'analyse initiale portant uniquement sur les patients hospitalisés sur la durée complète de l'essai.

Le taux d'hospitalisation pour cause d'ABSSSI lors du traitement initial de l'essai ADVANCE est de 38,5 % chez le groupe de la période préalable et de 17,6 % chez le groupe de la période ultérieure. La différence entre la période préalable et la période ultérieure en matière de taux d'hospitalisation pour cause d'ABSSSI lors du traitement initial est à l'avantage du groupe de la période ultérieure ($p < 0,001$). Après un ajustement selon l'âge, l'origine ethnique, le type d'assurance, les antécédents d'utilisation des ressources et le score à l'échelle du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS), une deuxième analyse donne des résultats globalement cohérents avec ceux de l'analyse initiale.

Tous les critères d'évaluation secondaires sont exploratoires, puisque les études n'ont pas la puissance statistique nécessaire pour évaluer ces critères et qu'aucun ajustement n'a été effectué pour tenir compte des comparaisons multiples. Lors de l'essai ADVANCE, l'évaluation de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) a été effectuée à partir des scores de santé physique et mentale au questionnaire abrégé en 12 points. Aucune différence n'a été constatée entre les deux groupes évalués au cours de l'essai.

Effets néfastes (innocuité)

Lors de l'essai ENHANCE, le nombre de patients ayant signalé au moins un EI est de 3 (soit 6,2 %) pendant la période préalable et de 20 (soit 47,6 %) pendant la période ultérieure. L'EI le plus fréquemment signalé (chez plus de 5 % des patients) est la pyrexie, signalée chez 3 patients (soit 7,1 %) pendant la période ultérieure. Aucun abandon n'a été causé par un EI et aucun décès n'a été à signaler pendant l'essai. Le nombre de patients ayant signalé au moins un EI grave est de 1 (soit 2,1 %) pendant la période préalable et de 3 (soit 7,1 %) pendant la période ultérieure.

Lors de l'essai ADVANCE, le nombre de patients ayant signalé au moins un EI est de 22 (soit 14,1 %) pendant la période préalable et de 68 (soit 44,4 %) pendant la période ultérieure. L'EI le plus fréquemment signalé (chez plus de 5 % des patients) est la cellulite chez 8 patients (5,2 %) et la diarrhée chez 8 patients (soit 5,2 %) pendant la période ultérieure. Aucun abandon de l'essai n'a été causé par un EI et aucun décès n'a été déploré pendant la période ultérieure; 2 décès ont été signalés pendant la période préalable, l'un des suites d'une insuffisance cardiaque congestive et l'autre des suites d'un accident de la circulation. Le nombre de patients ayant signalé au moins un EI grave est de 11 (soit 7,0 %) pendant la période préalable et de 16 (soit 10,5 %) pendant la période ultérieure; les EI graves les plus fréquents n'ont pas été consignés.

Évaluation critique

Validité interne

L'interprétation des résultats relatifs à l'efficacité et à l'innocuité pour les essais ENHANCE et ADVANCE peut être limitée en raison du plan de l'étude pragmatique avec évaluation avant et après intervention (sans répartition aléatoire et en mode ouvert). Chaque établissement a recruté consécutivement des patients dans les groupes de la période préalable et de la période ultérieure. Par conséquent, l'essai manque de groupe témoin simultané et les patients n'ont pas été répartis aléatoirement entre les groupes. Le plan de l'essai pourrait également avoir engendré un risque de facteurs de confusion temporels, comme des changements en matière de résistance antimicrobienne entre la période préalable et la période ultérieure et des approches thérapeutiques spécifiques à un établissement ou à un médecin en matière de traitement usuel d'une ABSSSI. Alors que pour la période préalable, le personnel n'était formé que sur le protocole de l'essai, pour la période ultérieure, il était formé à la fois sur le circuit de soins critiques et sur le protocole de l'essai. Par conséquent, on ne sait pas dans quelle mesure l'effet du traitement constaté chez le groupe de la période ultérieure est dû à l'efficacité de la dalbavancine ou à l'efficacité de l'ensemble du circuit de soins critiques.

Lors de la période préalable, les médecins traitants ne recevaient pas de formation sur le protocole de l'essai (objectifs de l'essai, critères d'admission et motifs d'exclusion, traitement d'intervention et de comparaison et critères d'évaluation d'intérêt) afin de limiter le biais de mesure lors du choix du traitement usuel d'une ABSSSI. Il s'agit d'un élément particulièrement important, étant donné que c'étaient les médecins traitants qui décidaient de la sortie des urgences et du retour à domicile des patients pendant la période préalable et la période ultérieure, ce qui pourrait avoir des répercussions sur la durée et le taux d'hospitalisation.

L'interprétation des résultats pourrait être encore davantage limitée en raison de l'absence de certaines données. Puisque les analyses ont été effectuées par observation de cas et qu'un taux d'abandon de l'essai relativement élevé et déséquilibré en raison de perte de vue au suivi a été signalé chez 4 patients (soit 8,3 %) lors de la période préalable et chez 9 patients (soit 20,9 %) lors de la période ultérieure, le sens du biais d'attrition est incertain. L'interprétation des résultats de l'essai ADVANCE pourrait également être limitée par le fait que les 104 patients (soit 68,0 %) du groupe de la période ultérieure ont reçu un traitement concomitant par d'autres antibiotiques en traitement initial, ce qui élimine la différence entre les traitements reçus entre la période préalable et la période ultérieure.

Validité externe

Afin d'optimiser la sélection des patients atteints d'une ABSSSI qui représentent au mieux la population reçue en consultation externe en situation réelle, les critères d'admission et motifs d'exclusion des essais ENHANCE et ADVANCE ont été réduits au minimum. Même si cela appuie la généralisabilité des résultats à la pratique clinique, il pourrait subsister des différences entre les établissements participant aux essais et la pratique clinique au Canada en matière de traitement usuel des ABSSSI d'après les lignes directrices de prise en charge de ces patients dans des unités de soins de courte durée et les options ou schémas thérapeutiques recommandés par rapport à la situation locale en matière de résistance aux antimicrobiens. De plus, la généralisabilité des résultats à l'ensemble des patients du Canada atteints d'une ABSSSI pourrait être limitée, puisque tous les patients de l'essai ENHANCE proviennent d'un seul hôpital.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Tableau 3 : Résumé de l'évaluation économique

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Arbre de décision
Population cible	Adultes atteints d'une ABSSSI, qu'elle soit grave ou non
Traitements	Dalbavancine
Prix indiqué	Dalbavancine, 500 mg, poudre lyophilisée en flacon : 957,1679 \$
Cout du traitement	2 872 \$ par patient
Comparateurs	<ul style="list-style-type: none"> • Vancomycine (IV) • Linézolide (IV) • Céfazoline (IV) • Ceftriaxone (IV) • Daptomycine (IV)
Perspective	Payeur public de soins de santé au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	6 mois (197 jours)
Principale source de donnée	Efficacité clinique et innocuité : essais DISCOVER 1 et DISCOVER 2 et CTI soumise par le promoteur Taux de sortie de l'hôpital : avis du clinicien expert et données publiées
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • L'hypothèse d'une efficacité équivalente de la dalbavancine par voie IV et des comparateurs actifs est associée à une forte incertitude. Selon l'examen clinique de l'ACMTS, les données probantes d'efficacité comparative de la vancomycine par voie IV avec un passage possible au linézolide par voie orale entre les essais DISCOVER sont incertaines en raison du manque de données comparatives directes ou indirectes de la ceftriaxone par voie IV et de la céfazoline par voie IV avec la dalbavancine par voie IV et à des réserves quant à une généralisabilité au traitement usuel. • Il n'existe pas de données comparatives directes ou indirectes appuyant les taux de sortie de l'hôpital associés à l'utilisation de la dalbavancine par voie IV. Dans sa modélisation, le promoteur a réduit les taux d'hospitalisation des patients dont les symptômes n'étaient pas graves et qui ont reçu la dalbavancine par voie IV par rapport aux traitements actifs à partir de l'étude de Talan et ses collaborateurs (2020), qui ont effectué une comparaison naïve des taux d'hospitalisation avant et après l'administration de dalbavancine par voie IV en milieu hospitalier. Le plan de l'essai pourrait favoriser un risque de biais de sélection et de mesure. De plus, l'absence d'un autre comparateur et de répartition aléatoire, la présence de facteurs de confusion temporels, les données manquantes et le biais d'attrition pourraient avoir introduit un biais à l'avantage de la dalbavancine par voie IV en matière de durée et de taux d'hospitalisation. Par conséquent, cette hypothèse est très incertaine.

Aspect	Description
	<ul style="list-style-type: none"> • Les données probantes sont insuffisantes pour appuyer les taux de sortie précoce associés à l'utilisation de la dalbavancine par voie IV, qui constituent le pilier des résultats des économies constatées dans l'évaluation économique du promoteur. • Le promoteur n'a pas inclus les traitements par voie orale que les cliniciens experts consultés par l'ACMTS estiment pertinents dans la pratique clinique au Canada. Le rapport cout/efficacité de la dalbavancine par voie IV par rapport à ces comparateurs éventuels est inconnu. • Le promoteur a supposé que les patients passaient à un antibiotique par voie orale après leur sortie de l'hôpital et associé un taux de récurrence de la maladie plus élevé aux traitements par voie orale qu'aux traitements par voie IV. Cela entraîne une augmentation des coûts de traitement par les comparateurs par rapport à ceux de la dalbavancine par voie IV. L'ACMTS n'a pas été en mesure de valider l'augmentation du taux de récurrence estimée par le promoteur à partir des données de référence fournies.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • Étant donné les principales limites des données probantes cliniques, les effets cliniques de la dalbavancine par voie IV par rapport aux comparateurs actifs dans le traitement des ABSSSI sont très incertains. Dans sa réanalyse, l'ACMTS a supposé qu'il n'y avait aucune différence d'effet entre les traitements (c'est-à-dire pas de différence en matière d'AVAQ) et effectué une comparaison des coûts de la dalbavancine par voie IV et de ses comparateurs afin de constater les différences en la matière. • Le coût du traitement par la dalbavancine par voie IV, de 2 872 \$ par patient, est plus élevé que celui des comparateurs actifs, de 97 \$ à 1 775 \$ (pour ce qui est des traitements par voie IV). • Les données probantes cliniques sont insuffisantes pour justifier un surcoût de la dalbavancine par voie IV par rapport à tous les autres traitements de comparaison. Le prix de la dalbavancine par voie IV indiqué par le promoteur devrait être réduit d'au moins 38 % à 97 % pour être équivalent à celui du traitement générique par voie IV remboursé le moins cher.

ABSSSI = Infection bactérienne aiguë de la peau et des structures cutanées; AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CTI = comparaison de traitements indirecte; IV = intraveineuse

Impact budgétaire

L'ACMTS soulève plusieurs limites dans l'analyse du promoteur : la proportion de patients assurés par les régimes d'assurance médicaments publics, le nombre de patients admissibles et la durée du traitement sont incertains. De plus, la part de marché de la dalbavancine par voie IV pourrait avoir été sous-estimée. Compte tenu du degré élevé d'incertitude, l'ACMTS n'a pas effectué d'analyse du scénario de référence. Cependant, l'ACMTS estime que l'impact budgétaire du remboursement de la dalbavancine par voie IV dépend fortement de la part de marché de ce traitement et de la taille de la population qui y est admissible.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, M^{me} Heather Neville et MM. Dan Dunsky et Bob Gagné.

Date de la réunion : Le 28 septembre 2022

Absences : Quatre membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.