

# Tom Perry, MD, FRCPC

## LA Therapeutics Initiative de la C.-B. (ti.ubc.ca)

- Groupe universitaire indépendant
- budget de 550 000 \$
- aucun conflit d'intérêts
- réputation d'intégrité, et d'exactitude

therapeutics letter



### THERAPEUTICS INITIATIVE Evidence Based Drug Therapy

#### Questioning the basis of approval for non-insulin glucose lowering drugs

Glucose lowering drugs are commonly prescribed in British Columbia, and 44% of adults with type 2 diabetes are receiving more than one drug (see Table). Annual spending on non-insulin glucose lowering drugs in Canada was \$748 million in 2013.<sup>1</sup> When these drugs are taken, the underlying unproven assumption is that by lowering glucose they will prevent the complications of diabetes: premature death, myocardial infarction, stroke, amputation, neuropathy, renal failure and blindness. This Letter documents that approval of new drugs is not based on these clinically important outcomes.

Number of patients dispensed 1 or more different glucose lowering drugs in the same calendar month		
1 drug	119,067 patients	55.9%
2 drugs	64,969 patients	30.5%
3 drugs	23,176 patients	10.9%
≥ 4 drugs	5,865 patients	2.8%

PharmNet medication dispensing records: 213,077 people aged 40 and older. Estimates include all insulin and non-insulin glucose lowering products approved by Health Canada as of February 2016 and excludes people dispensed insulin only between 2010 to 2015.

#### How does Health Canada assess non-insulin glucose lowering drugs?

In 2007, Health Canada issued the following guidance for clinical trials in type 2 diabetes: "Clinical practice guidelines ensure the best standard of care based on current science and consensus in the medical and scientific communities. From the regulatory perspective, they are one of the measures against which the safety of the subjects is assessed during the review of clinical trial applications."<sup>2</sup> Health Canada claims that adherence to Canadian Diabetes Association (CDA) guidelines "will contribute to the safety of subjects" and emphasizes a recommendation for "more aggressive management of type 2 diabetes ... tailored to aim for glycemic targets as close to normal as possible, and as early as possible, with the target HbA1c attained within 6 to 12 months".<sup>3</sup>

On this basis, non-insulin glucose lowering drugs approved since 2007 include (by date of approval): sitagliptin (Januvia), saxagliptin (Onglyza), liraglutide (Victoza), exenatide (Byetta), linagliptin (Trajenta), alogliptin (Nesina), canagliflozin (Invokana), dapagliflozin (Forxiga), albiglutide (Eperzan),

Mailing Address: Therapeutics Initiative  
The University of British Columbia  
Department of Anesthesiology, Pharmacology & Therapeutics  
2176 Health Sciences Mall  
Vancouver, BC Canada V6T 1Z3

therapeutics letter  
May - June 2016



empagliflozin (Jardiance), dulaglutide (Trulicity) and exenatide extended-release (Bydureon).<sup>4</sup> Health Canada's Summary Basis of Decision website presents its interpretation of the benefits and harms of drug therapies which "reflects the information available to Health Canada regulators at the time a decision has been rendered".<sup>5,6</sup> As an example, Health Canada states that two 26-week studies supported a judgment on the clinical efficacy of liraglutide (Victoza), based on the surrogate outcome, change in HbA1c from baseline.<sup>4</sup> Health Canada's safety review identified the following signals: thyroid C-cell hyperplasia, thyroid C-cell tumors (animal studies), heart rate increase, PR interval prolongation, pancreatitis, hypoglycemia, gastrointestinal adverse events, immunogenicity, and injection site reactions.<sup>4</sup> Health Canada approved liraglutide in 2010 noting that "Given the uncertainty regarding human risk for MTC [medullary thyroid cancer], the rejection of this product was considered; however, the clinical benefit of Victoza<sup>®</sup> as first-in-class in Canada for the treatment of Type 2 diabetes should also be considered and deemed worthwhile to balance the unknown human risk. Although there are several classes of products currently marketed in Canada for the treatment of Type 2 diabetes, there are still many patients with Type 2 diabetes (45% in the United States) who do not achieve the HbA1c target (< 7%) indicating that there is still an unmet need for new medications."<sup>4</sup>

#### What are the potential benefits and harms of "more aggressive management of type 2 diabetes"?

A 2013 Cochrane systematic review identified 28 randomized controlled trials (RCTs) in which

Tel.: 604 822-0700  
Fax: 604 822-0701  
E-mail: info@ti.ubc.ca  
www.ti.ubc.ca

100

# Déclaration de conflit d'intérêts

Thomas L. Perry, M.D., FRCPC

- **Consultant dans le cadre de plusieurs actions en justice intentées contre les compagnies pharmaceutiques**
- **Aucune relation avec les compagnies pharmaceutiques**



# Aperçu



- Expérience, depuis 1994, de la C.-B. par rapport au régime provincial d'assurance-médicaments, régime fondé sur les données probantes
- Un régime national d'assurance-médicaments doit être fondé sur les meilleures données afin de produire les meilleurs résultats
- L'évaluation des médicaments doit se faire indépendamment de l'industrie
- C'est plus difficile qu'il paraît
- D'abord, un rappel pour dire pourquoi les médicaments ne sont pas toujours bons

# Qui assure la sécurité et l'efficacité des médicaments?

Les expériences de deux femmes vont nous aider à comprendre pourquoi cette question est importante (vidéos présentées seulement lors de la conférence)

Examiner les nombreux facteurs qui déterminent les avantages d'un médicament comparativement à ses dangers...

**Regardez attentivement – si vous reconnaissez la  
patiente, respectez sa confidentialité**

**Devrions-nous essayer de minimiser ce que la première vidéo nous a fait voir?**

# Rôle de Santé Canada

- Approuve les médicaments pour utilisation au Canada
- Ne contrôle pas comment les médecins prescripteurs les utilisent
- La norme est la suivante : sécurité raisonnable et un certain « avantage »
- Le nouveau n'est **PAS** mieux que le vieux, seulement mieux que le placebo pour **quelque chose**
- La sécurité à long terme n'est pas connue
- L'approbation se fait souvent sur la base des indicateurs de substitution

# Exemple

## Vortioxetine (antidépresseur)

- Application 2012, Avis de conformité 2014
- Efficacité pour le traitement d'urgence de la dépression, démontrée dans au moins 1 sur 11 essais clinique randomisés (ECR) à court terme
- Aucune comparaison avec d'autres antidépresseurs

**À partir de cela, pouvez-vous dire si VOUS voudriez prendre vortioxetine (Trintellix) pour la dépression?**

# Vortioxetine (plus récent antidépresseur)

Voudriez VOUS le prendre pour traiter la dépression?

Et si on vous disait qu'il est **moins efficace** que 2 autres antidépresseurs?

« Certains lecteurs pourraient poser la question suivante : « *Comment se peut-il que la FDA et la EMA approuvent un nouveau médicament qui apparaît moins efficace que d'autres antidépresseurs déjà sur le marché, et qui n'a pas réussi à être plus efficace que le placebo lors d'un nombre substantiel de sous-ensembles d'essais cliniques?* La réponse, en bref, c'est que les normes de réglementation pour l'efficacité ne sont pas aussi fortes que les médecins prescripteurs ou le public pourrait penser : l'efficacité est définie par rapport à l'effet choisi et qui pourrait être ou ne pas être pertinent sur le plan clinique »

- Cosgrove L et al (y compris Barbara Mintzes). Under the Influence: The Interplay among Industry, Publishing, and Drug Regulation. *Accountability in Research* 2016.

<http://dx.doi.org/10.1080/08989621.2016.1153971>

# *La Therapeutics Initiative* de la C.-B.

## Histoire

- 1973 : mise en place du régime d'assurance-médicaments provincial en C.-B.
- 1989 : les coûts augmentent de 16 % par année
- 1994 : un plus grand nombre de médicaments, coûts plus élevés, gros déficit budgétaire, le ministère de la Santé a besoin d'un examen scientifique des nouveaux médicaments
- Début de l'initiative – budget de 450 000 \$
  - Aucun conflit d'intérêts
  - Examen scientifique des données
  - Le gouvernement prend des décisions courageuses en matière de financement, décisions fondées sur les données disponibles
  - Le rôle comprend l'éducation et l'évaluation de l'impact

# Éléments conduisant au succès

1. Clarifier les données scientifiques, sans parti pris
2. Les communiquer de façon précise
3. Les données, et non l'opinion, est à la base de la politique de financement du gouvernement
4. Financement adéquat pour maintenir et rajeunir le groupe universitaire (1 M \$/année)

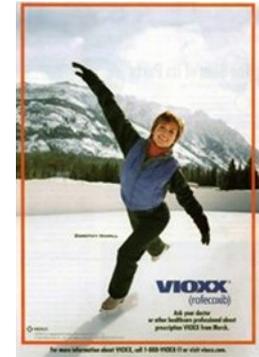
# Résultats en date de 2007

- Le coût en médicaments en C.-B. représente 701 M \$/année < que la moyenne canadienne
- 208 M \$/année en économies venant de médicaments à coût moins élevé
- Certains médicaments dispendieux ne sont pas couverts; **par ex. : donepezil (Aricept), celecoxib (Celebrex), rofecoxib (Vioxx), rosiglitazone (Avandia)**
- Aucune preuve d'effets nocifs – probablement des vies sauvées
- Précédent pour un programme commun d'évaluation des médicaments à l'échelon national

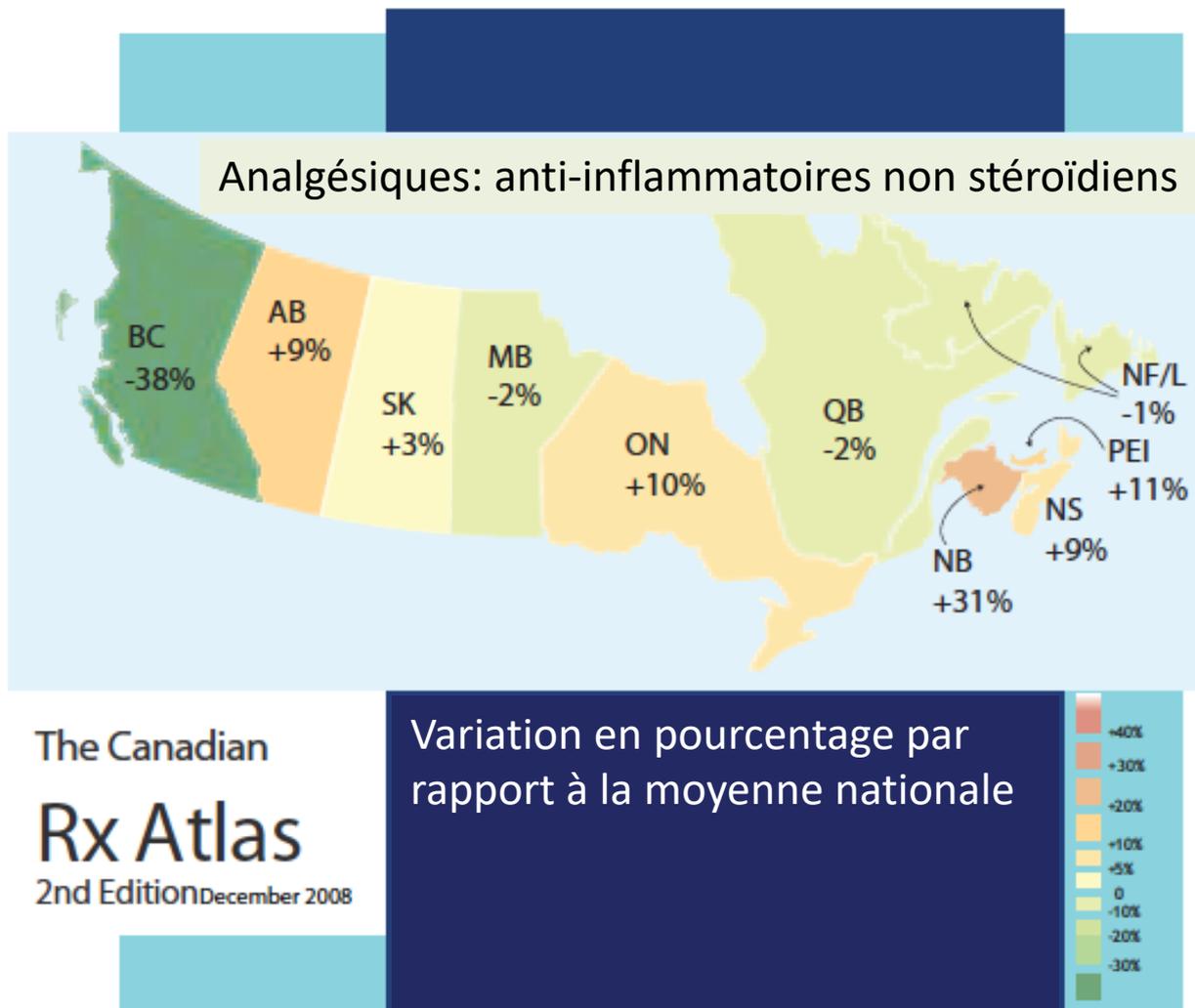
# Exemple 1 : nouveaux AINS homologués en 1999

(AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien)

- celecoxib (Celebrex), rofecoxib (Vioxx), valdecoxib (Bextra), meloxicam (Mobicox), lumiracoxib (Prexige)
- Accent mis sur le fait qu'ils sont « moins dangereux » que les AINS traditionnels
- **Les données sérieuses** ont démontré qu'ils n'étaient pas moins dangereux; certains étaient même **plus dangereux** (valdecoxib, rofecoxib, lumiracoxib ont été rapidement retirés du marché)
- **L'assurance-médicaments ne les a pas payés sur une base routinière**



# AINS, par habitant, 2007 << Canada

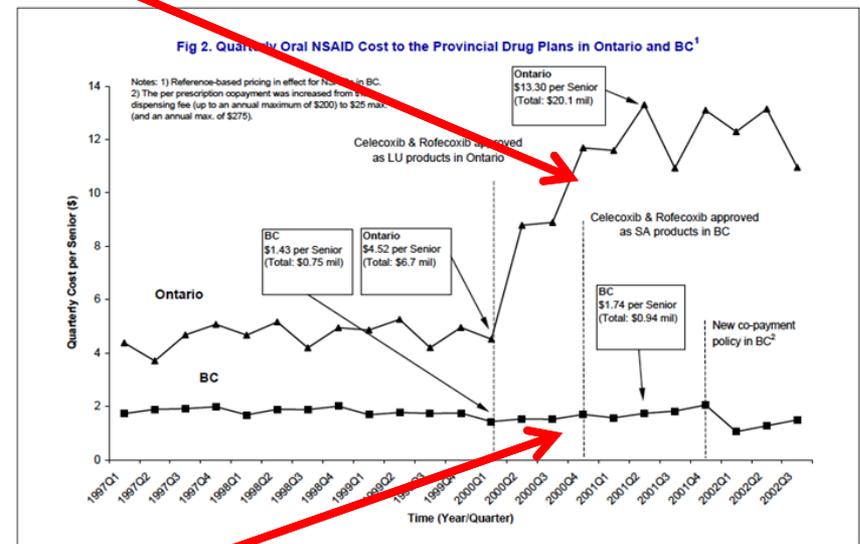
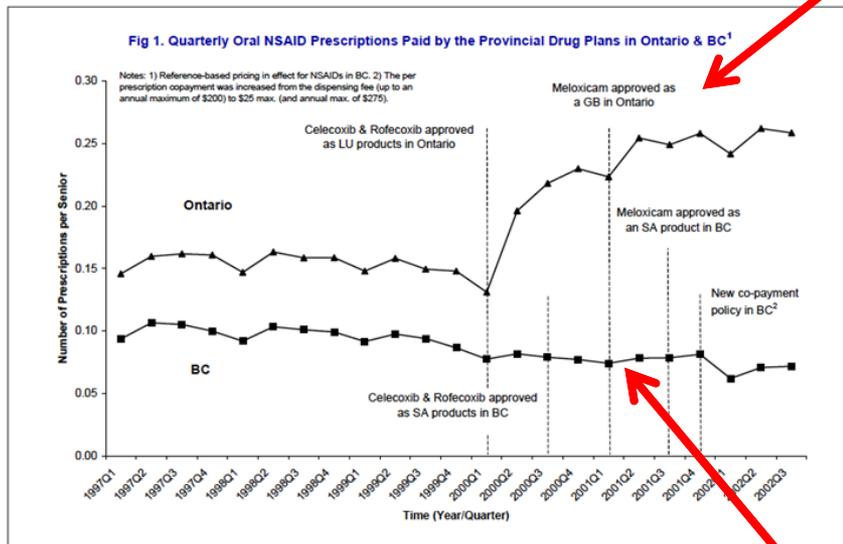


# Politique fondée sur les données probantes (année 2000)

## Rx remboursés

## Coût pour la province

**Ontario**



**BC**

# Politique de la C.-B. fondée sur les données probantes

- Utilisation d'AINS < Ontario
- Contrairement à l'Ontario, aucune grosse augmentation en Rx
- Moins d'hospitalisations pour saignement gastro-intestinal
- Coûts beaucoup moins élevés

**Q : Pourquoi la C.-B. a-t-elle gagné et l'Ontario perdu?**

**R : Les données probantes et la force du gouvernement**

# Exemple 2 : médicaments pour traitement de la démence

- donepezil (Aricept), rivastigmine (Exelon), galantamine (Reminyl)
- Accent mis sur le fait qu'ils sont efficaces pour traiter la maladie d'Alzheimer
- **Les données sérieuses** indiquent qu'ils ne sont généralement pas efficaces mais **dangereux** pour certains patients
- **Le régime d'assurance-médicaments n'a pas payé**



# Mythe

*« De nos jours, il faut se débrouiller tout seul ...  
... (Docteur) merci de ne pas oublier vos patients atteints d'Alzheimer! »*



En estos tiempos no debemos olvidar cuidarnos...

...Gracias, por no haber olvidado a sus pacientes con Alzheimer.

**NUEVO EXELON<sup>®</sup> PARCHE**  
(rivastigmina sistema transdérmico)  
Reg. No. 293M2007 SSA IV

Sus recuerdos también son tus recuerdos.

 **NOVARTIS**

# Approche scientifique en matière de politique des produits pharmaceutique

## Médicaments pour la maladie d'Alzheimer 2005

- Aucune amélioration des résultats importants pour les patients et les soignants
- Importants effets nocifs
- Coût (en 2005) 2,5 \$ à 5 \$ par jour

La C.-B. a refusé de payer jusqu'à ce que le lobbyisme a fait changer la politique

therapeutics letter  
April - August 2005

**THERAPEUTICS INITIATIVE** Evidence Based Drug Therapy  
**DRUGS for ALZHEIMER'S DISEASE**



Three acetylcholinesterase inhibitors (AChE-I) are licensed for Alzheimer's Disease (AD) in Canada: donepezil (Aricept), rivastigmine (Exelon), and galantamine (Remintyl). In 2004 memantine (Ebita), a neuro-receptor antagonist, was conditionally approved.

**What treatment outcomes are important to patients and caregivers?**  
Relevant goals for community-living patients with dementia include:

- avoiding or delaying institutionalization;
- preserving activities of daily living (ADL) and cognitive functions such as reading and writing, ability to hold conversations, enjoy TV, radio, or music;
- improving the patient and caregiver(s) quality of life;
- avoiding adverse drug effects, hospitalization, and extra costs or doctor visits.

**What does AChE-I treatment achieve?**  
**Results of double blind RCTs**  
**Donepezil - One trial measured institutionalization**  
**AD2000 trial:** This randomized controlled trial (RCT) of donepezil vs. placebo studied clinically suspected mild to moderate AD in 565 patients: donepezil (n=282), placebo (n=283); median age 75, baseline median Mini Mental Status Exam (MMSE) score 19 (30-pt scale).<sup>1</sup> 292 patients completed 60 weeks, and 111 completed 114 weeks of treatment, making this the longest RCT for AD. The authors reported: "Donepezil did not reduce the relative risk of entering institutional care: RR 0.97 [95% CI 0.72-1.30; p=0.8] nor the combined risk of progression of disability or institutionalization: RR 0.96 [95% CI 0.74-1.24; p=0.7]. No significant differences were seen between donepezil and placebo in behavioural and psychological symptoms, carer psychopathology, formal care costs, unpaid caregiver time, adverse events or death, or between 5 mg/d and 10 mg/d doses of donepezil."

**Eleven additional published trials** provide evidence that donepezil 5-10 mg/d improves test scores assessing cognition and clinical impressions over 3-12 months, versus placebo:

- mean difference in MMSE of -1 point (30-pt scale);
- 2-3 point mean difference in the Alzheimer's Disease Assessment Scale, cognitive subscale (ADAS-Cog), a 70-pt scale;
- mean difference of -0.5 on a 7-pt scale, a clinical observer's interview-based impression of change with caregiver input (CIBIC\*), where a 1-pt change represents minimal improvement.<sup>2-12</sup>

Cholinergic effects such as diarrhea [absolute risk increase (ARI)=12%; number needed to harm (NNH)=8] and nausea [ARI=5%; NNH=20] are the most frequent adverse effects.<sup>7</sup> Meta-analysis of 9 RCTs reporting serious adverse events (SAE) indicates a trend to increased SAE with donepezil 10 mg/d: 150/1345 (11.2%) vs. placebo 123/1317 (9.3%), RR 1.22 [0.97-1.52].<sup>13</sup> [http://doi.org/10.1007/s11128-005-0001-8](#)

**Rivastigmine and Galantamine**  
**Similar magnitude of effect on scores**  
**Rivastigmine:** 5 published 3-6 month placebo-controlled RCTs of rivastigmine 6-12 mg/d in mild to moderate AD found changes similar to those observed with donepezil.<sup>14-17</sup> In a meta-analysis vs. placebo:

- mean ADAS-cog differed by  $\leq 2.1$  points;
- Progressive Disability Scale differed by  $\leq 2.2$  points (100-pt scale);
- CIBIC\* "improved" in 5.7% of patients.<sup>14</sup>

Nausea [ARI=17%, NNH=6] and vomiting [ARI=14%, NNH=7] were the most frequent adverse effects, and 1/6 to 1/5 of patients lost > 7% of body weight.

**Galantamine:** 5 published 6-12 month RCTs found that galantamine at 16-24 mg/d changed ADAS-cog by -3.4 points.<sup>18-21</sup> However, galantamine led to more withdrawals due to adverse effects [ARI=7.5%, NNH=13] and caused cholinergic adverse effects in up to 20% of patients (e.g. NNH=5 for nausea at 24 mg/d).

**What do trial results mean for patients?**  
The clinical relevance of this degree of difference on cognitive, ADL, and clinical impression scales has not been established. In AD2000, a mean 0.8-pt improvement in MMSE was observed but disability

UBC  
SPD

Mailing Address: Therapeutics Initiative  
The University of British Columbia  
Department of Pharmacology & Therapeutics  
2176 Health Sciences Mall  
Vancouver, BC Canada V6T 1Z3

Tel: 604 822-0700  
Fax: 604 822-0701  
E-mail: info@ti.ubc.ca  
Web: www.ti.ubc.ca  
(all Therapeutics Letters, Course Information)

56

# Résultats

- Les médicaments pour traiter la démence sont moins utilisés en C.-B., et cela permet d'économiser des sous
- Aucune preuve d'effets nocifs
- On accepte maintenant les médicaments offrant un très léger avantage, avec plusieurs effets secondaires inquiétants
- La politique de la C.-B. a probablement sauvé des vies ou permis d'éviter des blessures (par ex. : fractures de la hanche à la suite d'une chute)

# Établissement du prix en C.-B. selon le prix de référence

- Pour les bloqueurs calciques, 12 % d'économie de coûts en 1997, sans effet nocif sur la santé
- Pour les inhibiteurs ECA, 19 % d'économie de coûts en 1997, sans effet nocif sur la santé

## Clin Pharmacol Ther 2003

### PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG UTILIZATION

Clinical and economic consequences of reference pricing for dihydropyridine calcium channel blockers



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

HOME ARTICLES & MULTIMEDIA ▾ ISSUES ▾ SPECIALTIES & TOPICS ▾ FOR AUTHORS ▾

#### SPECIAL ARTICLE

### Outcomes of Reference Pricing for Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors

Sebastian Schneeweiss, M.D., Alexander M. Walker, M.D., Robert J. Glynn, Ph.D., Malcolm Maclure, Sc.D., Colin Dormuth, M.A., and Stephen B. Soumerai, Sc.D.

N Engl J Med 2002; 346:822-829 | March 14, 2002 | DOI: 10.1056/NEJMsa003087

Share:   

# Mise à jour : Atlas 2013 des Rx

## Pourquoi le Québec dépense-t-il tellement plus?

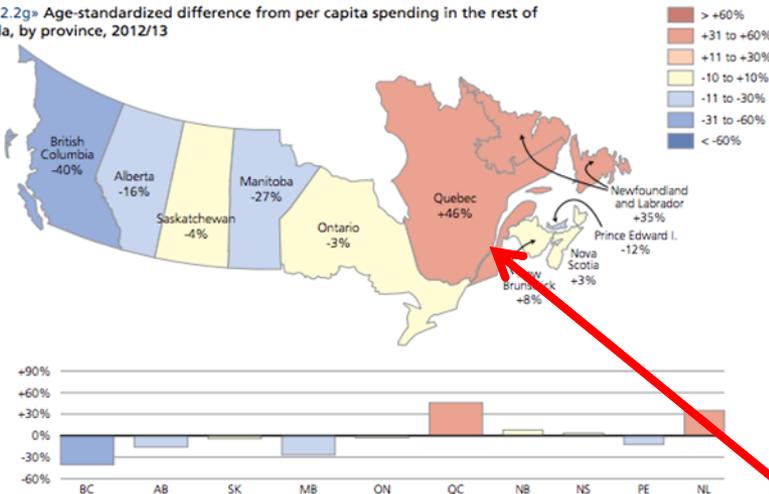
**Médicaments pour réduire le taux de cholestérol**

**Médicaments pour abaisser la tension artérielle**

### Cholesterol-lowering drugs

Variation in spending across Canada, 2012/13

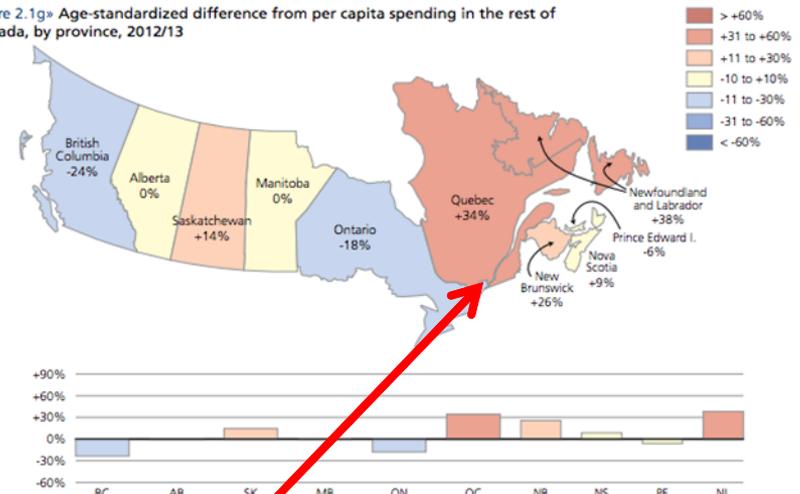
Figure 2.2g» Age-standardized difference from per capita spending in the rest of Canada, by province, 2012/13



### Antihypertensives

Variation in spending across Canada, 2012/13

Figure 2.1g» Age-standardized difference from per capita spending in the rest of Canada, by province, 2012/13



# 2013 : Pourquoi l'Ontario est-il encore >> que la C.-B.?

## Overall

Variation in spending across Canada, 2012/13

Figure 1g» Age-standardized difference from per capita spending in the rest of Canada, by province, 2012/13

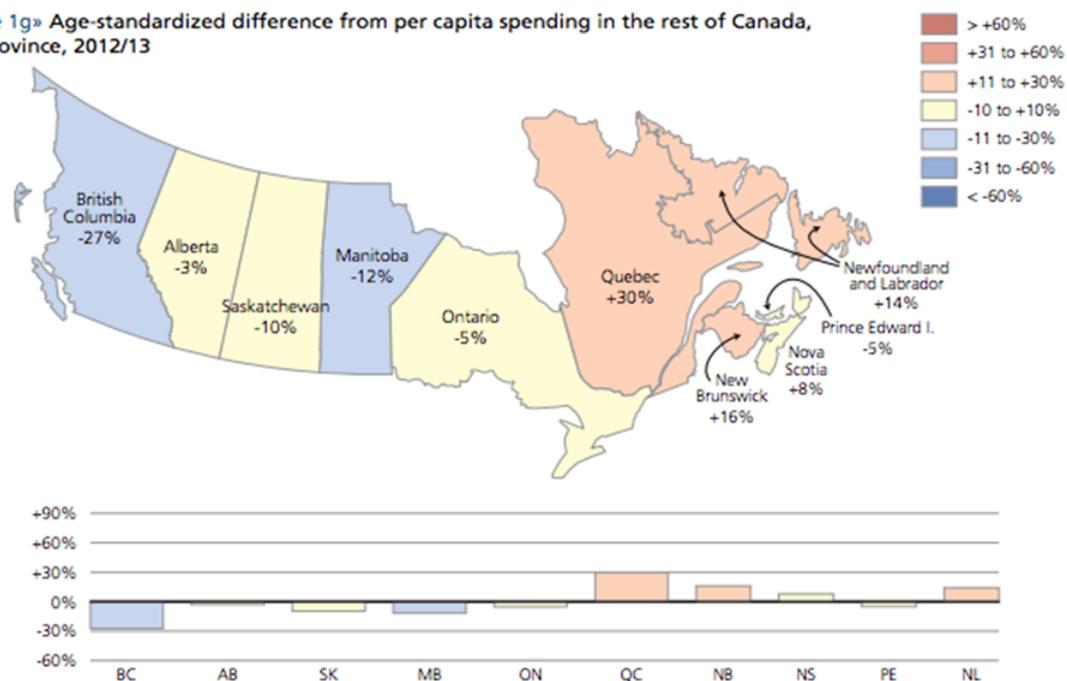


Figure 1h» Sources of age-standardized difference from per capita spending in the rest of Canada, by province, 2012/13

# 2013 : Pregabalin et gabapentin, moins en C.-B. – pourquoi?

- Au Canada, les dépenses, par habitant, en pregabalin et gabapentin ont augmenté de 10,1 %/année (62 %) de 2007-2008 à 2012-2013

• Terre-Neuve-et-Labrador 90 %

• C.-B. ↑ 5 %



Morgan S et al. Canadian Rx Atlas 2013

**therapeutics letter**  
July - December 2009

**THERAPEUTICS INITIATIVE** Evidence Based Drug Therapy

**Gabapentin for pain**  
New evidence from hidden data

**Background**  
Gabapentin (Neurontin) was licensed in Canada in 1993 for adjunctive treatment of epilepsy. In 1998 two double blind randomized controlled trials (DBRCT) suggested mild analgesic effects of gabapentin in painful diabetic peripheral neuropathy (PDPN) and post-herpetic neuralgia (PHNF). Subsequently, unapproved use of gabapentin exploded for pain, migraine, and even as a "mood stabilizer".<sup>1</sup>

Therapeutics Letter #33 (Jan-Feb 2000) reviewed gabapentin for pain. It noted that gabapentin is eliminated by kidney filtration (half-life 6 hours with normal renal function) and that it reduced pain by a mean of 1-2 points on a pain score of 0-10, over 2 weeks, NNT=4 for "moderate or marked" benefit. The Letter concluded: "Gabapentin benefits at best a minority of patients with painful diabetic or post-herpetic neuropathy. Toxicity, but not analgesia, is dose-dependent."<sup>2</sup> A 2005 Cochrane Systematic Review similarly reported an NNT of 4.3, suggesting that 23% of patients improve.<sup>3</sup>

Subsequently, U.S. litigation has revealed that Neurontin's off-label promotion was assisted by selective publication and citation of studies with favorable outcomes.<sup>4</sup> Court-ordered access to unpublished studies now allows us to present a more accurate estimate of gabapentin's clinical effects.<sup>7</sup>

**How Neurontin became a blockbuster**  
Gabapentin never achieved major commercial success as an anticonvulsant. In 1995 Parke-Davis marketing staff proposed an experimental program to test anecdotal claims of efficacy for "neuropathic" pain and other syndromes. Research results were to be published, "if positive".<sup>8</sup> Immediately after the 1998 JAMA publications, Parke-Davis launched a program of selective publication and intensive marketing, assisted by "Key Opinion Leaders" (KOL).<sup>9</sup> Sworn testimony indicated that Parke-Davis used its "clinical liaison" sales representatives and KOL to market Neurontin "for everything".<sup>10</sup> By 2003 annual U.S. sales of gabapentin had expanded from \$98 million to \$2.7 billion/year. A gradually broadened category of "neuropathic pain" became gabapentin's most durable market, reinforced by guidelines that refer to gabapentin as "first line treatment".<sup>11</sup> In B.C., consumption is still rising, at a cost exceeding \$30 million during 2009, 63% from public funds (see Figure).

**Figure: Outpatient costs of gabapentin in B.C. from 1996-2009, based on PharmaNet data**  
In February 2010 a U.S. court in Boston is scheduled to hear detailed evidence from published and unpublished DBRCT of gabapentin for pain and other unapproved uses in a civil trial of alleged fraud for the off-label marketing of Neurontin prior to 2004.<sup>12</sup>

**Re-evaluation including unpublished trials**  
Evidence before the Boston jury will include a 2008 critical appraisal and meta-analysis of all known RCTs of gabapentin for chronic neuropathic and acute pain, including detailed study reports that became public only through the U.S. litigation. Details are available in the Drug Industry Documents Database at UCSF.<sup>13</sup> DBRCT were typically from 2-8 weeks duration, in patients screened to eliminate many co-morbidities, such as kidney disease. Studies used either varying fixed doses of gabapentin or forced titration, with typical maximum doses of 1800-2400 mg/day.

**Chronic "neuropathic" pain:**  
**Benefits:** 9 trials (N=1917) assessed mean pain reduction from baseline. Gabapentin reduced weighted mean pain score by -0.78 (-0.99, -0.58) as compared with placebo on a 0-10 point scale. 7 trials (N=1971) assessed patient-reported "moderate or much improvement": gabapentin 37.7%, placebo 20.2%; difference 17.5%. NNT=6. 3 trials (N=1028) assessed percentage of patients achieving at least a 50% reduction in pain score: gabapentin 31.4%, placebo 18.4%; difference 13%. NNT=8. Efficacy was greater in PHN than for other pain syndromes.

**Harms:** In 12 trials (N=2362) gabapentin

## Conclusions et recommandation

Un marketing trompeur a fait de la gabapentin un médicament extrêmement populaire; selon les données scientifiques, la gabapentin aurait un rôle mineur dans le traitement de la douleur.

# Les décideurs réagissent-ils à de telles données?



**NO PLACE IS SAFE !!!**

**IT STRIKES WITHOUT WARNING**

**"INCONTINENCE!"**

TAKE CONTROL · ASK YOUR DOCTOR ABOUT VESICARE · VESICARE.COM · BECOME FEARLESS

**VESicare**  
solifenacin succinate  
sulfate

**Solifenacin (Vesicare) :**  
anticholinergique qui peut légèrement réduire l'incontinence mais qui entraîne la sécheresse de la bouche, la constipation, la vision trouble, la confusion, ou pire encore

Voir : [www.ti.ubc.ca](http://www.ti.ubc.ca) pour plus de détails

# Tout le monde n'aime pas la *Therapeutics Initiative*



## 2007 C.-B. > moyenne canadienne

- + 13 % pour les nouveaux médicaments pour le traitement de la douleur chronique (gabapentin, pregabalin, topiramate)  
**échec de la politique?**
- + 9 % pour les médicaments pour le traitement de la dysfonction érectile  
**(pourquoi?)**



## 2007 C.-B. << moyenne canadienne

- - 41 % inhibiteurs de la cholinestérase
- - 38 % bisphosphonates
- - 38 % AINS (? principalement coxibs)
- - 38 % médicaments par inhalation
- - 37 % psychostimulants
- - 34 % statines
- - 34 % médicaments oraux pour traitement du diabète ...

# Conséquences

- 2007 : Groupe de travail sur les produits pharmaceutiques  
**conflit entre les membres qui recommandent d'abolir la *Therapeutics Initiative (TI)***
- 2008 : le gouvernement de la C.-B. réduit le rôle et le budget de la *TI*
- 2012 : le gouvernement de la C.-B. met fin au financement; congédie huit (8) employés du ministère de la Santé; refuse l'accès aux données aux fins de recherche
- 2014-2017 : ½ du budget original – non viable

# « Il est mieux de vivre à genou que de mourir debout »

Nous sommes encore là  
([ti.ubc.ca](http://ti.ubc.ca))

- Nous évaluons de nouveaux médicaments pour les *Therapeutics Letters* et le ministère de la Santé
- Nous informons les médecins et les pharmaciens (effet <<< Pharma)
- Nous évaluons, en menant des études pharmaco-épidémiologiques, les effets des médicaments chez la population
- Nous avons contribué à mettre en place le Programme commun d'évaluation des médicaments

therapeutics letter  
November - December 2016

**THERAPEUTICS INITIATIVE** Evidence Based Drug Therapy

Is the current 'gluco-centric' approach to management of type 2 diabetes misguided?

A recent Alberta modeling study suggests that lifetime risk of diabetes is now 50% for non-indigenous Canadians and 80% for First Nations Canadians.<sup>1</sup> If true, type 2 diabetes (DM2) will become the most common primary care diagnosis. Costs including medical visits, capillary blood glucose (CBG) testing, laboratory tests, and drug therapies will threaten other social priorities. In 2013, British Columbia spent over \$52 million for CBG tests alone.<sup>2</sup> It is critical that the benefits of future therapy for this condition substantially outweigh the harms. However, there is a growing international recognition that the current 'gluco-centric' approach (i.e. controlling blood glucose with multiple medications in patients without symptoms of hyperglycemia) may be misguided.

**Therapeutics Initiative Letters**

<sup>7</sup> Therapeutics Letters (TL) relate to the management of DM2.

1998: TL 23<sup>7</sup> documented the drugs that were available in 1998 and noted "there is no conclusive evidence that improved glucose control with oral agents leads to a decrease in the complications of type 2 diabetes."

1998: TL 27<sup>7</sup> summarized the results of the United Kingdom Prospective Diabetes Studies (UKPDS). In one arm sulfonylurea or insulin was compared with diet and the only potential benefit of the drugs was a 2.4% reduction in retinopathy requiring photocoagulation. In contrast drug therapy increased major hypoglycemic episodes: diet 1%; chlorpropamide 4%; glyburide 6%; and insulin 23%. In a second arm of UKPDS, 1704 obese diabetic patients were randomised to metformin, diet or treatment with sulfonylurea or insulin. Metformin reduced mortality as compared to diet or drug therapy. We were aware of and commented on a third arm that showed that metformin added to maximal sulfonylurea therapy was harmful. However, like most of the rest of world we focused on the positive arm and concluded "For first-line type 2 diabetes therapy the benefit/risk ratio for metformin is many fold greater than that for sulfonylureas or insulin."

2000: TL 36<sup>7</sup> reviewed rosiglitazone, a new drug for DM2, and concluded "rosiglitazone improves some surrogate markers and worsens others."

2008: TL 68<sup>7</sup> reviewed the trials testing lower glycemic targets in DM2 and concluded, "The optimal glycemic target in patients with type 2 diabetes is unknown."

2011: TL 81<sup>7</sup> reviewed self-monitoring of blood glucose (SMBG) in DM2 and concluded, "Most non-insulin treated patients with DM2 do not require routine SMBG."

2014: TL 92<sup>7</sup> documented the limitations and potential hazards of using surrogates, including glycosylated hemoglobin (A1C), an estimate of glucose blood levels in the last 3 months.

2016: TL 100<sup>7</sup> questioned the use of A1C as the basis of approval for non-insulin glucose lowering drugs. Our research has led us to conclude that the 'gluco-centric' approach to the management of DM2 is probably not in the best interests of patients.

**Other analyses of the current evidence**

2009: Endocrinologists from the Mayo Clinic concluded: "Our review and critique of recent large randomized trials in patients with type 2 diabetes suggest that tight glycemic control burdens patients with complex treatment programs, hypoglycemia, weight gain, and costs and offers uncertain benefits in return."<sup>10</sup>

2011: A systematic review showed that when intensive glucose lowering was compared with standard care the magnitude of the harms outweighed the benefits.<sup>11</sup>

UBC  
SDB

Mailing Address: Therapeutics Initiative  
The University of British Columbia  
Department of Anesthesiology, Pharmacology & Therapeutics  
2176 Health Sciences Mall  
Vancouver, BC Canada V6T 1Z3

Tel: 604 822 0700  
Fax: 604 822 0701  
E-mail: [info@ti.ubc.ca](mailto:info@ti.ubc.ca)  
[www.ti.ubc.ca](http://www.ti.ubc.ca)

103

Copies disponibles lors de la Conférence ou en ligne

# Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM)

- 2003 : processus national pour éviter le chevauchement des examens provinciaux
- Les provinces (sauf le Québec) contribuent financièrement (\$)
- Dirigé par l'Agence des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS Ottawa)
- Rétroactions de groupes de patients et des fabricants (+ contre- preuve)
- Le comité canadien d'expertise sur les médicaments examine les rapports, et recommande +/- remboursement

**Les résumés sont succincts et accessibles**

# Avantages du PCEM - exemple

## Avantages

- Résumé de 6 pages
- D'accès public (cadth.ca/fentanyl-buccal)
- Appui national (sauf le Québec)
- Recommandation claire
- Peut protéger les payeurs privés s'ils prennent le temps de lire

## Fentora (fentanyl) – 21 févr. 2017



**COMMON DRUG REVIEW**

CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE  
FINAL RECOMMENDATION

**Fentanyl buccal/sublingual effervescent tablet  
(Fentora — Teva Canada Innovation)  
Indication: Breakthrough cancer pain (adults)**

**Recommendation:**  
The CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that Fentora not be reimbursed for the management of breakthrough pain in patients with dysphagia or a lack of adequate pain relief or intolerable opioid-related toxicities or adverse events or contraindication to morphine, oxycodone, or hydromorphone.

**Reasons for the Recommendation:**

1. There is no evidence available to evaluate the efficacy and safety of Fentora in the population specified in the request for reimbursement; specifically, patients with dysphagia and/or a lack of adequate pain relief and/or intolerable opioid-related toxicities or adverse events or contraindication to morphine, oxycodone, or hydromorphone.
2. There is no evidence that patients who are unable to achieve pain relief with the pain management strategies that are currently available would benefit from treatment with Fentora.

**Background:**  
Fentora has a Health Canada indication for the management of breakthrough pain in cancer patients aged 18 years and older who are already receiving and who are tolerant to continuous opioid therapy for their persistent baseline cancer pain. Fentora is available in multiple doses — 100 mcg, 200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, and 800 mcg — as fentanyl citrate buccal/sublingual effervescent tablets.

**Summary of CDEC Considerations**  
CDEC considered the following evidence: a systematic review of randomized controlled trials (RCTs) of Fentora and a critique of the manufacturer's pharmaco-economic evaluation.

**Patient Input Information:**  
No patient input was received for this submission.

# Désavantages du modèle PCEM

- Protection intrinsèque pour les compagnies pharmaceutiques (**la confidentialité protège les intérêts commerciaux mais éclipse les intérêts des patients**)
- La confidentialité empêche d’informer au sujet de ce qu’on a appris, et de former de nouvelles personnes



March 2017

Drug	Fentanyl (FENTORA)
Indication	Management of breakthrough pain in cancer patients 18 years of age and older who are already receiving and who are tolerant to continuous opioid therapy for their persistent baseline cancer pain.
Reimbursement request	<p>Management of breakthrough pain in advanced cancer patients 18 years of age or older with the underlying pain adequately managed using a continuous opioid therapy (persistent baseline cancer pain) and one or more of:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lack of adequate pain relief and/or intolerable opioids related toxicities or adverse events or contraindication to any one of the following short acting/immediate release opioids: morphine, oxycodone, hydromorphone and/or</li> <li>• Difficulty to swallow (dysphagia)</li> </ul>
Dosage form (s)	100 mcg, 200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, and 800 mcg (buccal/sublingual effervescent tablet)
NOC date	21/11/2013
Manufacturer	Teva Canada Innovation

## Exemple : mars 2017 fentanyl buccal/sublingual (Fentora)

Table 18: Summary of All Adverse Events.....	41
Table 19: Effect of Fentora Versus Other Treatments on [redacted] at [redacted].....	47
Table 20: Effect of Fentora Versus Other Treatments on [redacted] at [redacted].....	47
Table 21: Effect of Fentora Versus Other Treatments on [redacted] at [redacted].....	48
Table 22: Effect of Fentora Versus Other Treatments on [redacted] at [redacted].....	49
Table 23: Frequency of [redacted].....	49





# Rappel : pourquoi sommes-nous ici aujourd'hui?

Un plus grand nombre de médicaments qui n'offrent aucun avantage thérapeutique supplémentaire n'est PAS le but



## 4 médicaments pour traiter le diabète :

1 nouveau, dispendieux, ? avantage

1 dispendieux « imitation »

3 sédatifs/antidépresseurs



Effets nocifs > avantages = mauvaise politique

# Des formulaires réfléchis peuvent nous aider à éviter ceci

(exemple vidéo lors de la présentation)



# Pourquoi nous sommes ici aujourd'hui

**D<sup>r</sup> Monika Dutt, Canadian Doctors for Medicare,  
Comité de la Chambres des communes – 6 juin 2016**

- Un adolescent diabétique a besoin d'insuline
- Les parents, parfois, n'ont pas les moyens de payer
- La mère doit supplier le médecin pour qu'il lui donne des échantillons

***D<sup>r</sup> Dutt : « Ce n'est pas comme ça que cet adolescent devrait avoir à gérer sa maladie. »***

# Attentes logiques par rapport à un régime national d'assurance-médicaments

1. **Améliorer** la santé des Canadiens
2. **Ne pas augmenter les effets nocifs** liés à une mauvaise utilisation ou une utilisation excessive des médicaments sur ordonnance
3. **Réduire les coûts en médicaments** afin de :
  - a) demeurer viable
  - b) Permettre le financement d'autres déterminants de la santé : **nourriture et eau, éducation, logement, bonne condition physique**

# Politique et exigences techniques

- 1. Formulaire basé sur les meilleures données disponibles évaluées par un groupe complètement indépendant – aucun conflit avec l'industrie pharmaceutique.**
- 2. Le groupe indépendant doit être composé de personnes spécialisées en examen systématique et évaluation critique, ainsi que de cliniciens praticiens.**

# Conclusions

- Un régime national d'assurance-médicaments doit se fonder sur les meilleures données afin de produire les meilleurs résultats
- L'évaluation des nouveaux médicaments doit se faire indépendamment de l'industrie
- La C.-B., et d'autres pays, ont démontré les avantages de cette approche
- C'est plus difficile que l'on pense mais c'est la seule façon de protéger l'intérêt public

# ***UBC Therapeutics Initiative***

[www.ti.ubc.ca](http://www.ti.ubc.ca)

## **Contributeurs :**

- JM Wright MD, Ph. D., FRCPC (directeur scientifique)
- Ken Bassett MD, Ph. D., (président, Drug Assessment Working Group)
- Colin Dormuth ScD (président, Pharmacoepidemiology Working Group)
- Barbara Mintzes Ph.D. (maintenant à l'Université de Sydney, Australie)
- Vijaya Musini MD, MSc (Drug Assessment Working Group)
- Lorri Puil MD, Ph.D. (Drug Assessment Working Group)
- Aaron Tejani PharmD (coprésident, Drug Assessment & Education Working Groups)
- Casey van Breemen DVM, Ph.D. (co-fondateur, UBC TI)
- et plusieurs autres, y compris étudiants de 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> cycles et aux études postdoctorales