AVIS À LA MINISTRE

DE

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

AVIS TRANSMIS À LA MINISTRE EN JUILLET 2019

Date de transmission à la ministre de la Santé et des Services sociaux :
8 juillet 2019

Québec

Avis transmis à la ministre le 8 juillet 2019

TABLE DES MATIÈRES

BOTOX[MC] – Hyperactivité neurogène du détrusor 4

BOTOX[MC] – Hyperactivité vésicale idiopathique 8

DARZALEX[MC] – Myélome multiple 21

ENTYVIO[MC] – Maladie de Crohn 40

KEYTRUDA[MC] – Cancer urothélial 55

RENVELA[MC] – Hyperphosphatémie due à l'insuffisance rénale 66

VYZULTA[MC] – Glaucome à angle ouvert ou hypertension oculaire 72

ZIRABEV[MC] – Cancer colorectal métastatique et cancer de l'ovaire 79

Les recommandations émises par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux dans le présent avis font suite à des évaluations réalisées par le Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ou la Direction du médicament, conformément à leurs mandats respectifs.

Annexe I : Tableau des avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux transmis à la ministre le 8 juillet 2019

Veuillez prendre note qu'en vertu de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (L.R.Q., chapitre I-13.03), l'INESSS doit publier les avis et recommandations qu'il formule à la ministre en vertu de l'article 5 de cette loi. Toutefois, l'INESSS est également soumis à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1). Conséquemment, certaines informations sont soustraites de la publication en conformité aux restrictions au droit d'accès. Ces dernières ont donc été caviardées en conformité avec la Loi.

CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'INESSS

Président

M. Roger Paquet, consultant

Membres

Dr Howard Bergman, directeur département de médecine familiale, Centre universitaire de santé McGill

Dr Luc Boileau, président-directeur général, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Mme Lucille Juneau, infirmière directrice adjointe du programme soutien à l'autonomie des personnes âgées – Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec

Mme Patricia Lefebvre, pharmacienne, directrice de la qualité, de la sécurité des patients et de la performance, Centre universitaire de santé McGill

Mme Pascale Lehoux, titulaire de la Chaire de l'Université de Montréal sur l'innovation responsable en santé

Dr Robert Maguire, médecin retraité du réseau de la santé et des services sociaux

M. Jean Maher, comptable retraité, directeur général adjoint aux opérations Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Dre Maryse Turcotte, directrice des services professionnels par intérim, CHU de Québec – Université Laval

Mme Helen-Maria Vasiliadis, professeur titulaire faculté de médecine et de science de la santé Université de Sherbrooke

COMITÉ SCIENTIFIQUE PERMANENT DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS AUX FINS D'INSCRIPTION

Président

Dr Stéphane P. Ahern, interniste-intensiviste, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital Maisonneuve-Rosemont), professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

Vice-présidente

Dre Sylviane Forget, gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

Membres

Dr David Bloom, psychiatre, Institut universitaire en santé mentale Douglas, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, professeur adjoint, Faculté de médecine, Université McGill

Dr Jacques Bouchard, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale. Professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M. Martin Darveau, pharmacien, chef adjoint au département de pharmacie, services pharmaceutiques – CHU de Québec – Université Laval

M. Kristian Filion, professeur agrégé au Département de médecine et au Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail – Université McGill

Dr Vincent Gaudreau, pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M. Bernard Keating, éthicien, professeur associé, Faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval

Me Thérèse Leroux, professeure titulaire, Centre de recherche en droit public, Faculté de droit, Université de Montréal

Dr Jacques Morin, gériatre, chef du département de gériatrie, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus)

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval

M. Daniel Reinharz, professeur, Département de médecine sociale et préventive – Université Laval

Dr Daniel Rizzo, médecin de famille, Médiclinique de la Capitale, Urgence CHU de Québec – Université Laval, professeur agrégé de médecine, Faculté de médecine, Université Laval

D[re] Geneviève Soucy, microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus et Hôpital du Saint-Sacrement)

Spécialité des autres experts consultés : chirurgie, gastroentérologie, hématologie, oncologie, ophtalmologie, pharmacie, radio-oncologie et urologie.

Les avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux portant sur l'inscription ou le refus d'inscrire des médicaments sur la *Liste des médicaments* du régime général ainsi que sur la *Liste des médicaments — Établissements* apparaissent à l'annexe I. Le présent rapport décrit les principaux dossiers évalués.

BOTOX[MC] – Hyperactivité neurogène du détrusor
Avis transmis à la ministre en juillet 2019

Marque de commerce : Botox
Dénomination commune : OnabotulinumtoxinA
Fabricant : Allergan
Forme : Poudre injectable intramusculaire
Teneurs : 50 U, 100 U et 200 U

Inscription – Avec conditions (Liste des médicaments du régime général)
Modification d'une indication reconnue (Liste des médicaments – Établissements)

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'ajouter une indication reconnue pour le paiement à Botox[MC] à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* du régime général pour le traitement de l'hyperactivité neurogène du détrusor et de modifier l'indication reconnue sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour cette même condition, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue pour le paiement proposée

- pour le traitement des personnes atteintes d'hyperactivité neurogène du détrusor, chez qui au moins deux traitements pharmacologiques (anticholinergiques ou agoniste β_3-adrénergique) ne procurent pas une réponse satisfaisante, à moins d'une intolérance ou d'une contre-indication.

  L'intervalle minimal entre les injections d'onabotulinumtoxinA doit être de 12 semaines. La dose maximale autorisée est de 200 unités par traitement.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

L'onabotulinumtoxinA demeure couvert par le Régime général d'assurance médicaments pour les personnes assurées ayant utilisé ce médicament au cours des 365 jours précédant le XXX.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'onabotulinumtoxinA est un complexe de neurotoxine botulinique de type A qui bloque la conduction d'influx nerveux à la jonction neuromusculaire entraînant une paralysie musculaire localisée. Il est,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

entre autres, indiqué chez l'adulte qui ne répond pas de façon satisfaisante ou qui est intolérant aux médicaments anticholinergiques pour le traitement de l'incontinence urinaire causée par l'hyperactivité du détrusor associée à une affection neurologique ainsi que pour le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique accompagnée de symptômes d'incontinence urinaire, d'urgence mictionnelle et de pollakiurie. Actuellement, il figure aux deux listes des médicaments pour le traitement de la dystonie cervicale, du blépharospasme, du strabisme et d'autres conditions graves de spasticité, ainsi que pour le traitement de l'hyperhidrose axillaire grave, à certaines conditions. Il est également inscrit à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de l'incontinence urinaire causée par l'hyperactivité neurogène du détrusor selon certaines conditions.

BREF HISTORIQUE

Juin 2013	Ajout d'une indication reconnue à la Liste Établissement – Médicament d'exception (hyperactivité neurogène du détrusor)

L'indication actuellement reconnue à la *Liste des médicaments – Établissements* est la suivante :

- pour le traitement de l'incontinence urinaire, causée par l'hyperactivité neurogène du détrusor, chez des personnes atteintes de sclérose en plaques ou présentant une lésion sous-cervicale du rachis lorsque les anticholinergiques ne procurent pas une réponse satisfaisante, après l'essai optimal d'au moins deux produits de cette classe de médicaments, à moins d'une intolérance ou d'une contre-indication. Les personnes visées doivent être aptes à faire des auto-cathétérismes.

  Pour la poursuite du traitement, le médecin devra démontrer une réduction d'au moins 50 % des épisodes d'incontinence urinaire.

  L'intervalle minimal entre les traitements doit être de 6 mois. La dose maximale autorisée est de 200 UI par traitement.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

La réévaluation de l'onabotulinumtoxinA pour le traitement de l'hyperactivité neurogène du détrusor est réalisée à l'initiative de l'INESSS. Cela est fait dans un but de cohérence avec la recommandation émise pour le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique dans les présents travaux. En effet, l'INESSS a recommandé à la ministre d'ajouter une indication reconnue à l'onabotulinumtoxinA pour le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique et ce, sur les deux listes des médicaments.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de l'onabotulinumtoxinA pour le traitement de l'hyperactivité vésicale neurogène du détrusor a déjà été reconnue.

Les modifications proposées à l'indication reconnue pour le paiement reposent notamment sur des avis d'experts et incluent :

- L'ajout d'une spécification concernant les traitements pharmacologiques antérieurs, plus spécifiquement sur l'emploi d'un agoniste β_3-adrénergique (mirabegron [Myrbetriq^{MC}]), puisque celui-ci a été commercialisé depuis l'inscription de l'onabotulinumtoxinA sur la *Liste des*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

médicaments – Établissements en 2013. Il est à noter que le traitement de l'hyperactivité neurogène du détrusor est similaire à celui de l'hyperactivité vésicale idiopathique.

- Le retrait des causes sous-jacentes de l'hyperactivité neurogène du détrusor et de l'exigence pour la poursuite du traitement. De par son administration par cystoscopie et les risques de rétention urinaires pouvant nécessiter des auto-cathétérismes, l'onabotulinumtoxinA demeure une option de traitement contraignante et difficilement acceptée par les patients, particulièrement chez les personnes âgées. Ainsi, les patients les plus enclins à recevoir ce traitement sont ceux dont les symptômes affectent lourdement leurs interactions sociales ou leur productivité au travail. Chez les patients présentant une réponse insuffisante, le retraitement peut parfois être effectué pour un cycle supplémentaire, mais l'onabotulinumtoxinA n'est généralement pas réessayé suivant deux échecs. Ainsi, les cliniciens sont d'avis que le risque d'usage non optimal avec ce produit est faible et que les conditions entourant son utilisation devraient être ajustées selon la présentation clinique.
- La modification de l'intervalle minimal entre les traitements afin de permettre aux patients plus réfractaires d'être soulagés. Il est à noter qu'un intervalle minimal entre les traitements de 12 semaines correspond aux critères de retraitement utilisés dans les essais pivots de l'onabotulinumtoxinA pour le traitement de l'hyperactivité neurogène du détrusor et de l'hyperactivité vésicale idiopathique.
- Le retrait de l'exigence portant sur l'aptitude à réaliser des auto-cathétérismes. En pratique clinique, l'enseignement sur l'auto-cathétérisme est systématiquement effectué lors de l'administration de l'onabotulinumtoxinA pour le traitement de la dysfonction vésicale. Cette mention dans l'indication reconnue pour le paiement n'est plus jugée pertinente.

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

Du point de vue pharmacoéconomique, l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement à l'onabotulinumtoxinA ainsi que le changement proposé à son indication reconnue actuelle n'entraînent pas de modification aux conclusions des analyses appréciées antérieurement.

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

L'administration de l'onabotulinumtoxinA doit être effectuée par un médecin qualifié et requiert une salle de cystoscopie. L'accès aux plateaux techniques étant restreint au Québec, la pratique dans les établissements est régulée en fonction de la disponibilité des ressources d'endoscopie. Puisque certains cabinets hors établissements disposent d'une salle de cystoscopie, il est jugé que cette toxine pourrait également y être administrée, d'où la recommandation d'ajouter l'onabotulinumtoxinA à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* du régime général.

En ce qui concerne l'impact budgétaire, selon l'INESSS, aucun élargissement de la taille du marché actuel de l'onabotulinumtoxinA n'est anticipé suivant l'ajout de cette indication reconnue pour le paiement ainsi que le changement proposé à son indication reconnue actuelle. Toutefois, des dépenses supplémentaires pourraient être imputées au budget de la RAMQ; dépenses compensées par des économies d'une ampleur sensiblement équivalentes sur le budget des établissements de santé.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé à la ministre d'ajouter une indication reconnue pour le paiement à Botox[MC] à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* du régime général pour le traitement de l'hyperactivité neurogène du détrusor et de modifier l'indication reconnue à la *Liste des médicaments - Établissements* pour cette même condition. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La révision de l'indication reconnue pour le traitement de l'hyperactivité neurogène du détrusor permet d'assurer une cohérence avec la recommandation émise dans les présents travaux pour le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique.
- L'ajout d'une indication reconnue pour le paiement à Botox[MC] à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* du régime général rendrait accessible son administration hors des établissements de santé.
- Cet ajout d'indication et ce changement n'entraîneraient pas de modification aux conclusions des analyses pharmacoéconomiques appréciées antérieurement.
- Des dépenses supplémentaires pourraient être imputées au budget de la RAMQ; dépenses compensées par des économies d'une ampleur sensiblement équivalentes sur le budget des établissements de santé.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

BOTOX[MC] – Hyperactivité vésicale idiopathique

Avis transmis à la ministre en juillet 2019

Marque de commerce : Botox
Dénomination commune : OnabotulinumtoxinA
Fabricant : Allergan
Forme : Poudre injectable intramusculaire
Teneurs : 50 U, 100 U et 200 U

Inscription - Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'ajouter une indication reconnue à Botox[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement des personnes atteintes d'hyperactivité vésicale idiopathique, chez qui au moins deux traitements pharmacologiques (anticholinergiques ou agoniste β_3-adrénergique) ne procurent pas une réponse satisfaisante, à moins d'une intolérance ou d'une contre-indication.

  L'intervalle minimal entre les injections d'onabotulinumtoxinA doit être de 12 semaines. La dose maximale autorisée est de 200 unités par traitement.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

L'onabotulinumtoxinA demeure couvert par le Régime général d'assurance médicaments pour les personnes assurées ayant utilisé ce médicament au cours des 365 jours précédant le XXX.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'onabotulinumtoxinA est un complexe de neurotoxine botulinique de type A qui bloque la conduction d'influx nerveux à la jonction neuromusculaire entraînant une paralysie musculaire localisée. Il est entre autres indiqué « pour le traitement de l'hyperactivité vésicale accompagnée de symptômes d'incontinence urinaire, d'urgence mictionnelle et de pollakiurie, chez l'adulte qui ne répond pas de façon satisfaisante ou qui est intolérant aux médicaments anticholinergiques ». Actuellement, il figure à la section des médicaments d'exception des listes pour le traitement de la dystonie cervicale, du

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

blépharospasme, du strabisme et d'autres conditions graves de spasticité, ainsi que pour le traitement de l'hyperhidrose axillaire grave. Il est également inscrit à la *Liste des médicaments - Établissements* pour le traitement de l'incontinence urinaire causée par l'hyperactivité neurogène du détrusor selon certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation de Botox^MC par l'INESSS pour le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Selon l'*International Continence Society* (ICS), l'hyperactivité vésicale est un syndrome caractérisé par une urgence mictionnelle, avec ou sans incontinence urinaire par impériosité, souvent accompagnée de mictions fréquentes et de nycturie, en l'absence d'infection urinaire ou d'une autre pathologie (Haylen 2010). La miction impérieuse est définie par un besoin soudain et irrépressible d'uriner, et l'incontinence urinaire par impériosité est une fuite involontaire d'urine accompagnée ou précédée d'une envie soudaine. Les mictions sont considérées fréquentes à partir de 8 épisodes par 24 heures et la nycturie est généralement reconnue à partir de 2 épisodes de miction précédés et suivis d'une période de sommeil au cours d'une nuit.

La prévalence de l'hyperactivité vésicale dans la population canadienne est évaluée à 14 à 18 % et augmente avec l'âge (Corcos 2017). La majorité des personnes atteintes présente un ensemble de symptômes, lesquels peuvent affecter négativement les activités quotidiennes, la santé mentale et la fonction sexuelle. L'incontinence urinaire influence particulièrement la qualité de vie des patients.

Le traitement de première intention comprend la physiothérapie périnéale, l'entrainement vésical et les modifications du style de vie, incluant notamment la restriction de liquides et de caféine. Le traitement de deuxième intention repose actuellement sur les anticholinergiques [fésotérodine (Toviaz^MC), oxybutynine (Ditropan XL^MC, Oxytrol^MC et versions génériques), solifénacine (Vesicare^MC et versions génériques), toltérodine (Detrol^MC, Detrol LA^MC et versions génériques), trospium (Trosec^MC)] et un agoniste sélectif des récepteurs β_3-adrénergiques [mirabegron (Myrbetriq^MC)]. La persistance aux anticholinergiques après un an est estimée de 17 à 35 % (Corcos), notamment en raison de leur profil d'innocuité défavorable (constipation, déficits cognitifs, sécheresse buccale). Les options thérapeutiques recommandées en troisième intention incluent l'onabotulinumtoxinA, la stimulation périphérique du nerf tibial et la neuromodulation sacrée. La chirurgie est une option de dernier recours et n'est réalisée que dans de très rares cas.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études de Chapple (2013), de Ginsberg (2017), de Nitti (2013, 2016) et de Sievert (2014) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

<u>Effets d'un premier traitement avec l'onabotulinumtoxinA</u>

Les études de Chapple et de Nitti (2013) ont un devis similaire. Il s'agit d'essais de phase III, multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés avec un placebo. Ils ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'onabotulinumtoxinA comparativement à celles d'un placebo pour le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique. Au total, 1 105 adultes présentant au moins trois épisodes d'incontinence urinaire par impériosité sur trois jours, au moins huit épisodes de miction par jour et ne répondant pas de façon satisfaisante ou ayant une intolérance aux anticholinergiques ont

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

participé aux études. Les patients inclus devaient avoir un volume d'urine résiduel post-mictionnel de 100 ml ou moins et être aptes à faire des auto-cathétérismes au besoin. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le centre et le nombre d'incontinence urinaire par impériosité répertorié sur trois jours (neuf épisodes ou moins contre plus de neuf épisodes). Les patients ont reçu 20 injections intradétrusoriennes par cystoscopie d'un placebo ou d'onabotulinumtoxinA, à raison d'une dose totale de 100 unités (U) de toxine. Les deux paramètres d'évaluation principaux sont la variation de la fréquence quotidienne d'épisodes d'incontinence urinaire à la 12e semaine par rapport aux valeurs initiales et la proportion de patients présentant une réponse positive au traitement à la 12e semaine selon l'échelle d'évaluation des bénéfices thérapeutiques, cette dernière étant définie par une symptomatologie « grandement améliorée » ou « améliorée ». Le plan statistique permet de contrôler l'inflation du risque alpha pour les deux paramètres principaux ainsi que les paramètres secondaires selon une analyse hiérarchique prédéfinie. Les principaux résultats, selon l'analyse sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats des études de Chapple (2013) et Nitti (2013)

Paramètre d'efficacité Semaine 12	**Chapple (2013)**		**Nitti (2013)**	
	Botox[MC] **(n = 277)**	**Placebo** **(n = 271)**	**Botox[MC]** **(n = 280)**	**Placebo** **(n = 277)**
Variation moyenne de la fréquence quotidienne d'épisodes d'incontinence urinaire[a]	-2,95 p < 0,001[b]	-1,03	-2,65 p < 0,001[b]	-0,87
Réponse positive au traitement selon l'échelle d'évaluation des bénéfices thérapeutiques[c,d]	62,8 % p < 0,001[b]	26,8 %	60,8 % p < 0,001[b]	29,2 %
Variation moyenne de la fréquence quotidienne des mictions[a]	-2,56 p < 0,001[b]	-0,83	-2,15 p < 0,001[b]	-0,91
Variation moyenne de la fréquence quotidienne d'épisodes d'urgence mictionnelle[a]	-3,67 p < 0,001[b]	-1,24	-2,93 p < 0,001[b]	-1,21

a Résultats par rapport aux valeurs initiales.
b Valeur p de la comparaison avec le placebo.
c L'échelle d'évaluation des bénéfices thérapeutiques évalue la perception des patients sur le bénéfice du traitement selon quatre niveaux : grande amélioration, amélioration, aucun changement, détérioration. Une réponse positive au traitement est considérée lorsque le patient indique une « grande amélioration » ou une « amélioration ».
d Les résultats sont exprimés en proportion de patients.

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

- Ces études sont de bonne qualité méthodologique. La répartition aléatoire est adéquate; la population étant comparable entre les groupes.
- Les caractéristiques de base des patients sont détaillées. Ceux-ci sont âgés en moyenne de 60 ans et sont majoritairement des femmes (88 %). En moyenne, ils sont atteints d'hyperactivité vésicale idiopathique depuis 6,1 ans, ont fait l'essai de 2,4 anticholinergiques et présentent quotidiennement 8,6 épisodes d'urgence mictionnelle, 11,7 épisodes de mictions ainsi que 5,4 épisodes d'incontinence urinaire, dont la majorité est de l'incontinence urinaire par impériosité. Bien que la proportion de femmes incluse dans les études soit plus importante que celle observée dans la pratique clinique, la population étudiée est jugée représentative de celle atteinte d'hyperactivité vésicale qui serait traitée au Québec.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Les paramètres d'évaluation principaux sont pertinents, bien que l'échelle d'évaluation des bénéfices thérapeutiques ne soit pas utilisée en pratique clinique.
- Le choix du placebo comme comparateur est adéquat puisque l'onabotulinumtoxinA s'adresse en pratique aux patients ne répondant pas de façon satisfaisante ou ayant une intolérance aux traitements pharmacologiques actuellement disponibles.

Les résultats de ces études démontrent une amélioration significative de la variation de la fréquence quotidienne des épisodes d'incontinence urinaire à 12 semaines, par rapport aux valeurs initiales, chez les patients recevant l'onabotulinumtoxinA, comparativement à ceux recevant le placebo. De surcroît, davantage de patients sont devenus continents après un traitement avec l'onabotulinumtoxinA, par rapport au placebo (27,1 % contre 8,4 % [données regroupées]). Selon l'échelle d'évaluation des bénéfices thérapeutiques, une réponse positive a été rapportée chez une proportion de patients significativement plus importante dans le groupe ayant reçu la toxine botulinique. Des améliorations significatives, comparativement au placebo, ont également été observées quant à la fréquence quotidienne des mictions et d'épisodes d'urgence mictionnelle. De l'avis des experts, l'ampleur des différences observées sur les symptômes associés à l'hyperactivité vésicale est jugée cliniquement importante. Les analyses de sous-groupes effectuées à partir des données regroupées des deux études pivots, présentées par Sievert, suggèrent que l'onabotulinumtoxinA procure des bénéfices sur les symptômes de l'hyperactivité vésicale sans égard au nombre d'anticholinergiques utilisés antérieurement ou de la raison de leur arrêt (intolérance ou inefficacité).

La qualité de vie est évaluée selon deux questionnaires validés et spécifiques à l'incontinence urinaire, soit l'*Incontinence Quality of Life* (I-QOL) et le *King's Health Questionnaire* (KHQ). Le questionnaire I-QOL aborde les comportements limitatifs et d'évitement, les conséquences psychosociales et l'embarras social, tandis que le KHQ évalue les conséquences de l'incontinence, les limitations fonctionnelles, sociales et physiques ainsi que les relations personnelles, les émotions, le sommeil, l'énergie et les mesures d'adaptation. Dans les études, la différence minimale cliniquement significative prédéterminée par rapport aux valeurs initiales est une augmentation de 10 points pour le questionnaire I-QOL et une diminution de 5 points pour le KHQ. Les données regroupées des deux études pivots indiquent que les patients ayant reçu la toxine botulinique ont rapporté une augmentation du score global selon l'I-QOL de 22,5 points, comparativement à 6,6 points dans le groupe placebo, ainsi qu'une réduction des limitations fonctionnelles et sociales selon le KHQ de 25,4 et 16,8 points, comparativement à 3,7 et 2,5 points dans le groupe placebo, respectivement (monographie de produit). Ces différences observées entre les traitements sont jugées cliniquement importantes. Ainsi, les bénéfices obtenus avec l'onabotulinumtoxinA quant à la réduction des épisodes d'incontinence urinaire se reflètent de façon marquée sur la qualité de vie des patients.

Selon l'analyse regroupée des deux études pivots, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'onabotulinumtoxinA, comparativement au placebo, ont été les infections urinaires (25,5 % contre 9,6 %), la dysurie (10,9 % contre 7 %), la bactériurie (8 % contre 3,5 %) et la rétention urinaire (5,8 % contre 0,4 %). Il convient toutefois de mentionner que l'infection urinaire était définie selon des résultats de culture urinaire, sans égard aux symptômes. L'administration de l'onabotulinumtoxinA est associée à une augmentation cliniquement importante du volume résiduel post-mictionnel, laquelle a mené à un cathétérisme intermittent propre chez 6,5 % des patients ayant reçu la toxine botulinique, comparativement à 0,4 % des patients ayant été traités avec le placebo. De

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

l'avis des experts, le profil d'innocuité de l'onabotulinumtoxinA est acceptable, mais les patients doivent être aptes à faire des auto-cathétérismes au besoin.

Maintien des effets de l'onabotulinumtoxinA avec des doses répétées

L'étude de Nitti (2016) est une étude de prolongation, à devis ouvert et non comparative menée auprès des patients ayant complété une des deux études de phase III de 24 semaines (Chapple ou Nitti 2013). À partir de la 12e semaine suivant le dernier traitement, les patients pouvaient recevoir un traitement avec l'onabotulinumtoxinA s'ils en faisaient la demande, s'ils rapportaient au moins deux épisodes d'incontinence urinaire par impériosité sur trois jours et s'ils présentaient un volume résiduel post-mictionnel inférieur à 200 ml. En début d'étude, une augmentation de la dose de 100 U à 150 U était permise à partir du 3e cycle de traitement. Par contre, après qu'une analyse intermédiaire ait démontré l'absence d'un bénéfice additionnel avec la dose plus élevée, le protocole fut amendé pour ne permettre que l'administration de 100 U. Lors des analyses, les données des patients de la phase de prolongation ont été intégrées à celles des études précédentes afin de représenter une période de suivi de 3,5 ans. Au total, 829 patients ont reçu au moins un cycle de traitement avec l'onabotulinumtoxinA, dont 286 ont reçu au moins une dose de 150 U. Les analyses réalisées dans la population globale ont exclu les données obtenues avec la dose de 150 U. Parmi les patients ayant uniquement reçu la dose de 100 U au cours de l'étude, 105 ont reçu 1 seul cycle, 118 ont reçu 2 cycles, 117 ont reçu 3 cycles, 83 ont reçu 4 cycles, 46 ont reçu 5 cycles et 33 ont reçu 6 cycles. Les paramètres d'évaluation demeurent les mêmes que ceux des études à court terme.

Les résultats de l'utilisation à long terme de l'onabotulinumtoxinA suggèrent que les patients obtiennent une réponse constante après chaque cycle de traitement. En effet, l'ampleur de la réduction des différents symptômes associés à l'hyperactivité vésicale avec incontinence urinaire, de même que les bénéfices sur la qualité de vie, semblent similaires d'un cycle de traitement à l'autre. Par contre, le devis ouvert et l'absence de comparateur limitent l'interprétation des résultats. Le délai médian pour les demandes de retraitement est de 7,6 mois.

Des analyses supplémentaires de la qualité de vie, à partir des données de l'étude de prolongation de Nitti (2016), ont été présentées par Ginsberg. Il ressort notamment que, parmi les patients n'ayant pas obtenu une amélioration d'au moins 10 points selon le I-QOL après le premier traitement avec l'onabotulinumtoxinA, 38,3 % l'ont obtenu dans chacun des cycles de traitement subséquents qu'ils ont reçu. Cette observation suggère que, suivant un échec du premier traitement avec la toxine botulinique, il y aurait un bénéfice chez certains patients à recevoir un second traitement.

Les effets indésirables observés avec l'utilisation répétée d'onabotulinumtoxinA corroborent ceux survenus dans les deux études pivots de 24 semaines et sont rapportés dans des proportions similaires. Peu de patients ont abandonné l'étude de prolongation en raison d'un manque d'efficacité (5,7 %) ou d'effets indésirables (5,1 %). Comparativement au premier cycle de traitement avec la toxine botulinique, l'incidence de cathétérisme intermittent propre *de novo* en raison d'une rétention urinaire a diminué lors des cycles subséquents, variant de 4 % à moins de 2 %.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de cliniciens. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion de ceux qu'il a consultés.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

La cause de l'hyperactivité vésicale idiopathique n'est pas clairement élucidée, mais il est avancé qu'elle aurait une composante neurologique sous-jacente. Ainsi, le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique est similaire à celui de l'hyperactivité neurogène du détrusor. La prise en charge pharmacologique de ces deux formes de dysfonction vésicale repose sur les anticholinergiques et les agonistes β_3-adrénergique. Le mirabegron est souvent utilisé après l'essai d'anticholinergiques et, dans certaines situations, peut être associé à un anticholinergique. Les traitements pharmacologiques réduisent les symptômes de nombreux patients mais, en pratique, près du tiers des patients obtiennent une réponse insatisfaisante ou développent une intolérance à ces traitements. La stimulation périphérique du nerf tibial et la neuromodulation sacrée ne sont que peu ou pas utilisées au Québec. Le recours à une chirurgie demeure exceptionnel. Dans ce contexte, les cliniciens sont d'avis que l'onabotulinumtoxinA s'adresse aux patients ne répondant pas de façon satisfaisante ou ayant une intolérance à au moins deux traitements pharmacologiques (anticholinergiques ou agoniste β_3-adrénergique). L'onabotulinumtoxinA est privilégié aux procédures plus invasives que sont la neuromodulation et la chirurgie.

Depuis son approbation en 2013, l'onabotulinumtoxinA est utilisé dans certains établissements québécois et dans quelques cabinets privés pour le traitement de la vessie hyperactive idiopathique avec ou sans incontinence urinaire chez des patients réfractaires ou intolérants aux traitements pharmacologiques. Avant la première administration d'onabotulinumtoxinA, une culture d'urine est systématiquement réalisée et l'infection urinaire est traitée le cas échéant. Une antibiothérapie est instaurée en prophylaxie avant chaque cycle de traitement pour limiter les risques d'infections liés à la cystoscopie. La toxine est généralement administrée à raison de 100 U, bien que la dose soit parfois augmentée à 200 U après quelques cycles chez certains patients lorsque les bénéfices ne se maintiennent plus aussi longtemps. Les suivis sont effectués à l'aide du calendrier mictionnel et du volume mictionnel. Les cliniciens constatent que l'efficacité globale du traitement observée en clinique est comparable à celle observée dans les études cliniques. Ils font notamment état d'une amélioration de l'ensemble des symptômes associés à l'hyperactivité vésicale chez plusieurs patients et cette efficacité persisterait dans le temps. Ils sont d'avis qu'une réduction quotdienne d'un à deux épisodes d'incontinence urinaire, de deux mictions et d'un épisode d'urgence mictionnelle procurent des bénéfices significatifs dans la vie des patients. Ils mentionnent également que le traitement est généralement bien toléré. Bien que l'onabotulinumtoxinA soit associé à une augmentation du volume résiduel post-mictionnel, celle-ci est temporaire et peut être prise en charge par l'auto-cathétérisme.

De par son administration par cystoscopie et les risques de rétention urinaire pouvant nécessiter des auto-cathétérismes, l'onabotulinumtoxinA demeure une option de traitement contraignante et difficilement acceptée par les patients, particulièrement chez les personnes âgées. Ainsi, les patients les plus enclins à recevoir ce traitement sont ceux dont les symptômes affectent lourdement leurs interactions sociales ou leur productivité au travail. Chez les patients présentant une réponse insuffisante, le retraitement peut parfois être effectué pour un cycle supplémentaire, mais l'onabotulinumtoxinA n'est généralement pas réessayé suivant deux échecs. Ainsi, les cliniciens sont d'avis que le risque d'usage non optimal avec ce produit est faible et que les conditions entourant son utilisation devraient être ajustées selon la présentation clinique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Perspective du patient
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patients ou de groupes de patients.

Besoin de santé
La prise en charge pharmacologique de l'hyperactivité vésicale idiopathique repose actuellement sur les anticholinergiques et un agoniste β_3-adrénergique. Ces derniers réduisent les symptômes de nombreux patients mais, près du tiers des patients obtiennent une réponse insatisfaisante ou développent une intolérance à ces traitements. Par conséquent, il existe un besoin pour des thérapies alternatives. L'onabotulinumtoxinA comblerait un besoin de santé.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'onabotulinuntoxinA est démontrée pour le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique.

Motifs de la position unanime
- L'injection de l'onabotulinumtoxinA dans le détrusor par cystoscopie est plus efficace que celle d'un placebo pour réduire la fréquence quotidienne d'épisodes d'incontinence urinaire, de mictions et d'épisodes d'urgence mictionnelle chez des patients atteints d'hyperactivité vésicale. De plus, une proportion non négligeable de patients est devenue continente après ce traitement.
- Comparativement au placebo, l'onabotulinumtoxinA améliore significativement la qualité de vie des patients présentant des symptômes d'incontinence urinaire.
- Les réponses obtenues après le premier traitement se maintiennent après les traitements subséquents.
- Le profil d'innocuité de l'onabotulinumtoxinA est acceptable. L'augmentation du volume résiduel post-mictionnel est temporaire et peut être prise en charge par l'auto-cathétérisme, le cas échéant.
- L'onabotulinumtoxinA comblerait un besoin de santé pour les patients atteints d'hyperactivité vésicale idiopathique ne répondant pas de façon satisfaisante ou ayant une intolérance aux traitements pharmacologiques.

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

Le prix de vente garanti d'une fiole de 100 U d'onabotulinumtoxinA est de 357 $. Son coût de traitement, à raison deux injections intra-vésicales de 100 U par année, est de 714 $.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité différentiel de l'onabotulinumtoxinA associé aux meilleurs soins de soutien comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls, chez des patients atteints d'hyperactivité vésicale idiopathique qui ne répondent pas de façon satisfaisante aux médicaments anticholinergiques ou qui sont intolérants à ces derniers. Cette analyse :
- se base sur un modèle de Markov composé de cinq états de santé correspondant à l'ampleur de la réponse aux traitements par rapport aux valeurs initiales. Les patients peuvent ainsi être

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

continents ou avoir une réponse partielle au traitement, exprimée en pourcentage de réduction du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire (<50 % ou 55 à 99 %) et en nombre quotidien moyen d'épisodes d'incontinence urinaire (≤1 ou >1 épisodes). Le décès représente un sixième état de santé;

- porte sur un horizon temporel de 5 ans;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité des études de Chapple et de Nitti (2013);
- retient des valeurs d'utilité dérivées des résultats de qualité de vie liée à l'incontinence des études de Chapple et de Nitti (2013) et de l'étude de prolongation (Nitti 2016). Les scores I-QOL de ces études ont été transposés en score EQ-5D au moyen d'un algorithme développé à partir d'une cohorte de patients souffrant d'incontinence urinaire attribuable à l'hyperactivité neurogène du détrusor ou d'hyperactivité vésicale idiopathique (Kay 2013);
- est réalisée selon une perspective sociétale incluant les coûts directs, soit ceux des médicaments, des ressources médicales et de la gestion des effets indésirables, ainsi que les coûts indirects, tels que ceux associés à la perte de productivité.

Son ratio coût-utilité incrémental est estimé à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, l'onabotulinumtoxinA peut être [redacted] et son ratio peut varier jusqu'à [redacted] $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 $/QALY gagné et 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] % et [redacted] %, respectivement.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité incrémental et a notamment apporté les modifications suivantes :

- Réponse au traitement : Selon le fabricant, elle est évaluée au cours des mois suivant une première et seule injection d'onabotulinumtoxinA. Selon les experts consultés, la pratique clinique recommande l'administration d'une seconde injection pour bien évaluer cette réponse afin de poursuivre ou mettre fin au traitement. Cette hypothèse est plutôt celle retenue par l'INESSS.
- Utilisation de ressources : Selon l'INESSS et sur l'avis des experts cliniciens consultés, une proportion plus importante de patients ayant recours à un test urodynamique initial et à une imagerie par ultrason, celle-ci mesurant le volume d'urine résiduelle, est plutôt présumée. Par ailleurs, environ le [redacted] des patients aurait recours à la stimulation des nerfs sacrés selon le fabricant. Selon l'avis d'experts, en raison de son accès limité, cette intervention serait peu répandue au Québec pour cette indication. Afin de tenir compte de cette réalité, la proportion de patients ayant recours à cette procédure a été ajustée à la baisse.
- Absentéisme : Selon le fabricant, un nombre d'heures hebdomadaires important de perte de productivité est supposé, octroyant un avantage à l'usage de l'onabotulinumtoxinA. Cette hypothèse est peu étayée et en raison de la condition médicale et du contexte de soin des patients, l'INESSS n'a pas tenu compte de cet avantage.
- Valeurs d'utilité : Selon l'analyse du fabricant, pour un même état de santé, des valeurs plus élevées sont présumées chez les patients recevant l'onabotulinumtoxinA comparativement à ceux recevant les meilleurs soins de soutien. Cet avantage repose sur la capacité de la toxine à améliorer d'autres issues cliniques, tels que la diminution de la fréquence des mictions et de la nycturie. Dans ses analyses, l'INESSS suppose plutôt des valeurs équivalentes, compte tenu de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

l'absence de données valorisant ce bénéfice par état de santé. De plus, cette approche évite de potentiellement valoriser à deux reprises les effets sur qualité de vie de l'onabotulinumtoxinA.

Il convient par ailleurs de noter qu'en contexte de vie réelle, une très faible proportion de patients pourrait recevoir une dose supérieure à celle recommandée (100 U). Ceci aurait pour effet d'augmenter les coûts.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'onabotulinumtoxinA associé aux meilleurs soins de soutien, aux meilleurs soins de soutien seuls pour le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique

Perspective sociétale	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT			
SCÉNARIO DU FABRICANT	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS			
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a]			
1. Réponse au traitement	0,15	2 195	14 566
2. Utilisation des ressources	0,16	2 691	16 635
3. Absentéisme	0,15	2 450	16 893
4. Valeurs d'utilité	0,09	1 748	18 686
5. Dose[b]			
SCÉNARIO DE BASE			
1+2+3+4	0,12	4 049	35 330
BORNE INFÉRIEURE			
1+2+3	0,17	4 049	24 019
BORNE SUPÉRIEURE			
1+2+3+4+5	0,12	5 205	45 422
ANALYSES DE SENSIBILITÉS PROBABILISTES	La probabilité est de : 55 % que le ratio soit ≤ à 50 000 $/QALY gagné et de 63 % qu'il soit ≤ à 100 000 $/QALY gagné.		

ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été effectuées par rapport au scénario de base du fabricant.

b Ce scénario tient compte d'une dose supérieure à 100 U (150 U) d'onabotulinumtoxinA par administration.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental le plus vraisemblable est de 35 330 $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 $/QALY gagné est de 55 %.

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

L'administration de l'onabotulinumtoxinA doit être effectuée par un médecin qualifié et requiert une salle de cystoscopie. L'accès aux plateaux techniques étant restreint au Québec, la pratique dans les établissements sera régulée en fonction de la disponibilité de leurs ressources d'endoscopie. De l'avis des experts, les injections de toxine botulinique pour le traitement de l'hyperactivité vésicale ne seront pas priorisées sur les autres situations nécessitant actuellement l'accès à ces plateaux techniques.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

L'administration de ce produit dans des cabinets hors établissement disposant d'une salle de cystoscopie demeure une alternative.

En raison du risque de rétention urinaire, le traitement avec l'onabotulinumtoxinA nécessite un enseignement aux patients sur la réalisation d'un cathétérisme intermittent propre.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant, celle-ci visant l'ajout d'une indication reconnue à l'onabotulinumtoxinA pour le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de personnes traitées par l'onabotulinumtoxinA en établissements de santé pour l'hyperactivité vésicale idiopathique[a] (3 ans)	s. o.	428, 518, 635
Nombre de personnes traitées par l'onabotulinumtoxinA en ambulatoire pour l'hyperactivité vésicale idiopathique[b] (3 ans)	s. o.	79, 81, 82
Parmi les patients couverts par la RAMQ, proportion de patients atteints d'hyperactivité vésicale idiopathique 18-64 ans 65+ ans	 [redacted] % [redacted] %	 s. o.[c]
Proportion de patients atteints d'hyperactivité vésicale idiopathique et: ayant consulté un médecin ayant été référé à un urologue étant réfractaires aux anticholinergiques	 [redacted] % [redacted] % [redacted] %	 s. o. s. o. s. o.
Nombre de personnes admissibles au traitement (3 ans)	[redacted], [redacted], [redacted]	507, 599, 717
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'onabotulinumtoxinA (3 ans)	[redacted] %, [redacted] %, [redacted] %	s. o.
Provenance des parts de marché	Absence de traitement ([redacted] %) Anticholinergiques ([redacted] %)	Absence de traitement (100 %)

s. o. : Sans objet.

a Estimations effectuées à partir des données de CDH (*Canadian Drug Store & Hospital Purchases Audit*) pour la période de juin 2013 à mars 2018.

b Estimations effectuées à partir des données de facturation de la RAMQ pour la période de 1er mai 2013 au 30 avril 2019.

c En raison de l'approche retenue par l'INESSS pour estimer le nombre de personnes traitées, l'ensemble des patients ci-dessus sont sujets à poursuivre leur traitement avec l'onabotulinumtoxinA.

Selon le fabricant, un impact budgétaire net sur trois ans de [redacted] $ est estimé sur le budget de la RAMQ, celui-ci permettant le traitement de [redacted] patients.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il présume que la majorité des patients nécessitant un traitement par l'onabotulinumtoxinA pour le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique le reçoivent déjà. En effet, celui-ci est remboursé par les établissements de santé pour ces patients et par la RAMQ via une autre indication de paiement. Ainsi, le nombre de patients a été estimé par l'INESSS à partir du nombre de fioles d'onabotulinumtoxinA utilisé en établissements de santé (*Canadian Drug Store & Hospital Purchases Audit*), ainsi qu'à partir des données de facturation de la RAMQ pour l'indication reconnue pour le paiement « autres conditions graves de spasticité ».

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue au Botox[MC] aux listes de médicaments pour le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	311 943 $	387 165 $	462 386 $	1 161 494 $
Nombre de personnes	428	532	635	635[a]
RAMQ[b]	57 592 $	58 793 $	59 853 $	176 238 $
Nombre de personnes	79	81	82	82[a]
IMPACT NET				
Établissements/RAMQ[c]	0 $	0 $	0 $	0 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[d]			68 049 $

a Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et de la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations tiennent compte d'un nombre d'un nombre plus élevé (5 %) de personnes admissibles au traitement suivant l'ajout de l'indication reconnue pour le paiement à l'onabotulinumtoxinA.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement à l'onabotulinumtoxinA se ferait à coût additionnel nul pour les établissements de santé ainsi que pour la RAMQ.

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à l'onabotulinumtoxinA aux listes des médicaments pour le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique.

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

Motifs de la position unanime

- L'injection de l'onabotulinumtoxinA dans le détrusor par cystoscopie permet de réduire la fréquence des principaux symptômes incommodants associés à l'hyperactivité vésicale. Une proportion non négligeable de patients est susceptible de devenir continente après ce traitement.
- L'onabotulinumtoxinA améliore la qualité de vie des patients présentant des symptômes d'incontinence urinaire.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Les réponses obtenues après le premier traitement se maintiennent après les traitements subséquents.
- Le profil d'innocuité de l'onabotulinumtoxinA est acceptable. L'augmentation du volume résiduel post-mictionnel est temporaire et peut être prise en charge par l'auto-cathétérisme, le cas échéant.
- L'onabotulinumtoxinA comblerait un besoin de santé pour les patients atteints d'hyperactivité vésicale ne répondant pas de façon satisfaisante ou ayant une intolérance aux traitements pharmacologiques.
- Comparativement aux meilleurs soins de soutien, l'onabotulinumtoxinA serait une option de traitement efficiente.
- L'ajout d'une indication reconnue pour le paiement à l'onabotulinumtoxinA se ferait à coût nul pour les établissements de santé ainsi que pour la RAMQ.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'onabotulinumtoxinA pour le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique constituerait une décision responsable, juste et équitable, si une indication de paiement est ajoutée à la section des médicaments d'exception.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Par cohérence avec les recommandations émises dans les présents travaux, l'INESSS recommande également à la ministre d'ajouter une indication reconnue à Botox[MC] à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* du régime général pour le traitement de l'hyperactivité neurogène du détrusor et de modifier l'indication reconnue à la *Liste des médicaments – Établissements* pour cette même condition. Advenant l'inscription de l'onabotulinumtoxinA sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique et de l'hyperactivité neurogène du détrusor, les deux indications de paiement pourraient être fusionnées et deviendrait la suivante :

- pour le traitement des personnes atteintes d'hyperactivité neurogène du détrusor ou d'hyperactivité vésicale idiopathique, chez qui au moins deux traitements pharmacologiques (anticholinergiques ou agoniste β_3-adrénergique) ne procurent pas une réponse satisfaisante, à moins d'une intolérance ou d'une contre-indication.

  L'intervalle minimal entre les injections d'onabotulinumtoxinA doit être de 12 semaines. La dose maximale autorisée est de 200 unités par traitement.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

L'onabotulinumtoxinA demeure couvert par le Régime général d'assurance médicaments pour les personnes assurées ayant utilisé ce médicament au cours des 365 jours précédant le XXX.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Allergan Inc.** Monographie de produit de Botox[MC]. Markham; octobre 2018.
- **Chapple C, Sievert K-D, MacDiarmid S, et coll.** OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Eur Urol 2013;64:249-56.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Corcos J, Przydacz M, Campeau L, et coll**. Guide de pratique de l'AUC sur la prise en charge de la vessie hyperactive chez l'adulte. Can Urol Assoc J 2017;11(5):E142-73.
- **Ginsberg DA, Drake MJ, Kaufmann A, et coll.** Long-term treatment with onabotulinumtoxinA results in consistent, durable improvements in health related quality of life in patients with overactive bladder. J Urol 2017;198:897-904.
- **Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et coll**. An International Urogynecological Association (IUGA)/ International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. Neurourol Urodyn 2010;29:4-20.
- **Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, et coll.** OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. J Urol 2013;189:2186-93.
- **Nitti VW, Ginsberg D, Sievert KD, et coll.** Durable efficacy and safety of long-term onabotulinumtoxinA treatment in patients with overactive bladder syndrome: final results of a 3.5-year study. J Urol 2016;196:791-800.
- **Sievert KD, Chapple C, Herschorn S, et coll.** OnabotulinumtoxinA 100U provides significant improvements in overactive bladder symptoms in patients with urinary incontinence regardless of the number of anticholinergic therapies used or reason for inadequate managemenet of overactive bladder. Int J Clin Pract 2014;68(10):1246-56.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

DARZALEX[MC] – Myélome multiple

Avis transmis à la ministre en juillet 2019

Marque de commerce : Darzalex
Dénomination commune : Daratumumab
Fabricant : Janss. Inc
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneurs : 20 mg/ml (5 ml et 20 ml)

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Darzalex[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du myélome multiple.

À l'intention du public

Le daratumumab (Darzalex[MC]) est utilisé pour traiter le myélome multiple. Sans traitement, les patients atteints de ce cancer ont une espérance de vie de moins de cinq ans. Les traitements pharmacologiques actuellement offerts visent à ralentir la progression de la maladie ou à améliorer le confort des patients; aucun ne permet de guérir. C'est aussi le cas du daratumumab.

Le daratumumab est donné en même temps que le bortézomib (Velcade[MC]), le melphalan (Alkeran[MC]) et la prednisone aux patients dont le diagnostic est récent et qui ne peuvent pas recevoir une greffe de moelle osseuse. Actuellement, ces patients peuvent recevoir d'autres combinaisons de médicaments qui incluent de la lénalidomide (Revlimid[MC]) ou du bortézomib.

L'évaluation de l'efficacité du daratumumab en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone repose sur une étude de bonne qualité. Les résultats montrent que ce traitement retarde la progression du cancer par rapport à l'association bortézomib/melphalan/prednisone, chez un nombre important de patients. Par contre, les résultats ne nous permettent pas de savoir si ce médicament prolonge la vie des patients, mais il ne semble pas détériorer leur qualité de vie.

Le coût d'un traitement par l'association daratumumab/bortézomib/melphalan/prednisone est élevé. Comparé à celui du protocole bortézomib/melphalan/prednisone, son rapport entre son coût et son efficacité (les effets sur la durée de vie et la qualité de vie) est très élevé et incertain. Comparé à l'association lénalidomide/dexaméthasone, aussi administrée en pratique clinique, ce rapport n'a pu être évalué. En effet, l'efficacité de l'association daratumumab/bortézomib/melphalan/prednisone comparativement à celle-ci n'a pu être adéquatement mesurée. De plus, l'INESSS estime qu'au cours des 3 prochaines années, ce médicament entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 16,5 millions de dollars pour le système de santé pour le traitement de 130 patients.

L'INESSS est conscient de l'importance, pour les patients et leurs proches aidants, de retarder la progression de la maladie et de conserver une bonne qualité de vie, le plus longtemps possible.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Malheureusement, dans un contexte de ressources limitées, il doit émettre des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, puisque le coût du médicament est extrêmement élevé par rapport aux bienfaits démontrés et qu'il existe d'autres options de traitement, l'INESSS recommande à la ministre de ne pas ajouter une indication reconnue au daratumumab.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus par la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le daratumumab est un anticorps monoclonal humain de type IgGκ qui cible la protéine CD38, une glycoprotéine surexprimée à la surface des cellules tumorales du myélome multiple. Il agit en induisant la mort des cellules tumorales, notamment, grâce à des effets directs sur la tumeur et des effets immunomodulateurs.

Il s'administre par voie intraveineuse et est entre autres indiqué « en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone, pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non admissibles à une autogreffe de cellules souches ». Il s'agit de la première évaluation de Darzalex[MC] par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le myélome multiple est un cancer hématologique de la moelle osseuse qui affecte les plasmocytes responsables de la sécrétion d'anticorps et de la réponse immunitaire. Il s'agit d'une maladie évolutive grave, dont la guérison est rare. Il représente la deuxième hémopathie la plus répandue (10 à 17 %), après le lymphome non hodgkinien (Manapuram 2018, Siegel 2017). Au Québec, en 2017, un peu plus de 670 nouveaux cas de myélome multiple ont été diagnostiqués et les décès des suites de cette maladie sont estimés à 370. Le myélome multiple affecte davantage les hommes que les femmes et sa fréquence augmente avec l'âge. La survie médiane est estimée entre 6 et 10 ans selon l'âge au diagnostic (Moreau 2017, Pulte 2015, Richardson 2018).

En première intention, le traitement du myélome multiple dépend de l'admissibilité à une chimiothérapie à haute dose suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Or, peu de patients peuvent recevoir une autogreffe, en raison notamment de leur âge (plus de 70 ans) ou de la présence de comorbidités. Les traitements alors offerts sont à visée palliative et reposent principalement sur l'usage du bortézomib en association avec le cyclophosphamide et la

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

dexaméthasone (CyBorD) ou de la lénalidomide combinée à la dexaméthasone (Ld). Le bortézomib (VMP) ou la thalidomide (MPT), administré en association avec le melphalan et la prednisone, sont aussi des options de traitement. Pour les patients ne pouvant recevoir une combinaison de trois médicaments, l'association du bortézomib et de la dexaméthasone (Vd) est également un choix possible.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude ALCYONE (EMA 2018, Mateos 2018, Monographie de produit 2019), complétée par une mise à jour de cette étude (Dimopoulos 2018), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une méta-analyse en réseau et une comparaison indirecte ajustée par appariement, non publiées, ont également été considérées.

L'étude ALCYONE est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association daratumumab/VMP (D-VMP) à celles de l'association VMP. Elle inclut 706 adultes atteints d'un myélome multiple symptomatique, n'ayant jamais reçu de traitement et qui ne sont pas candidats à une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques en raison de leur âge (65 ans ou plus) ou de la présence de comorbidités. Ces sujets présentaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2 et une maladie mesurable. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la région géographique, l'âge et le stade du myélome multiple selon l'*International Staging System* (ISS). Le daratumumab était administré à raison d'une dose de 16 mg/kg aux jours 1, 8, 15, 22, 29 et 36 du premier cycle de 42 jours, puis aux jours 1 et 22 des cycles 2 à 9. Au-delà du 9e cycle, il a été administré toutes les quatre semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Le melphalan (9 mg/m^2 aux jours 1 à 4) et la prednisone (60 mg aux jours 1 à 4) étaient administrés pendant 9 cycles de 42 jours. La prednisone était remplacée par 20 mg de dexaméthasone lors des perfusions de daratumumab. Le bortézomib était, quant à lui, administré par voie sous-cutanée à raison d'une dose bihebdomadaire de 1,3 mg/m^2 pendant le premier cycle de 42 jours, puis d'une dose hebdomadaire pendant les cycles 2 à 9. En présence d'effets indésirables significatifs, leur administration pouvait être interrompue, mais seules les doses de bortézomib, de melphalan et de prednisone pouvaient être réduites.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression évaluée selon un algorithme informatisé. Deux analyses intermédiaires étaient prévues au protocole; la seconde a été réalisée lorsque 64 % du nombre total d'événements attendus (360 événements) ont été observés. Le seuil de signification statistique a été établi à 0,0103 pour cette analyse avec la méthode d'O'Brien-Fleming. Si l'association D-VMP s'avérait supérieure, une analyse hiérarchique des paramètres secondaires clés était réalisée. Les principaux résultats de la deuxième analyse intermédiaire obtenus après un suivi médian de 16,5 mois, ainsi que ceux d'une mise à jour effectuée après 27,8 mois (Dimopoulos), sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude ALCYONE (Dimopoulos 2018, EMA 2018, Mateos 2018, Monographie de produit 2019)

Paramètre d'efficacité[a]	D-VMP (n = 350)	VMP (n = 356)	RRI (IC95 %) ou valeur p
2E ANALYSE INTERMÉDIAIRE : SUIVI MÉDIAN DE 16,5 MOIS			
Survie médiane sans progression selon l'algorithme informatisé	Non atteinte	18,1 mois	0,50 (0,38 à 0,65) p < 0,001[b]
Réponse tumorale objective[c]	90,9 %	73,9 %	p < 0,001[d]
Très bonne réponse partielle ou mieux[e]	71,1 %	49,7 %	p < 0,001[d]
Réponse complète ou complète stricte[f]	42,6 %	24,4 %	p < 0,001[d]
Taux de négativité de la maladie résiduelle minimale (10^{-5})[g]	21,1 %[h]	6,2 %	p < 0,001[d]
Survie médiane globale[i]	Non atteinte	Non atteinte	0,92 (0,61 à 1,37) p = 0,669
MISE À JOUR DE L'ÉTUDE : SUIVI MÉDIAN DE 27,8 MOIS			
Survie médiane sans progression selon l'algorithme informatisé	Non atteinte	19,1 mois	0,43 (0,35 à 0,54) p < 0,0001
Durée médiane de la réponse	Non atteinte	21,1 mois	nd

D-VMP : Daratumumab/bortézomib/melphalan/prednisone; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; VMP : Bortézomib/melphalan/prednisone; nd : Non disponible; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Le paramètre principal ainsi que les paramètres secondaires ont été évalués selon l'ordre hiérarchique suivant : survie sans progression, réponse tumorale objective, très bonne réponse partielle ou mieux, réponse complète ou complète stricte, taux de négativité de la maladie résiduelle minimale (10^{-5}) et survie globale.

b Le seuil de significativité prédéfini de 0,0103, calculé selon la méthode d'O'Brien-Fleming, est atteint.

c Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse partielle ou mieux déterminée selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG, Rajkumar 2011).

d Le seuil de significativité prédéfini de 0,0244, calculé selon la méthode d'O'Brien-Fleming, est atteint.

e Pourcentage de patients ayant obtenu une très bonne réponse partielle ou mieux déterminée selon les critères de l'IMWG (Rajkumar).

f Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète ou une réponse complète stricte déterminée selon les critères de l'IMWG (Rajkumar).

g Exprimé en pourcentage de patients.

h Ce résultat provient de la monographie de produit (2019).

i Ces données proviennent du rapport d'évaluation de l'European Medicine Agency (EMA 2018).

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et elle est jugée de bonne qualité méthodologique, malgré certaines limites qui pourraient affecter sa validité interne. En effet, un risque biais de détection est présent :
  - L'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets et des investigateurs, ce qui constitue une lacune qui pourrait favoriser le traitement à l'étude en ce qui concerne les paramètres d'évaluation subjectifs. Toutefois, il est convenu que l'insu aurait été difficile à préserver, en raison notamment des réactions perfusionnelles liées au daratumumab.
  - La rechute biochimique des patients ayant obtenu une réponse complète ou mieux n'a pas été intégrée à l'algorithme informatisé; la rechute n'est donc pas considérée comme une

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

progression et n'est pas incluse dans le calcul de la survie sans progression, ce qui constitue une limite qui pourrait affecter l'évaluation de ce paramètre.

- L'algorithme informatisé se base sur les résultats biochimiques obtenus par un laboratoire central ou sur les imageries interprétées localement. Étant donné que le pourcentage de patients dont la progression est basée exclusivement sur l'imagerie n'est pas connu, un biais favorisant le daratumumab ne peut être totalement écarté. Une analyse des imageries par un comité indépendant aurait été souhaitable.
- Les risques de biais de sélection, de performance et d'attrition sont jugés faibles. L'étude comporte un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et les sujets sont bien répartis entre les groupes. De plus, peu de sujets ont été perdus au suivi et les déviations majeures au protocole ainsi que le pourcentage d'abandons sont globalement similaires entre les groupes.
- Bien que la stratification effectuée lors de la répartition aléatoire comporte des éléments jugés pertinents, l'INESSS est d'avis qu'elle aurait également dû inclure le risque cytogénétique.
- Le plan statistique, bien que complexe, est adéquat.
- La survie sans progression est un paramètre d'évaluation jugé acceptable dans le contexte du traitement de première intention du myélome multiple.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- L'association VMP est jugée acceptable comme comparateur, car il s'agissait d'un traitement standard au moment de commencer l'étude. Ce traitement est maintenant peu utilisé au Québec, le protocole CyBorD et l'association Ld lui étant préférés.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient d'un âge médian de 71 ans, 75 % avaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1, 16 % présentaient des anomalies cytogénétiques à risque élevé et 38 % une maladie de stade III selon les critères ISS. La présence de plasmocytomes a été détectée chez environ 5 % des patients.
- Selon les experts cliniques consultés, hormis le fait que des patients inclus dans l'étude étaient peut-être admissibles à la greffe selon les critères actuels (patients âgés de 65 à 70 ans), la population étudiée est représentative de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie.
- Les traitements administrés après la progression aux patients du groupe VMP ne reflètent pas la pratique clinique actuelle. En effet, seulement [redacted] % des patients de ce groupe ont reçu du daratumumab après la progression alors qu'au Québec, la majorité reçoit une trithérapie à base de daratumumab en deuxième intention. Cela constitue une limite qui pourrait rendre difficile l'interprétation des résultats de survie globale et leur transposition à la population québécoise.

Les résultats de la deuxième analyse intermédiaire démontrent que l'association D-VMP prolonge la survie sans progression, par rapport à l'association VMP, des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non admissibles à une greffe de cellules souches. Bien que l'ampleur du gain en mois ne puisse, pour l'instant, être déterminée en raison d'un nombre insuffisant d'événements (25 %) survenus dans le groupe D-VMP, une nette séparation des courbes de survie sans progression est constatée tout au long du suivi et la diminution de 50 % du risque de progression ou de décès est jugée importante. Les résultats obtenus par les investigateurs sont par ailleurs concordants avec l'analyse principale. Par contre, l'INESSS estime que l'absence de prise en compte de la rechute biochimique des patients ayant une réponse complète a pu avoir un effet sur les résultats. Par ailleurs, il est d'avis qu'en l'absence d'un groupe supplémentaire ne recevant pas le daratumumab en monothérapie, il n'est pas

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

possible de quantifier la contribution du traitement d'entretien au daratumumab, ni de distinguer son effet de celui du traitement d'association. En effet, les courbes de survie sans progression chutent de façon comparable dans les deux groupes à la fin du traitement avec la combinaison VMP. De plus, une analyse *post hoc* (EMA 2018) semble indiquer une diminution similaire du risque de progression ou de décès en faveur de l'association D-VMP avant et après 12 mois de traitement (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,51, intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] de 0,35 à 0,74 et RRI de 0,48, IC95 % de 0,33 à 0,71, respectivement).

Les résultats d'analyses de sous-groupes prédéfinis montrent que des bénéfices sur la survie sans progression en faveur de l'association D-VMP sont observés dans presque tous les sous-groupes évalués. Dans certains sous-groupes, dont celui des patients à haut risque cytogénétique, aucun bénéfice statistiquement significatif n'est démontré, probablement en raison d'une puissance statistique inadéquate. Notons que ces analyses sont exploratoires.

Les résultats obtenus pour les paramètres secondaires clés sont cohérents avec ceux de la survie sans progression et appuient donc le paramètre d'évaluation principal. En effet, un pourcentage jugé très élevé de patients traités par l'association D-VMP a obtenu une réponse tumorale objective, comparativement au protocole VMP. Il en est de même en ce qui a trait aux réponses complètes et complètes strictes. Le taux de négativité de la maladie résiduelle minimale (10^{-5}) est également en faveur de l'association D-VMP. En ce qui concerne la survie globale, les données étaient immatures (13 % de maturité) au moment de l'analyse et aucune différence statistiquement significative n'a pu être mise en évidence. Bien que des données à plus long terme soient nécessaires pour bien évaluer ce paramètre, les traitements subséquemment reçus pourraient influencer les résultats.

Les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec l'association D-VMP, comparativement à l'association VMP, sont les infections des voies respiratoires supérieures (26 % contre 14 %) et les pneumonies (15 % contre 4,8 %). Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents dans le groupe recevant l'association D-VMP sont les pneumonies (11 % contre 4 %). Le pourcentage de sujets ayant eu une réduction de la dose ou un arrêt temporaire de l'un des traitements en raison d'un effet indésirable est un peu plus élevé dans le groupe D-VMP (70 % contre 63 %). Par contre, plus de sujets dans le groupe VMP ont abandonné le traitement en raison des effets indésirables (4,9 % contre 9 %). L'ajout du daratumumab au protocole VMP augmente la toxicité, mais ce traitement apparait généralement tolérable. La prise en charge des effets indésirables, par une interruption du traitement ou une réduction de la dose, permet d'en réduire la gravité et la fréquence.

Des données parcellaires de qualité de vie issues de l'étude ALCYONE ont été appréciées (EMA). Le questionnaire utilisé, soit le *Quality-of-Life Questionnaire Core module 30* (QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC), est reconnu et validé. Notons qu'au moins 70 % des sujets évaluables ont rempli le questionnaire pendant la première année. Les résultats semblent indiquer que l'ajout du daratumumab à l'association VMP ne provoquerait pas de détérioration de la qualité de vie des patients. Toutefois, ces derniers appréciaient eux-mêmes leur qualité de vie, ce qui est une lacune importante en l'absence d'insu, car les bénéfices obtenus avec l'association D-VMP ont pu être surestimés.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Les résultats de la mise à jour de l'étude, effectuée après un suivi médian de 27,8 mois (Dimopoulos), corroborent ceux qui ont été observés lors de la deuxième analyse intermédiaire. Notons que la médiane de survie sans progression n'est toujours pas atteinte dans le groupe D-VMP, tandis qu'elle est maintenant de 19,1 mois dans le groupe VMP. Le pourcentage de patients sans progression à 30 mois est respectivement estimé à 60 % et 28 %. L'INESSS juge que cette différence est très importante. Les pourcentages de réponses tumorales observés sont similaires à ceux obtenus précédemment, bien que plus de réponses complètes strictes soient maintenant observées dans le groupe recevant l'association D-VMP. Les réponses induites par ce traitement semblent durables et profondes. À cet égard, la durée médiane de la réponse n'est pas atteinte dans le groupe D-VMP, tandis qu'elle est de 21,1 mois dans le groupe VMP. Par ailleurs, un pourcentage plus important de patients (27 %) a maintenant une maladie résiduelle minimale négative dans le groupe D-VMP. Ce type de réponse est associé à une survie sans progression plus longue. Aucune donnée de survie globale n'est rapportée dans cette mise à jour. Quant à l'innocuité, il n'y a pas eu d'effets indésirables additionnels significatifs.

Comparaisons entre l'association D-VMP et les traitements usuels

Hormis l'étude ALCYONE, aucune autre de phase III ne compare directement l'efficacité de l'association D-VMP à celle des traitements administrés pour le myélome multiple nouvellement diagnostiqué, notamment le protocole CyBorD et l'association Ld. Par conséquent, une méta-analyse en réseau non publiée réalisée par le fabricant a été appréciée.

Cette analyse contient de multiples comparaisons, mais celle entre les associations D-VMP et Ld administrée en continu repose sur un réseau ouvert qui comprend quatre liens entre les traitements d'intérêt. De nombreuses sources d'hétérogénéité sont observées entre les études composant le réseau, dont la proportion de plusieurs caractéristiques de base des patients et la durée du suivi. Notons qu'aucune analyse de sensibilité n'explore l'hétérogénéité résultant de différences de validité interne des études, ce qui constitue une limite. Par ailleurs, la méta-analyse en réseau suppose que la proportionnalité des risques est respectée, ce qui n'est pas le cas dans plusieurs études. De plus, en l'absence du RRI ou de l'intervalle de confiance associé, ces derniers ont été calculés à partir des courbes de survie, ce qui ajoute de l'incertitude aux résultats rapportés. L'ensemble de ces éléments rendent difficile l'interprétation des résultats. En conséquence, en raison de limites méthodologiques importantes, les résultats de la méta-analyse en réseau pour la comparaison avec l'association Ld ne peuvent être retenus par l'INESSS. Pour ce qui est du protocole CyBorD, il n'est pas inclus dans la méta-analyse, car il n'a jamais fait l'objet d'étude comparative prospective.

Afin de comparer les associations D-VMP et Ld en continu, le fabricant a également soumis une comparaison indirecte ajustée par appariement, non ancrée. L'étude utilisée pour documenter l'efficacité de l'association Ld en continu est l'étude de phase III FIRST (Benboubker 2014, Facon 2017). L'appariement a été effectué selon l'âge, le sexe, le statut fonctionnel selon l'ECOG, le stade de la maladie selon l'ISS, la clairance de la créatinine et le profil cytogénétique. Les résultats indiquent que l'association D-VMP est plus efficace que l'association Ld pour prolonger la survie sans progression des patients. Par contre, l'analyse n'est pas parvenue à montrer de différence de survie globale entre ces traitements. Bien que la qualité méthodologique de cette comparaison indirecte soit jugée globalement satisfaisante, certaines limites relevées incitent à la prudence quant aux conclusions pouvant être tirées. Notons, entre autres, l'absence d'un comparateur commun qui engendre de nombreux biais, la réduction de la taille d'échantillon d'environ 30 % des patients de l'étude ALCYONE après l'appariement,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

les durées de suivi très différentes ainsi que le recours potentiel à des traitements subséquents différents. Par conséquent, l'INESSS considère que les résultats, bien que plausibles, sont empreints d'une grande incertitude, particulièrement en ce qui concerne la survie globale. Pour la survie sans progression, il estime que l'ampleur de l'effet ne peut être déterminée.

Perspective du clinicien

Aucune lettre de clinicien n'a été reçue au cours de l'évaluation. Les éléments mentionnés proviennent de ceux consultés par l'INESSS.

Les cliniciens font remarquer que, même si les critères d'admissibilité à la greffe ont changé dans les dernières années, la majorité des patients atteints de myélome multiple n'y sont toujours pas admissibles, souvent en raison de leur âge, mais également parce qu'ils n'en veulent pas ou qu'ils ne pourraient pas la tolérer. Actuellement, plusieurs traitements avérés efficaces peuvent être utilisés en première intention. L'association Ld offre l'avantage d'une administration entièrement par voie orale, qui est bien tolérée et qui ne provoque pas autant de neuropathies que les protocoles à base de bortézomib. Toutefois, ce traitement est généralement administré jusqu'à la progression de la maladie. Il s'agit d'un élément à considérer, étant donné que les traitements subséquents efficaces sont souvent à base de Ld. Le protocole CyBorD est également largement utilisé, car les schémas d'administration actuels ont beaucoup augmenté sa tolérabilité et font qu'il peut être poursuivi au-delà du nombre de cycles préétablis si la réponse est bonne, sans effets indésirables contraignants. Les associations VMP et MPT sont aussi des options, bien qu'elles soient peu employées aujourd'hui. Ces traitements sont administrés sur un nombre de cycles préétablis et ne pourraient probablement pas l'être en continu, en raison de leur toxicité. Selon les cliniciens, tous les protocoles à base de bortézomib semblent d'efficacité similaire. Aucun de ces traitements n'est toutefois curatif et une rechute à plus ou moins long terme est inévitable. Par conséquent, un besoin de thérapies plus efficaces est souligné.

Selon les cliniciens, l'ajout du daratumumab au protocole VMP retarde de façon cliniquement significative la progression de la maladie chez un nombre très important de patients. De plus, cette association augmente de façon considérable le pourcentage de patients avec une maladie résiduelle minimale négative. Les cliniciens font toutefois mention de résultats exploratoires décevants dans le sous-groupe de patients à haut risque cytogénétique. Ceux-ci ont un mauvais pronostic et l'ajout du daratumumab au protocole VMP ne semble pas leur apporter de bénéfice clinique incrémental. Par ailleurs, ils se questionnent sur l'utilité et l'efficacité du traitement d'entretien en monothérapie, mais ne peuvent, pour l'instant, se prononcer sur ces éléments. Bien que la toxicité de ce traitement ne soit pas négligeable, les effets indésirables qu'il provoque sont connus et peuvent être prévenus ou traités.

Les cliniciens soulignent qu'il est difficile de déterminer quelle serait la place de ce traitement dans l'arsenal thérapeutique. Il se peut que l'association D-VMP soit peu utilisée, en raison du protocole VMP. Dans certains centres, le VMP n'est plus du tout administré, tandis que dans d'autres, il l'est encore, mais peu fréquemment. Certains oncologues préfèrent offrir le traitement qu'ils considèrent comme le plus optimal en première intention, tandis que d'autres donneraient le daratumumab en deuxième intention pour permettre notamment aux patients d'avoir une pause thérapeutique en première intention. Le choix se fera selon la préférence du patient. Les traitements actuels étant plus efficaces qu'avant, la grande majorité des patients (> 75 %) reçoivent un traitement de deuxième intention.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Perspective du patient
L'INESSS a reçu une lettre de l'organisme Myélome Canada au cours de l'évaluation du daratumumab. Les éléments mentionnés proviennent de cette correspondance.

Le myélome multiple est une maladie jusqu'à présent incurable, qui cause notamment des infections, de la fatigue importante, des problèmes de mobilité, de la douleur, de l'essoufflement et des troubles rénaux. Tous ces symptômes peuvent nuire au patient, à sa capacité à travailler, à voyager, à faire de l'exercice, à remplir ses obligations familiales, ainsi qu'à accomplir ses activités quotidiennes; ils contribuent à la détérioration de sa qualité de vie. Les personnes atteintes mentionnent également que les incertitudes quant à l'avenir et à l'accessibilité aux nouveaux médicaments engendrent fréquemment du stress, de l'anxiété et de la dépression, sans compter les répercussions sur leur vie familiale. Bien que les options thérapeutiques disponibles actuellement puissent être efficaces, les rechutes sont fréquentes. Par conséquent, les patients témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies plus efficaces et sécuritaires. Dans ce contexte, ils se disent prêts à tolérer certains effets indésirables pour faire régresser la maladie, la maîtriser ou, du moins, freiner ou ralentir son évolution, diminuer les symptômes associés et prolonger la vie. Selon eux, le daratumumab en association avec le protocole VMP répond à ce besoin de santé.

Besoin de santé
Actuellement, quelques options thérapeutiques, notamment les protocoles CyBorD et VMP ainsi que l'association Ld, peuvent être administrées au Québec aux patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué qui ne sont pas candidats à une greffe de cellules souches. L'association D-VMP ne comble pas un besoin de santé, mais constituerait une option de traitement supplémentaire pour les patients non admissibles à la greffe.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du daratumumab, en association avec le protocole VMP, est démontrée pour le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué, chez les patients non admissibles à une greffe de cellules souches.

Motifs de la position unanime
- Les données proviennent d'une étude dont le niveau de preuve est élevé et de bonne qualité, malgré certaines limites.
- L'association D-VMP améliore de façon importante la survie sans progression des patients par rapport à l'association VMP.
- L'association D-VMP permet à une proportion très élevée de patients d'obtenir une réponse tumorale objective durable et profonde.
- Aucun gain de survie globale n'a été observé, mais les données sont immatures et un suivi à plus long terme est nécessaire pour mieux évaluer ce paramètre.
- Le devis de l'étude ne permet pas de statuer sur l'utilité et l'efficacité du traitement d'entretien au daratumumab en monothérapie.
- Bien qu'elle puisse provoquer des effets indésirables significatifs, la toxicité de l'association

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

D-VMP est jugée acceptable.

- Même si les résultats de qualité de vie sont empreints d'incertitude, les données évaluées laissent présager que l'ajout du daratumumab à l'association VMP ne provoquerait pas de détérioration de la qualité de vie des patients.
- L'association D-VMP ne comble pas un besoin de santé, mais représente une option de traitement supplémentaire.

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

Le prix soumis d'une fiole de 100 mg et de 400 mg de daratumumab est de 598,02 $ et de 2 392,08 $, respectivement. En association avec le protocole VMP, le coût de traitement par cycle de 28 jours est de 29 834 $ pour le premier cycle et de 10 149 $ pour les cycles 2 à 9. Pour les cycles 10 et plus, le daratumumab s'administre en monothérapie et son coût par cycle est alors de 7 176 $. Ces coûts sont plus élevés que ceux du protocole CyBorD (785 $), du protocole VMP (de 697 à 1 355 $ pour le cycle 1 et de 581 à 697 $ pour les cycles 2 à 9) ainsi que de l'association Ld (8 916 $). Par ailleurs, le nombre de cycles de traitement est limité avec les protocoles VMP et CyBorD, alors que les associations D-VMP et Ld s'administrent jusqu'à la progression de la maladie. Les coûts sont calculés pour une personne d'un poids de 70 kg ou d'une surface corporelle de 1,73 m^2. Les pertes en médicament sont considérées dans le calcul des coûts selon leur durée de stabilité.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité différentiel de l'association D-VMP comparativement aux protocoles VMP et CyBorD, ainsi qu'à l'association Ld, pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non admissibles à une greffe de cellules souches autologues. Cette analyse :

- repose sur un modèle de survie partitionné à trois états de santé, soit la survie sans progression, la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 30 ans, représentant un horizon à vie pour ces patients;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude ALCYONE pour l'association D-VMP et le protocole VMP. Il est supposé que l'efficacité du protocole CyBorD serait semblable à celle du protocole VMP, selon l'avis d'experts et une étude rétrospective les comparant (Jiminez-Zepeda 2017). La survie sans progression de l'association Ld est documentée à l'aide des données de l'étude FIRST (Benboubker, Facon), qui sont comparées naïvement à celles de l'étude ALCYONE. La courbe de survie globale de l'association Ld est dérivée de celle du protocole VMP, à laquelle est appliquée une réduction du risque de décès. Cette réduction a été mesurée dans la méta-analyse en réseau non publiée soumise par le fabricant. Les données de survie sans progression et de survie globale à long terme, pour chacun des produits, sont issues d'extrapolations à partir de distributions paramétriques;
- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-Dimension 5-Level* (EQ-5D-5L), tirées de l'étude ALCYONE.
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments, de leur administration, des traitements concomitants, des suivis de routine, des traitements subséquents, de la prise en charge des effets indésirables et des soins de fin de vie. De plus, les pertes de productivité des proches aidants sont intégrées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Ses ratios coût-utilité incrémentaux s'établissent à 141 734 $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) comparativement au protocole VMP, à 140 354 $/QALY gagné et à 148 754 $/QALY gagné par rapport au protocole CyBorD et à l'association Ld, respectivement. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, ceux-ci varieraient de 117 824 $/QALY gagné à 182 742 $/QALY gagné pour le protocole VMP, de 111 437 $/QALY gagné à 173 429 $/QALY gagné pour le protocole CyBorD et de 112 493 $/QALY gagné à 196 075 $/QALY gagné pour l'association Ld. Globalement, pour les trois comparaisons regroupées, la probabilité que les ratios soient inférieurs ou égaux à 50 000 $/QALY gagné ou 100 000 $/QALY gagné est respectivement de [redacted] % et d'au minimum [redacted] %.

Comparaison avec les protocoles à base de bortézomib

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation des ratios coût-utilité incrémentaux et a apporté notamment les modifications suivantes :

- Survie sans progression : À partir des extrapolations du fabricant, [redacted] % des patients traités par cette association seraient toujours dans l'état de survie sans progression à 20 ans. Selon les experts, la survie sans progression modélisée de l'association D-VMP est très optimiste et un suivi à plus long terme des sujets de l'étude ALCYONE est nécessaire pour soutenir cette hypothèse. L'INESSS a donc effectué des scénarios qui reposent sur deux extrapolations plus conservatrices de la survie sans progression, bien que les distributions paramétriques sur lesquelles elles reposent n'approximent pas parfaitement la courbe de Kaplan-Meier de l'étude ALCYONE.
- Gain de survie globale : Puisqu'aucun bénéfice en survie globale n'a été démontré par des données probantes, le gain moyen modélisé d'environ [redacted] mois en faveur de l'association D-VMP est hautement incertain compte tenu des nombreux traitements subséquents maintenant disponibles, dont le daratumumab associé à Ld. Deux scénarios conservateurs sont donc mis de l'avant par l'INESSS. Dans le premier, un gain moyen d'environ 10 mois, qui s'apparente à ce qui avait été retenu pour l'association Ld par l'INESSS, est généré comparativement au protocole VMP. Ce scénario a été effectué, car les résultats de la comparaison indirecte ajustée par appariement indiquent que l'association D-VMP serait plus efficace que l'association Ld pour prolonger la survie sans progression des patients. Dans le second scénario, aucun gain n'est considéré. Les ratios en découlant augmentent substantiellement.
- Pertes en médicament : Compte tenu de la posologie du daratumumab selon le poids du patient et de sa stabilité de 24 heures, l'INESSS a considéré les pertes en médicament associées à l'usage de trois fioles de 400 mg pour un patient de 70 kg.
- Traitements subséquents : Le fabricant a considéré le coût des traitements subséquents utilisés actuellement dans la pratique clinique, qui ne correspondent pas à ceux de l'étude ALCYONE. L'INESSS a plutôt opté pour ceux de l'étude ALCYONE dans le calcul des coûts, puisque leur effet sur la survie globale est capté dans les données cliniques et, par ricochet, dans le modèle pharmacoéconomique. Ceci soulève une incertitude puisque ces traitements ne sont pas représentatifs de ceux utilisés actuellement dans la pratique.
- Horizon temporel : Étant donné que le myélome multiple est une maladie évolutive grave et que les patients de l'étude ALCYONE ont en moyenne 71 ans, l'horizon temporel de 30 ans est jugé long par l'INESSS. En tenant compte de la maturité des résultats cliniques et de l'incertitude associée à leur extrapolation à long terme, un horizon temporel de 15 ans constitue un compromis acceptable.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Des limites importantes de l'analyse ont également été relevées. Celles-ci sont discutées ci-dessous.

- Traitements subséquents : Comme mentionné précédemment, ceux administrés à la progression de la maladie dans l'étude ALCYONE ne correspondent pas à ceux employés dans la pratique québécoise. En effet, le daratumumab, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, serait l'option privilégiée en deuxième intention chez ces patients, alors que l'association carfilzomib/lénalidomide/dexaméthasone serait celle principalement administrée après l'association D-VMP. Ainsi, l'effet de ces trithérapies de deuxième intention sur la survie globale n'est pas capté dans la modélisation.
- Valeur d'utilité de l'état progression : La valeur d'utilité retenue par le fabricant correspond à celle mesurée dans une population dont la maladie vient de progresser, étant donné le court suivi de l'étude ALCYONE. Il aurait été pertinent que la valeur d'utilité de cet état varie selon l'intention de traitement afin de capter l'impact de la maladie à long terme sur la qualité de vie.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'association D-VMP au protocole VMP pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non admissibles à une greffe de cellules souches

Perspective sociétale	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT	5,58	4,03	570 953	141 734
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a]				
1. Survie sans progression[b]				
a. Distribution mitoyenne par rapport à celle retenue par le fabricant	5,64	4,03	423 831	105 039
b. Distribution la plus conservatrice	5,64	3,99	278 374	69 689
2. Gain de survie globale				
a. Gain semblable à celui de Ld	0,77	0,59	302 238	508 886
b. Absence de gain	0	0,04	270 284	6 154 767
3. Pertes en médicament	5,64	4,07	608 361	149 340
4. Traitements subséquents	5,64	4,07	691 122	169 656
5. Horizon temporel	3,76	2,72	385 740	141 854
6. Valeur d'utilité[c]	5,64	4,33	560 403	129 427
BORNE INFÉRIEURE				
1a+2a+3+4+5	0,77	0,59	446 529	754 605[d,e]
BORNE SUPÉRIEURE				
1b+2b+3+4+5	0	0,04	393 246	Option plus coûteuse qui procure des bénéfices marginaux[d,e,f]
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est nulle que le ratio soit ≤ 100 000 $/QALY gagné			

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; D-VMP : Daratumumab/bortézomib/melphalan/prednisone; Ld : Lénalidomide/dexaméthasone; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; VMP : Bortézomib/melphalan/prednisone.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.

b Deux extrapolations conservatrices de la survie sans progression sont considérées, étant donné que les projections initiales étaient jugées très optimistes. La distribution qualifiée de mitoyenne correspond à la distribution Weibull, alors que celle qualifiée comme étant la plus conservatrice correspond à la distribution exponentielle.

c Les valeurs d'utilité retenues par le passé par l'INESSS ont été appliquées pour les mêmes états de santé.

d La perspective de l'analyse a un impact marginal sur les résultats de l'analyse pharmacoéconomique : selon une perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux, ils varient de 747 394 $/QALY gagné (borne inférieure) à un constat d'option plus coûteuse qui procure des bénéfices additionnels marginaux (borne supérieure).

e À titre informatif, lorsque les traitements subséquents utilisés dans la pratique ont été considérés dans le calcul des coûts, les résultats de l'analyse pharmacoéconomique varient de 555 644 $/QALY gagné (borne inférieure) à 7,4 M$/QALY gagné (borne supérieure). Toutefois, l'effet sur la survie globale associé à ce changement n'a pu être capté, faute de données.

f Le gain actualisé en QALY est faible (0,04) et les coûts associés à l'usage du daratumumab (393 246 $) sont substantiels, ce qui équivaudrait à un ratio d'environ 10,5 M$/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le résultat de l'analyse pharmacoéconomique varie de 754 605$/QALY gagné à un constat d'option plus coûteuse qui procure des bénéfices marginaux comparativement au protocole VMP. Le gain actualisé en survie globale considéré pour la borne inférieure est hautement incertain (0,77 année) et les coûts associés à l'usage du daratumumab (446 529 $) sont substantiels. En ce qui a trait à la borne supérieure, le gain actualisé en QALY est faible (0,04) et les coûts associés à l'usage du daratumumab (393 246 $) sont substantiels, ce qui équivaudrait

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

à un ratio d'environ 10,5 M$/QALY gagné. Ainsi, ses bénéfices pour le traitement du myélome multiple se traduisent par des gains minimes en QALY. Selon les analyses supplémentaires, le ratio demeure élevé. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné est nulle.

Le protocole CyBorD, qui est utilisé dans la pratique clinique, constituerait un meilleur comparateur que le protocole VMP. Bien qu'aucune donnée clinique fiable ne documente cette comparaison, l'hypothèse selon laquelle l'efficacité de ce protocole est au moins équivalente à celle du protocole VMP est crédible, selon les experts. Étant donné que leur coût de traitement est semblable, il est supposé que le ratio coût-utilité incrémental obtenu comparativement au protocole VMP devrait s'approcher du ratio qui aurait été obtenu par rapport au protocole CyBorD.

Comparaison avec l'association Ld

En ce qui a trait à l'interprétation des résultats comparativement à l'association Ld, elle est jugée hasardeuse. De fait, l'INESSS ne peut évaluer adéquatement l'efficience du D-VMP par rapport à ce traitement, en raison de la faible qualité des intrants cliniques. En effet, le gain de survie sans progression repose sur les résultats d'une comparaison naïve. Ses résultats suggèrent que l'association D-VMP procurerait un avantage sur la survie sans progression par rapport à l'association Ld. Toutefois, compte tenu des différences mentionnées précédemment entre les études ALCYONE et FIRST et des limites associées à sa méthodologie, les résultats de cette comparaison doivent être interprétés avec prudence. Selon l'INESSS, comme la médiane de survie sans progression n'est pas atteinte avec l'association D-VMP au suivi disponible de 27,8 mois, alors qu'elle est de 26 mois avec l'association Ld, il est possible que l'association D-VMP procure un bénéfice sur la survie sans progression. Toutefois, l'ampleur de l'effet entre les deux traitements n'est pas quantifiable.

En ce qui a trait à la survie globale, il n'y a aucune preuve qu'une différence sera observée entre les deux associations, étant donné l'immaturité des données. Ainsi, l'INESSS n'a pas retenu de différence entre ces deux options thérapeutiques sur ce paramètre. Deux scénarios conservateurs explorant deux gains de survie sans progression ont donc été réalisés. Considérant les modifications explicitées plus haut et une perspective sociétale, les résultats sont les suivants :

- Scénario avec le gain de survie sans progression le plus élevé pouvant être généré par le modèle : Considérant un gain de survie sans progression non actualisé de 7,6 mois, le résultat de l'analyse pharmacoéconomique indique que l'association D-VMP est plus coûteuse et procure des bénéfices marginaux par rapport à l'association Ld. Le gain actualisé en QALY est faible (0,02) et les coûts associés à l'usage du daratumumab (367 649 $) sont substantiels.
- Scénario avec le gain de survie sans progression le plus faible pouvant être généré par le modèle : Considérant un gain de survie sans progression non actualisé de 3 mois, le résultat de l'analyse pharmacoéconomique indique que l'association D-VMP est plus coûteuse et procure des bénéfices marginaux par rapport à l'association Ld. Le gain actualisé en QALY est très faible (0,01) et les coûts associés à l'usage du daratumumab (234 270 $) sont substantiels.

D'après ces scénarios exploratoires, l'association D-VMP ne serait pas une option thérapeutique efficiente comparativement à l'association Ld; la perspective adoptée a peu d'effet sur le résultat. Il est important de rappeler que les ratios estimés constituent des mesures imparfaites de l'efficience et qu'en l'absence de meilleures données cliniques, l'INESSS ne peut pas apprécier adéquatement cet

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

aspect entre ces deux associations dans le traitement des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non admissibles à une greffe de cellules souches.

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement d'une nouvelle indication reconnue au daratumumab pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non admissibles à une greffe de cellules souches autologues. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de cas incidents de myélome multiple au Québec	714, 736 et 760	704, 716 et 728
Proportion de patients qui ne sont pas candidats à la GCSA	50 %	53,2 %
Proportion de patients avec un ECOG ≤ 2	s. o.	90 %
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	350, 361 et 372	337, 343 et 348
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du D-VMP (3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	8 %, 15 % et 15 %
Principale provenance des parts de marché	Protocoles VMP et CyBorD ainsi que Ld	Protocoles VMP et CyBorD
COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)		
Coût par personne traitée par D-VMP	An 1 : 158 948 $ An2 : 88 993 $ An 3 : 88 783 $	An 1 : 148 307 $ An2 : 66 647 $ An 3 : 51 916 $
Coûts considérés	RGAM + Établissements	RAMQ + Établissements
Traitements subséquents	Inclus	Inclus

CyBorD : Cyclophosphamide/bortézomib/dexaméthasone; D-VMP : Daratumumab/bortézomib/melphalan/prednisone; GCSA : Greffe de cellules souches autologues; Ld : Lénalidomide/dexaméthasone; RGAM : Régime général d'assurance médicaments; VMP : Bortézomib/melphalan/prednisone; s. o. : Sans objet.

Selon le fabricant, le traitement de 138 patients, un impact budgétaire net sur trois ans de 17 099 227 $ est estimé sur le budget du système de santé. Les coûts des traitements subséquents ont été incorporés dans l'analyse.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. L'INESSS a modifié un ensemble de valeurs. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Proportion de patients avec un ECOG ≤ 2 : Suivant l'avis des experts consultés, l'INESSS a considéré que, parmi les patients qui ne sont pas candidats à la greffe, 90 % auraient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2. Cela diminue les coûts.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Principale provenance des parts de marché : Selon les experts consultés, les parts de marché de l'association D-VMP proviendraient des protocoles à base de bortézomib, alors que le fabricant a considéré qu'une proportion d'entre elles (jusqu'à [redacted] %) viendrait de l'association Ld. Cette modification augmente l'impact budgétaire net.
- Coût par personne traitée par D-VMP : Le fabricant a calculé le coût de traitement en fonction de la survie sans progression médiane estimée dans le modèle pharmacoéconomique. L'INESSS s'est plutôt servi de la courbe du délai jusqu'à l'arrêt du traitement du modèle pharmacoéconomique afin de calculer ce coût, ce qui réduit l'impact budgétaire net.
- Coûts considérés : Seuls les coûts remboursés par la portion publique du RGAM, soit la RAMQ, pour l'association Ld ont été considérés dans l'analyse de l'INESSS, ce qui accroît les coûts.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Darzalex[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non admissibles à une greffe de cellules souches autologues (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements[a]	2 545 349 $	7 325 614 $	11 192 888 $	21 063 851 $
Nombre de personnes	27	73	110	130[b]
IMPACT NET				
RAMQ[c]	-130 822	-453 582 $	-811 138 $	-1 395 542 $
Établissements	2 366 199 $	6 401 560 $	9 080 630 $	17 848 389 $
Total	2 235 377 $	5 947 978 $	8 269 492 $	16 452 847 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[d]			12 149 835 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[e]			20 771 403 $

D-VMP : Daratumumab/bortézomib/melphalan/prednisone; VMP : Bortézomib/melphalan/prednisone.

a L'impact brut concerne le coût du daratumumab en association avec le protocole VMP. Lorsque seul le daratumumab est considéré, l'impact brut sur 3 ans est de 20 209 522 $.

b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

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

d Les estimations sont réalisées en considérant une réduction de 20 % des parts de marché de D-VMP et une diminution du pourcentage de patients non admissibles à la greffe (50 %).

e Les estimations sont réalisées en considérant une hausse de 20 % des parts de marché de D-VMP et une augmentation du pourcentage de patients non admissibles à la greffe (56 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 17,8 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements, alors que des économies de 1,4 M$ seraient observées sur celui de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au daratumumab. Globalement, l'impact budgétaire net sur le système de santé serait de 16,5 M$ sur trois ans. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 130 patients seraient traités au cours de ces années.

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'ajout d'une indication reconnue au daratumumab, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 5,5 M$ pour le traitement de 70 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'ajout d'une indication reconnue à ce médicament. Les établissements de santé ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouvelles indications sur la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication reconnue au daratumumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 5 484 283 $

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement de première intention des patients atteints d'un myélome multiple non admissibles à une greffe	78 347 $ en coût additionnel moyen par patient	70 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures pour des soins infirmiers à domicile	72 $/heure	76 171 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	68 841 $/place	80 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 $/lit	73 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	239 $/jour	68 840 jours

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de ne pas ajouter une indication reconnue au daratumumab sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué, chez les patients non admissibles à une greffe de cellules souches.

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

Motifs de la position unanime

- Un gain de survie sans progression important a été observé et une proportion très élevée de patients obtient une réponse tumorale objective durable et profonde, par rapport au protocole VMP.
- Des données à plus long terme sont nécessaires pour évaluer l'effet de l'association D-VMP sur la survie globale des patients. Les traitements subséquemment administrés pourraient toutefois influencer les résultats.
- Plusieurs traitements sont disponibles à ce stade de la maladie. L'association D-VMP ne comble pas un besoin de santé, mais il s'agit d'une option de traitement supplémentaire.
- Comparativement au protocole VMP, le résultat de l'analyse pharmacoéconomique varie de 754 605 $/QALY gagné à un constat d'option plus coûteuse qui procure des bénéfices marginaux (ratio pouvant atteindre environ 10,5 M$/QALY gagné). Ainsi, il s'agit d'une option non efficiente.
- Comparativement à l'association Ld, l'efficience de l'association D-VMP n'a pu être évaluée

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

adéquatement, compte tenu de la faiblesse des données cliniques comparatives. Toutefois, les résultats d'analyses exploratoires portent à croire qu'elle ne serait pas une stratégie efficiente comparativement à cette option thérapeutique. Notons que cette dernière n'avait pas été jugée efficiente par l'INESSS.

- Il s'agit d'un médicament coûteux et l'ajout d'une indication reconnue engendrerait des coûts supplémentaires de 16,5 M$ pour le système de santé québécois, au cours des trois premières années.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du daratumumab en association avec le VMP pour le traitement du myélome multiple ne constituerait pas une décision responsable, juste et équitable.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Les analyses économiques du présent avis reposent sur le prix de vente garanti de la lénalidomide et ne tiennent pas compte des ententes d'inscription confidentielles. Des rabais ou ristournes sur ce médicament augmenteraient l'inefficience du daratumumab comparativement à l'association Ld.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et coll**. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med 2014;371(10):906-17.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer**: Statistiques canadiennes sur le cancer, 2017. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2017.
- **Dimopoulos MA, Mateos MV, Cavo M, et coll.** One-year update of a phase 3 randomized study of daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone (D-VMP) versus bortezomib, melphalan, and prednisone (VMP) in patients (Pts) with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): ALCYONE. Présentation orale au 60e congrès annuel de l'American Society of Hematology (ASH), 2018; 1 au 4 décembre, San Diego, USA.
- **European Medicines Agency**. CHMP extension of indication variation assessment report for daratumumab (Darzalex). EMEA/H/C/004077/II/0011. 26 Juillet 2018. Disponible à: http://www.ema.europa.eu.
- **Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et coll.** Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. Blood 2018;131(3):301-10.
- **Jiminez-Zepeda VH, Duggan P, Neri P et coll.** Bortezomib-containing regimens (BCR) for the treatment of non-transplant eligible multiple myeloma. Ann Hematol 2017;96(3):431-9.
- **Manapuram S, Hashmi H.** Treatment of multiple myeloma in elderly patients: a review of literature and practice guidelines. Cureus 2018;10(12):e3669.
- **Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et coll.** Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. N Engl J Med 2018;378(6):518-28.
- Monographie de produit de Darzalex[MC], 2019. Disponible à l'adresse : https://www.janssen.com/canada/sites/www_janssen_com_canada/files/prod_files/live/darzalex_cpmf.pdf
- **Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et coll.** Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28(suppl_4):iv52-61.
- **Pulte D, Jansen L, Castro FA, et coll.** Trends in survival of multiple myeloma patients in Germany and the United States in the first decade of the 21st century. Br J Haematol 2015;171(2):189-96.
- **Richardson PG, Zweegman S, O'Donnell EK, et coll.** Ixazomib for the treatment of multiple myeloma. Expert Opin Pharmacother 2018;19(17):1949-68.
- **Siegel RL, Miller KD, Jemal A.** Cancer statistics, 2017. CA:Cancer J Clin 2017;67(1):7-30.
- **van Agthoven M, Segeren CM, Buijt I, et coll.** A cost-utility analysis comparing intensive chemotherapy alone to intensive chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

autologous stem-cell rescue in newly diagnosed patients with stage II/III multiple myeloma; a prospective randomised phase III study. Eur J Cancer 2004;40(8):1159-69.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

ENTYVIO[MC] – Maladie de Crohn

Avis transmis à la ministre en juillet 2019

Marque de commerce : Entyvio
Dénomination commune : Vedolizumab
Fabricant : Takeda
Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse
Teneur : 300 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de modifier l'indication reconnue d'Entyvio[MC] pour le traitement de la maladie de Crohn active modérée ou grave, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement des adultes atteints de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, à moins d'intolérance importante ou de contre-indication aux corticostéroïdes. L'essai d'un immunosuppresseur doit avoir été d'au moins 8 semaines.

  Lors de la demande initiale, le médecin devra mentionner l'immunosuppresseur utilisé ainsi que la durée du traitement.

  L'autorisation initiale est donnée pour une période de 3 mois et comprend un maximum de 3 doses de 300 mg administrées aux semaines 0, 2 et 6.

  Lors de demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique. La demande sera alors autorisée à raison de 300 mg toutes les 8 semaines pour une durée maximale de 12 mois.

- pour le traitement des adultes atteints de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes, à moins d'intolérance importante ou de contre-indication aux corticostéroïdes, lorsque les immunosuppresseurs sont contre-indiqués, non tolérés ou qu'ils ont été inefficaces dans le passé lors d'un épisode similaire après un traitement combiné avec des corticostéroïdes.

  Lors de la demande initiale, le médecin devra préciser la nature de la contre-indication ou de l'intolérance ainsi que l'immunosuppresseur utilisé.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

L'autorisation initiale est donnée pour une période de 3 mois et comprend un maximum de 3 doses de 300 mg administrées aux semaines 0, 2 et 6.

Lors de demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique. La demande sera alors autorisée à raison de 300 mg toutes les 8 semaines pour une durée maximale de 12 mois.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le vedolizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie spécifiquement à l'intégrine α4β7 présente sur les lymphocytes, laquelle provoque la migration des lymphocytes vers l'intestin. Cet agent biologique a donc un effet anti-inflammatoire sélectif à l'intestin. Il est indiqué, entre autres, « pour le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Crohn active modérée à grave, qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux immunomodulateurs ou à un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα), ou qui ont présenté une réponse inadéquate, une intolérance ou une dépendance aux corticostéroïdes ». Actuellement, deux inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNFα) sont inscrits sur les listes pour le traitement de la maladie de Crohn chez l'adulte, soit l'adalimumab (Humira[MC]) et l'infliximab (Inflectra[MC], Remicade[MC], Renflexis[MC]). Entyvio[MC] est notamment inscrit pour cette maladie, toutefois, l'indication reconnue pour le paiement spécifie qu'il est remboursé seulement lorsque les anti-TNFα sont non tolérés, inefficaces ou contre-indiqués. Le fabricant demande une modification de l'indication reconnue pour le paiement afin de permettre son utilisation chez les adultes naïfs aux anti-TNFα (c'est-à-dire ceux n'ayant jamais reçu d'anti-TNFα).

BREF HISTORIQUE

Octobre 2016	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique
Avril 2017	Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – Avec conditions

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Évaluation antérieure

À sa première évaluation en octobre 2016, la valeur thérapeutique du vedolizumab n'a pas été reconnue pour le traitement de la maladie de Crohn active modérée à grave. Cette recommandation était principalement basée sur les études GEMINI II (Sandborn 2013) et GEMINI III (Sands 2014), des essais de phase III multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu, contrôlés par placebo. Les résultats étaient divergents entre les deux études pour la phase d'induction. Dans GEMINI II, le vedolizumab était supérieur au placebo pour la rémission clinique à six semaines, mais l'ampleur était modeste et il ne s'était pas démarqué du placebo pour induire une réponse clinique. Pour ce qui est de GEMINI III, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le vedolizumab et le placebo quant à la rémission clinique à six semaines chez les patients ayant déjà reçu au moins un anti-TNFα.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Des résultats exploratoires obtenus à la semaine 10 tendaient toutefois à montrer que le vedolizumab induirait une rémission clinique d'ampleur plus importante que celle observée à 6 semaines. Ainsi, une grande incertitude demeurait quant à l'efficacité réelle du vedolizumab à induire une réponse clinique et une rémission clinique. Concernant les résultats de la phase de maintien dans l'étude GEMINI II, ils sont en faveur du vedolizumab quant à la rémission clinique, la réponse clinique ainsi que la rémission sans corticostéroïde à 52 semaines. Cependant, en raison du pourcentage élevé d'abandons, une incertitude demeure quant à la portée de ces résultats.

À la seconde évaluation en avril 2017, la valeur thérapeutique du vedolizumab a été reconnue pour le traitement de la maladie de Crohn active modérée à grave, mais une grande incertitude demeurait sur son efficacité chez les patients n'ayant jamais fait l'essai d'un anti-TNFα. La recommandation était principalement basée sur trois études en contexte de vie réelle. Leurs résultats, principalement chez des patients qui avaient déjà fait l'essai d'au moins un anti-TNFα, montraient des bénéfices qui suivent la même tendance que celle observée dans l'étude GEMINI III en phase d'induction, soit une augmentation dans le temps de la proportion de patients qui présentent une réponse ou une rémission clinique. Par ailleurs, les résultats obtenus en phase de maintien dans une des études rassurent sur la capacité du vedolizumab à entraîner une rémission clinique et une guérison de la muqueuse. Ainsi, l'ensemble de la preuve évaluée indiquait que le vedolizumab, chez des patients qui ont déjà fait l'essai d'au moins un anti-TNFα, pouvait procurer des bénéfices cliniques. Toutefois, une grande incertitude demeurait sur l'efficacité du vedolizumab chez les patients n'ayant jamais fait l'essai d'un anti-TNFα.

Nouvelles données

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique du vedolizumab chez les patients naïfs aux anti-TNFα, l'étude VERSIFY (Danese 2019) et celle de Sands (2017) ont été retenues. De plus, une comparaison indirecte non publiée a été analysée.

Étude VERSIFY

Il s'agit d'une étude de phase IIIb, prospective, à devis ouvert et sans groupe comparateur. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du vedolizumab sur la rémission et la réponse endoscopique chez des patients atteints de maladie de Crohn active modérée à grave. Les patients inclus devaient avoir un score au *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) de 220 à 450 points et un score de 7 points ou plus au *Simple Endoscopic Score for Crohn Disease* (SES-CD). De plus, ils devaient avoir eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux corticostéroïdes, aux immunosuppresseurs ou aux anti-TNFα. Ils ont tous reçu du vedolizumab 300 mg par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines pendant 26 semaines. Un amendement au protocole en cours d'étude a permis aux patients qui n'avaient pas déjà complété l'étude de continuer de recevoir du vedolizumab jusqu'à la semaine 52. Le paramètre principal d'évaluation est la proportion de patients qui ont une rémission endoscopique à la semaine 26, définie par un score SES-CD de 4 points ou moins. Les principaux résultats selon l'ensemble d'analyse intégral sont les suivants.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principaux résultats de l'étude de VERSIFY (Danese 2019)

Paramètre d'évaluation	Vedolizumab 300 mg[a]		
	Population totale (IC95 %)	Analyse de sous-groupe	
		Patients naïfs aux anti-TNFα[b] (IC95 %)	Patients expérimentés aux anti-TNFα[c] (IC95 %)
SEMAINE 26	n = 101	n = 46	n = 55
Rémission endoscopique[d]	11,9 % (6,3 à 19,8)	19,6 % (9,4 à 33,9)	5,5 % (1,1 à 15,1)
Réponse endoscopique[e]	24,8 % (16,7 à 34,3)	28,3 % (16,0 à 43,5)	21,8 % (11,8 à 35,0)
Guérison complète de la muqueuse[f]	14,9 % (8,6 à 23,3)	23,9 % (12,6 à 38,8)	7,3 % (2,0 à 17,6)
Rémission clinique[g]	41,6 % (31,9 à 51,8)	52,2 % (36,9 à 67,1)	32,7 % (20,7 à 46,7)
Réponse clinique[h]	60,4 % (50,2 à 70,0)	63,0 % (47,5 à 76,8)	58,2 % (44,1 à 71,3)
SEMAINE 52[i]	n = 56	n = 32	n = 24
Rémission endoscopique[d]	17,9 % (8,9 à 30,4)	25,0 % (11,5 à 43,4)	8,3 % (1,0 à 27,0)
Réponse endoscopique[e]	53,6 % (39,7 à 67,0)	65,6 % (46,8 à 81,4)	37,5 % (18,8 à 59,4)
Guérison complète de la muqueuse[f]	17,9 % (8,9 à 30,4)	28,1 % (13,7 à 46,7)	4,2 % (0,1 à 21,1)
Rémission clinique[g]	50,0 % (36,3 à 63,7)	56,3 % (37,7 à 73,6)	41,7 % (22,1 à 63,4)
Réponse clinique[h]	58,9 % (45,0 à 71,9)	62,5 % (43,7 à 78,9)	54,2 % (32,8 à 74,4)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Vedolizumab 300 mg aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines.

b Patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNFα).

c Patients ayant fait l'usage d'au moins un anti-TNFα et ayant eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance.

d Définie par un score *Simple Endoscopic Scale for Crohn's Disease* (SES-CD) de 4 points ou moins. Le SES-CD permet d'évaluer l'activité de la maladie à l'endoscopie et le score varie de 0 à 56, 56 représentant l'atteinte la plus grave.

e Définie par une diminution d'au moins 50 % du score SES-CD par rapport à la valeur initiale.

f Définie par l'absence d'ulcération.

g Définie par un score au *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) inférieur ou égal à 150 points. Le CDAI permet d'évaluer l'intensité de la maladie et le score varie de 0 à 600, 600 représentant une atteinte plus grave.

h Définie par une diminution d'au moins 100 points au CDAI par rapport à la valeur initiale.

i Un amendement au protocole en cours d'étude a permis aux patients qui n'avaient pas déjà complété l'étude de continuer de recevoir du vedolizumab jusqu'à la semaine 52.

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

- La qualité méthodologique de cet essai est acceptable. Cependant, un amendement du protocole permettant de prolonger l'étude jusqu'à 52 semaines a été apporté après que certains patients eurent terminé l'étude. Ces derniers ne pouvaient donc pas participer aux 26 semaines supplémentaires, ce qui a pu entrainer un biais de sélection.
- Les caractéristiques des patients sont bien détaillées. À l'inclusion, ils avaient en moyenne 38 ans, environ 55 % d'entre eux avaient déjà eu un échec à au moins un anti-TNFα et 45 % avaient un score SES-CD de 15 points ou plus. Globalement, cette population est similaire à celle qui serait traitée au Québec.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion permettent de bien cibler une population atteinte de maladie de Crohn active modérée ou grave.
- L'analyse de sous-groupe selon l'usage antérieur ou non d'anti-TNFα était préplanifiée.
- L'absence de groupe comparateur est déplorée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Les paramètres d'évaluation sont appropriés et leurs définitions ont été considérées comme adéquates. Plusieurs paramètres évaluaient l'effet du traitement sur le plan endoscopique, ce qui est pertinent puisque la guérison de la muqueuse est une cible thérapeutique de plus en plus recherchée en pratique clinique.
- 77 % des patients ont observé les 26 premières semaines de traitement, ce qui est considéré comme acceptable. Cependant, seulement 46 % des patients inclus ont terminé les 52 semaines de traitement, ce qui est considéré comme très faible.

Après 26 et 52 semaines de traitement, les résultats indiquent que le vedolizumab induit une rémission et une réponse, autant endoscopique que clinique, de même qu'une guérison complète de la muqueuse chez une proportion significative de patients. Toutefois, le pourcentage de patients ayant atteint une rémission endoscopique et une guérison de la muqueuse est peu élevé; cela est représentatif de ce qui est attendu, puisqu'il s'agit de paramètres difficiles à atteindre.

Les résultats de l'analyse de sous-groupe selon l'usage antérieur ou non d'anti-TNFα indiquent que le pourcentage de patients naïfs aux anti-TNFα est numériquement plus élevé que celui des patients expérimentés, et ce, concernant tous les paramètres évalués. Le védolizumab semble donc avoir une meilleure efficacité chez les patients naïfs aux anti-TNFα. Ces résultats sont concordants avec ce qui est observé en pratique clinique, où le premier agent biologique utilisé est souvent celui qui procure le plus de bénéfice clinique au patient.

Le profil d'innocuité du vedolizumab dans cette étude est cohérent avec ce qui est observé en pratique clinique et similaire à ce qui a été rapporté dans les études évaluées antérieurement. L'innocuité du vedolizumab demeure donc acceptable.

<u>Étude de Sands</u>
Il s'agit d'une analyse *post hoc* exploratoire des données groupées des études GEMINI II et III qui inclut 516 patients naïfs aux anti-TNFα et 960 patients expérimentés. Puisque GEMINI III était une étude d'une durée de 10 semaines, seules les données de GEMINI II ont été analysées pour la phase de maintien. De plus, pour cette phase, les données des patients recevant le vedolizumab toutes les quatre semaines et ceux le recevant toutes les huit semaines ont été groupées. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principaux résultats de l'étude de Sands (2018)

Paramètre d'évaluation (Différence par rapport au placebo)	Vedolizumab 300 mg[a]		
	Population totale (IC95 %)	Analyse de sous-groupes	
		Patients naïfs aux anti-TNFα[b] (IC95 %)	Patients expérimentés aux anti-TNFα[c] (IC95 %)
INDUCTION			
Rémission clinique[d]			
Semaine 6	7,4 % (2,6 à 12,2)	12,6 % (3,7 à 21,4)	4,1 % (-1,6 à 9,8)
Semaine 10	11,0 % (5,5 à 16,5)	11,3 % (1,5 à 21,1)	11,5 % (4,5 à 18,6)
Réponse clinique[e]			
Semaine 6	11,6 % (5,1 à 18,0)	12,1 % (1,1 à 23,2)	11,4 % (3,4 à 19,4)
Semaine 10	17,1 % (10,3 à 23,8)	18,0 % (6,0 à 29,9)	17,9 % (9,5 à 26,2)
MAINTIEN (À LA SEMAINE 52)			
Rémission clinique[d]	16,1 % (7,6 à 24,6)	22,1 % (8,9 à 35,4)	14,9 % (4,7 à 25,0)
Réponse clinique[e]	14,4 % (5,3 à 23,6)	18,9 % (4,9 à 32,9)	12,8 % (1,2 à 24,4)
Rémission sans corticostéroïdes[f]	14,4 % (3,8 à 25,0)	14,4 % (-3,4 à 32,2)	20,2 % (1,0 à 38,6)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Vedolizumab 300 mg aux semaines 0,2 et 6, puis toutes les 8 semaines.

b Patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNFα).

c Patients ayant fait l'usage d'au moins un anti-TNFα et ayant eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance.

d Définie par un score au *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) inférieur ou égal à 150 points. Le CDAI permet d'évaluer l'intensité de la maladie et le score varie de 0 à 600, 600 représentant une atteinte plus grave.

e Définie par une diminution d'au moins 100 points au CDAI par rapport à la valeur initiale.

f Ce paramètre est évalué seulement chez les patients recevant des corticostéroïdes à l'entrée dans l'étude.

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

- Bien qu'il s'agisse d'une étude de faible niveau de preuve, la qualité méthodologique est acceptable.
- Pour chacune des études GEMINI, la répartition aléatoire a été effectuée selon l'usage antérieur ou non d'anti-TNFα et une analyse de sous-groupes selon ce paramètre était préplanifiée.
- Des différences sont présentes entre les caractéristiques des patients naïfs et celles des patients expérimentés aux anti-TNFα. En effet, les patients naïfs ont une durée de la maladie plus courte, ils ont eu moins recours à une chirurgie et ils ont moins de manifestations extra-intestinales que les patients expérimentés. Ces différences sont comparables à celles observées en pratique clinique; elles témoignent d'un stade précoce de la maladie.
- Les critères d'inclusion et les paramètres d'évaluation des deux études GEMINI sont similaires; le regroupement des données a donc été considéré comme adéquat.
- Les résultats concernant les paramètres de la phase d'induction sont présentés à 6 et à 10 semaines, ce qui est pertinent. De fait, le vedolizumab est connu pour avoir un lent début d'action et une évaluation de son efficacité à 10 semaines est plus représentative du délai nécessaire en pratique clinique pour obtenir une réponse ou une rémission clinique.
- À la phase de maintien, les données des patients ayant reçu du vedolizumab toutes les quatre et huit semaines ont été regroupées alors que seule la posologie toutes les huit semaines est indiquée par Santé Canada. Toutefois, puisque l'efficacité des deux doses est relativement similaire, il a été considéré que cette limite ne devrait pas avoir d'effet significatif sur les résultats.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

À la phase d'induction, toutes les différences de pourcentage de patients ayant atteint une rémission et une réponse clinique à la semaine 6 et à la semaine 10 dans le groupe vedolizumab par rapport à celui recevant le placebo sont statistiquement significatives. De plus, les pourcentages à la semaine 10 sont numériquement supérieurs à ceux de la semaine 6. Ces résultats sont concordants avec ce qui est observé dans la pratique clinique où le vedolizumab est connu pour avoir un délai d'action plus long.

Dans l'analyse de sous-groupe, autant chez les patients naïfs aux anti-TNFα que chez les patients expérimentés, la différence est statistiquement significative quant au pourcentage de patients ayant atteint une rémission et une réponse clinique à la semaine 6 et à la semaine 10 dans le groupe vedolizumab par rapport à celui recevant le placebo. Les résultats concernant ces paramètres sont numériquement équivalents ou plus élevés chez les patients naïfs aux anti-TNFα que chez les patients expérimentés.

À la phase de maintien, les différences entre le pourcentage de patients recevant le vedolizumab et celui des patients recevant le placebo sont statistiquement significatives pour ce qui est de la rémission et la réponse clinique. Les résultats concernant ces deux paramètres sont numériquement plus élevés chez les patients naïfs aux anti-TNFα que chez les patients expérimentés. Par ailleurs, le pourcentage de patients ayant une rémission sans corticostéroïdes est considéré comme faible, autant pour la population totale que pour chacun des sous-groupes. De plus, la différence par rapport au placebo n'est pas statistiquement significative chez les patients naïfs aux anti-TNFα. Ce paramètre a été évalué seulement chez les patients prenant des corticostéroïdes à l'entrée dans l'étude, donc le nombre de patients est plus faible. Cependant, ces résultats sont tout de même considérés comme décevants puisque la rémission sans corticostéroïdes est un objectif de traitement en pratique clinique.

Pour ce qui est de l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les exacerbations de la maladie de Crohn, les arthralgies et les nasopharyngites. Parmi les patients ayant reçu le vedolizumab, 6 % des patients naïfs aux anti-TNFα ont eu une infection grave comparativement à 5 % des patients expérimentés. Dans les deux sous-groupes, les effets indésirables ont conduit à l'abandon du traitement chez 11 % des patients qui recevaient le vedolizumab. Le profil d'innocuité a été considéré comme similaire entre les patients naïfs et expérimentés aux anti-TNFα.

<u>Comparaison indirecte non publiée</u>

Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité entre le vedolizumab et les autres agents biologiques utilisés pour le traitement de la maladie de Crohn. Pour ce qui est de la comparaison de l'efficacité, les données des sous-groupes de patients naïfs aux anti-TNFα provenant des études GEMINI II et III ont été comparées à celles des patients naïfs aux anti-TNFα des études T16 (Targan 1997) et ACCENT 1 (Hanauer 2002) pour la comparaison avec l'infliximab. Pour la comparaison avec l'adalimumab, elles ont été comparées à celles des études CLASSIC I (Hanauer 2006), CLASSIC II (Sandborn 2007), CHARM (Colombel 2007), GAIN (Sandborn 2007) et celles de l'étude de Watanabe (2012). Les paramètres d'efficacité comparés incluaient notamment la réponse et la rémission clinique. Pour ce qui est de la comparaison des profils d'innocuité, les données comparées incluaient des patients naïfs et expérimentés aux anti-TNFα.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

L'appréciation de l'INESSS concernant cette comparaison indirecte est la suivante :

- La stratégie de recherche des études incluses est peu détaillée; toutefois, les raisons du rejet de certaines études sont présentées.
- Certaines différences sont présentes entre les études comparées, notamment en ce qui concerne les devis et les populations étudiées.
- L'absence d'ajustement, par appariement notamment, constitue la principale limite considérant les différences entre les études des caractéristiques des patients qui peuvent influencer la réponse au traitement, telles que l'utilisation concomitante de corticostéroïdes et la durée de la maladie.
- La marge de non-infériorité n'étant pas spécifiée, la validité des conclusions demeure incertaine. De plus, cela rend difficile de déterminer si l'étude avait la puissance nécessaire pour évaluer la non-infériorité.
- Une analyse *per protocole*, jugée plus conservatrice, aurait également été préférée à l'analyse effectuée à partir des populations en intention de traiter dans ce type de devis.
- Les résultats présentent de larges intervalles de confiance, ce qui les rend incertains.

Considérant les faiblesses méthodologiques énoncées, l'INESSS estime que cette comparaison indirecte présente trop de limites pour que ses conclusions soient retenues.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

La modification de l'indication reconnue pour le paiement permettrait aux patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNFα de recevoir du vedolizumab, ce qui représenterait une alternative de traitement lorsqu'un l'usage d'un agent biologique est souhaitable. Selon les experts, le vedolizumab aurait une innocuité avantageuse par rapport à celle des anti-TNFα; il pourrait être privilégié chez certains patients qui ont des comorbidités ou qui sont plus sujets aux infections, par exemple. Cependant, ils déplorent l'absence de données comparatives entre les différents agents biologiques. Ils mentionnent également que le vedolizumab a une activité spécifique au niveau intestinal et qu'il ne permettrait donc pas de traiter certaines manifestations extra-intestinales de la maladie de Crohn, telles que la spondylarthrite ankylosante, contrairement à l'infliximab et l'adalimumab. De plus, le vedolizumab peut prendre plusieurs semaines avant d'induire une réponse ou une rémission clinique, donc il ne serait pas privilégié chez les patients naïfs aux anti-TNFα chez qui un début d'action rapide est désiré. Par ailleurs, les cliniciens mentionnent qu'en cas d'échec primaire à un anti-TNFα, le risque d'échec à un deuxième anti-TNFα est plus important. Dans ce contexte, le vedolizumab serait donc une option de traitement privilégiée plutôt que l'essai d'un deuxième anti-TNFα. En somme, les cliniciens veulent avoir la possibilité de choisir le traitement le mieux adapté à leurs patients en tenant compte de leurs caractéristiques, de leur préférence, de la gravité de leur maladie et de leurs comorbidités.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre de l'association Crohn et Colite Canada.

Les patients atteints de la maladie de Crohn peuvent avoir un besoin urgent et fréquent d'aller aux toilettes durant le stade actif de la maladie. Ceci peut nuire à leur emploi comme à leur vie sociale et

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

limiter l'activité physique. D'autres symptômes incommodants peuvent aussi être présents, tels que la diarrhée avec présence de sang, la fatigue, les douleurs abdominales et les fluctuations de poids. Certaines complications sont également possibles, comme les blocages intestinaux et les fistules. De plus, l'accès à d'autres options de traitement permettrait le recours à celles-ci avant de devoir subir une chirurgie. Par ailleurs, des patients ayant déjà reçu le vedolizumab mentionnent qu'ils n'ont pas eu d'effets indésirables et que le traitement avait globalement diminué leurs symptômes intestinaux. Enfin, le vedolizumab est le premier agent biologique ayant une activité plus spécifique sur le plan intestinal tout en ayant un bon profil d'innocuité.

Besoin de santé

Les patients atteints de maladie de Crohn active modérée ou grave peuvent être traités à l'aide de corticostéroïdes oraux ou d'immunosuppresseurs. Actuellement, on administre un anti-TNFα aux patients chez qui ces traitements n'induisent pas de réponse satisfaisante ou à ceux qui ne peuvent les recevoir. Pour ceux présentant une intolérance, une contre-indication, une perte ou une absence de réponse aux anti-TNFα, le vedolizumab peut être utilisé. Par ailleurs, lorsque l'utilisation d'un agent biologique est souhaitée, le choix de celui-ci est fait selon le délai d'action désiré, la sévérité des symptômes de la maladie, la voie d'administration de même que les comorbidités du patient et le profil d'innocuité du médicament. Considérant ces éléments, le vedolizumab pourrait être un choix à privilégier chez certains patients. Ainsi, la modification de l'indication reconnue du vedolizumab pour y inclure les patients qui n'ont jamais reçu d'agents biologiques permettrait l'accès à une option supplémentaire de traitement.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du vedolizumab est démontrée pour le traitement de la maladie de Crohn active modéré ou grave chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNFα.

Motifs de la position unanime

- Le vedolizumab semble plus efficace chez les patients naïfs aux anti-TNFα que chez les patients expérimentés pour l'atteinte d'une réponse et d'une rémission endoscopique, de même qu'une guérison de la muqueuse.
- Le vedolizumab semble au moins aussi efficace chez les patients naïfs aux anti-TNFα que chez les patients expérimentés pour l'atteinte d'une réponse et une rémission clinique lors de l'induction. Il semble supérieur chez les patients naïfs pour ce qui est du maintien de l'efficacité.
- Les données évaluées concordent avec la pratique clinique où le premier agent biologique utilisé est souvent celui qui procure le plus de bénéfice clinique au patient.
- Les données disponibles ne permettent pas de déterminer l'efficacité du vedolizumab comparativement à l'adalimumab et à l'infliximab.
- Le vedolizumab représenterait une option de traitement supplémentaire chez les patients n'ayant jamais reçu d'agent biologique pour le traitement de la maladie de Crohn active modérée ou grave. L'ajout d'une option de traitement permettrait de choisir l'agent biologique le mieux adapté à chacun des patients.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

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

Le prix de vente garanti d'un flacon contenant 300 mg de vedolizumab est de 3 290 $. Son coût annuel de traitement, à la posologie de 300 mg aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines, est de 26 320 $ la première année et de 23 030 $ la deuxième année. Son coût de traitement la première année est supérieur à celui de l'infliximab (15 776 à 23 171 $), mais compris dans l'intervalle de celui de l'adalimumab (21 427 à 35 712 $). La deuxième année, son coût se situe dans l'intervalle de celui de l'adalimumab (18 570 à 37 140 $) et de l'infliximab (13 804 à 24 157 $). Ces coûts sont calculés pour une personne dont la masse corporelle est de 70 kg.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-conséquences a été soumise par le fabricant. Elle a pour but de décrire les conséquences et les coûts du traitement au vedolizumab et de les comparer à ceux du traitement à l'adalimumab et à l'infliximab chez les patients atteints de la maladie de Crohn n'ayant jamais fait l'essai d'un anti-TNFα. Les résultats sont principalement basés sur la comparaison indirecte non publiée. Ils montrent que, du point de vue de l'efficacité, le vedolizumab serait [redacted] à l'adalimumab et à l'infliximab, tant en phase d'induction que de maintien. Du point de vue de l'innocuité, les résultats du vedolizumab seraient [redacted] ceux de l'adalimumab; toutefois, comparativement à l'infliximab, le fabricant suppose que les patients recevant le vedolizumab présenteraient [redacted] d'effets indésirables sérieux et un taux d'arrêt de traitement [redacted]. Sur le plan économique, son coût de traitement [redacted] celui de l'adalimumab, mais est [redacted] celui de l'infliximab, à l'exception de la phase d'entretien à la dose de 10 mg/kg.

Les résultats de la comparaison indirecte n'ayant pas été retenus, l'INESSS ne peut pas évaluer l'efficacité et l'innocuité du vedolizumab comparativement à celles des anti-TNFα. Il a toutefois réalisé sa propre comparaison des conséquences et des coûts, notamment à partir de l'expérience clinique liée à l'utilisation de ces différents traitements.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Résultats de l'analyse coût-conséquences comparant le vedolizumab à l'adalimumab et à l'infliximab pour le traitement des patients atteints de la maladie de Crohn et n'ayant jamais reçu un anti-TNFα (INESSS)

	Vedolizumab	Adalimumab	Infliximab
DONNÉES CLINIQUES			
Efficacité	Il n'est pas possible de statuer sur l'efficacité comparative.		
Profil d'innocuité	Bien que les cliniciens soient d'avis, d'après leur expérience, que le profil d'effets indésirables du vedolizumab serait favorable, il n'est pas possible de statuer sur l'innocuité comparative.		
AUTRES DONNÉES			
Voie d'administration	I.V.	S.C.	I.V.
DONNÉES ÉCONOMIQUES			
Coût annuel moyen de traitement[a]	23 366 $	27 920 $[b]	22 053 $[c]
Coûts indirects	L'administration par voie I.V. est souvent associée à des pertes de productivité (temps de déplacement pour l'administration du produit), pouvant atteindre une demi-journée par injection.		

Anti-TNFα : Inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha; I.V. : Intraveineuse; S.C. : Sous-cutanée.

a Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, mais excluent ceux liés à l'administration du produit.

b Le coût annuel de traitement de l'adalimumab tient compte du fait que 46 % des patients recevraient une dose par semaine en moyenne et 54 % toutes les deux semaines (selon les statistiques de facturation de la RAMQ du 1er avril 2013 au 31 mars 2018).

c Le coût annuel de traitement de l'infliximab tient compte du fait que les patients n'ayant jamais fait l'usage d'un anti-TNFα recevraient en moyenne 42 fioles par année (selon les statistiques de facturation de la RAMQ du 1er avril 2013 au 31 mars 2018).

Il ressort de cette analyse que, s'il n'est pas possible d'évaluer l'efficacité et l'innocuité entre ces traitements en fonction de données probantes, les cliniciens consultés sont d'avis que, selon leur expérience, le profil d'innocuité du vedolizumab serait plus favorable que celui des anti-TNFα. L'administration par voie intraveineuse du vedolizumab et de l'infliximab soumet les patients à certaines contraintes, notamment leur déplacement pour les recevoir. Ce n'est pas le cas de l'administration par voie sous-cutanée, comme avec l'adalimumab. Sur le plan économique, le coût annuel moyen de traitement au vedolizumab (23 366 $) est compris entre celui de l'infliximab (22 053 $) et celui de l'adalimumab (27 920 $).

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant la modification de l'indication au vedolizumab afin d'y inclure les personnes atteintes de la maladie de Crohn n'ayant jamais fait l'essai d'un anti-TNFα. Elle repose notamment sur des données de réclamations ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Approche méthodologique	Nombre d'ordonnances non standardisées (naïfs et expérimentés aux anti-TNFα)	Nombre de nouveaux patients traités par un anti-TNFα[a]
Nombre d'ordonnances (3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	s. o.
Nombre de nouveaux patients traités par un anti-TNFα (3 ans)	s. o.	547, 549 et 551
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché anticipées des traitements (3 ans)		
Vedolizumab	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	s. o.
Adalimumab	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	60 %
Infliximab	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	40 %
Parts de marché du vedolizumab (3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %[b]	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %
Provenance des parts de marché (3 ans)		
Adalimumab	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	95 %, 90 % et 90 %
Infliximab – Inflectra[MC]	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	0 %
Infliximab – Renflexis[MC]	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	5 %, 10 % et 10 %
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Correction de demi-année	s. o.	Oui
Coût d'une ordonnance[c]		
Vedolizumab	[redacted] $	s. o.
Adalimumab	[redacted] $	s. o.
Infliximab – Inflectra[MC]	[redacted] $	s. o.
Infliximab – Renflexis[MC]	[redacted] $	s. o.
Coût annuel moyen		
Vedolizumab	s. o.	23 366 $
Adalimumab	s. o.	27 920 $
Infliximab[d]	s. o.	22 053 $

Anti-TNFα : Inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha; s. o. : Sans objet.

a Ces données proviennent d'une extrapolation des statistiques de facturation de la RAMQ de 2013 à 2018, obtenues à partir d'une analyse de cohorte avec suivi des nouveaux patients ayant reçu l'adalimumab ou l'infliximab.

b Ces parts de marché s'ajouteraient à celles qui sont déjà détenues par le vedolizumab.

c Afin de simplifier le tableau, seul le coût de la première année est présenté. Toutefois, il convient de noter qu'il demeure sensiblement le même d'une année à l'autre pour chacun des produits.

d La méthode du prix le plus bas s'applique, soit ici le prix de vente garanti d'une fiole de Renflexis[MC] (493 $).

Selon le fabricant, des coûts de [redacted] $ sont estimés sur le budget de la RAMQ, pour un total de [redacted] ordonnances.

Dans l'ensemble, l'INESSS est d'avis que la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il utilise une approche différente de celle préconisée par le fabricant, qui se base notamment sur le nombre d'ordonnances non standardisées. En se fondant plutôt sur les statistiques de facturation de la RAMQ, il a estimé le nombre d'utilisateurs potentiels à partir de ceux recevant l'adalimumab ou l'infliximab dans l'indication demandée. De plus, il s'est interrogé sur un ensemble de paramètres. Ceux ayant le plus d'effet sur les résultats sont les suivants :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Provenance des parts de marché : Selon les experts consultés, elles proviendraient majoritairement de l'adalimumab plutôt que d'être proportionnelles au marché détenu par chacun des comparateurs. Cela s'explique notamment par le fait que, outre la voie d'administration, le délai d'obtention d'une réponse optimale peut influencer le choix d'un anti-TNFα. Selon l'expérience clinique, il semblerait que ce délai soit relativement similaire entre l'adalimumab et le vedolizumab. Ainsi, les raisons cliniques qui sous-tendent le choix de cet anti-TNFα seraient proches de celles du vedolizumab.
- Correction de demi-année : Par convention, l'INESSS considère qu'un nouveau patient amorçant un traitement chronique commencerait son traitement en milieu d'année.
- Coût annuel moyen de traitement : Pour les deux comparateurs, il a été calculé selon les statistiques de facturation de la RAMQ, sur la période allant de 2013 à 2018. Il en ressort que 46 % des nouveaux patients recevraient une dose augmentée d'adalimumab, à savoir une administration toutes les semaines plutôt que toutes les deux semaines; le coût annuel moyen s'établirait ainsi à 27 920 $ par patient. Pour ce qui est de l'infliximab, en considérant la méthode du prix le plus bas, il serait de 22 053 $.

Impacts budgétaires de la modification de l'indication reconnue pour le paiement à Entyvio[MC] sur la *Liste des médicaments* pour inclure le traitement des patients atteints de la maladie de Crohn et n'ayant jamais reçu d'anti-TNFα (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	289 520 $	885 010 $	1 493 660 $	2 668 190 $
Nombre de personnes	22	48	77	77[b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	-10 149 $	-65 196 $	-199 332 $	-274 677 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles[d]			-70 734 $
	Sur 3 ans, économies les plus élevées[e]			-322 318 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations tiennent compte de parts de marché provenant proportionnellement au marché détenu par chacun des comparateurs, soit 60 % pour l'adalimumab et 40 % pour l'infliximab.
e Les estimations tiennent compte d'une augmentation de 15 % du nombre de patients traités par le vedolizumab.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies d'environ 275 000 $ pourraient être générées sur le budget de la RAMQ durant les trois premières années suivant la modification d'une indication reconnue pour le paiement du vedolizumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 77 patients seraient traités au cours de ces années.

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de modifier l'indication reconnue pour le paiement du vedolizumab pour le traitement de la maladie de Crohn active modérée ou grave.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Le vedolizumab semble plus efficace chez les patients naïfs aux anti-TNFα que chez les patients expérimentés.
- Cela concorde avec la pratique clinique où le premier agent biologique utilisé est souvent celui le plus efficace.
- Les données disponibles ne permettent pas de déterminer l'efficacité du vedolizumab comparativement à l'adalimumab ou à l'infliximab.
- En pratique clinique, le choix d'un premier agent biologique est adapté en fonction du patient. Le vedolizumab représenterait une option de traitement supplémentaire chez les patients n'ayant jamais reçu d'agent biologique pour le traitement de la maladie de Crohn active modérée ou grave.
- En l'absence de données comparatives robustes, l'efficience du vedolizumab comparativement à l'adalimumab ou à l'infliximab n'a pas pu être évaluée adéquatement.
- La modification de l'indication reconnue pour le paiement du vedolizumab génèrerait des économies sur trois ans d'environ 275 000 $ sur le budget de la RAMQ.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du vedolizumab pour le traitement de la maladie de Crohn active modérée ou grave chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNFα constituerait une décision responsable, juste et équitable, si le fabricant participait à une atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Il convient de noter qu'un biosimilaire de l'adalimumab est en cours d'évaluation par Santé Canada. Un prix inférieur de ce comparateur diminuerait les économies estimées sur le budget de la RAMQ par la modification de l'indication reconnue au vedolizumab.
- L'adalimumab, l'infliximab et le vedolizumab ont fait l'objet d'un processus de négociation d'une entente d'inscription confidentielle entre le fabricant et l'Alliance pancanadienne pharmaceutique pour le traitement de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn. Par conséquent, l'INESSS n'a pas été en mesure de tenir compte de l'issue des négociations dans sa recommandation et a donc basé ses analyses sur les prix de vente garantis figurant sur la *Liste des médicaments*.
- À partir des analyses économiques, chaque réduction de 1 % du prix du vedolizumab augmente les économies budgétaires nettes de 26 682 $ sur trois ans.
- L'ustekinumab a été évalué par l'INESSS en octobre 2017 pour le traitement de la maladie de Crohn (Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception). Sa valeur thérapeutique a été reconnue peu importe l'usage antérieur d'anti-TNFα des patients; cependant, l'indication de paiement émise en 2017 propose le remboursement seulement lorsque les anti-TNFα sont non tolérés, inefficaces ou contre-indiqués, et ce, notamment en raison de considérations pharmacoéconomiques. La décision de la ministre est en sursis. Advenant son inscription, et dépendamment de son indication reconnue, il pourrait également devenir un comparateur du vedolizumab.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Colombel J, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et coll.** Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: The CHARM Trial. Gastroenterology 2007;132(1):52-65.
- **Danese S, Sandborn WJ, Colombel JF, et coll**. Endoscopic, radiologic, and histologic healing with vedolizumab in patients with active Crohn's disease. Gastroenterology 2019. Disponible à https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(19)41080-9/pdf (consulté le 5 juillet 2019).
- **Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et coll**. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet 2002;359(9317):1541-9.
- **Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et coll.** Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: The CLASSIC-I trial. Gastroenterology 2006;130(2): 323-32.
- **Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS)**, Stelara[MC]- Maladie de Crohn. Québec, Qc : INESSS, 2017. Disponible à : www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2017/Stelara_2017_10.pdf
- **Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et coll.** Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: Results of the CLASSIC II trial. Gut 2007;56(9):1232-9.
- **Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et coll.** Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: A randomized trial. Ann Intern Med 2007;146(12):829-38.
- **Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G, et coll.** Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease in patients naive to or who have failed tumor necrosis factor antagonist therapy. Inflamm Bowel Dis. 2017;23(1):97-106.
- **Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et coll.** A short-term of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumour necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. N Engl J Med 1997:337(15):1029-35.
- **Watanabe M, Hibi T, Lomax KG, et coll.** Adalimumab for the induction and maintenance of clinical remission in Japanese patients with Crohn's disease. J Crohns Colitis 2012;6(2):160-73.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

KEYTRUDA[MC] – Cancer urothélial

Avis transmis à la ministre en juillet 2019

Marque de commerce : Keytruda
Dénomination commune : Pembrolizumab
Fabricant : Merck
Formes : Poudre et solution pour perfusion intraveineuse
Teneurs : 50 mg et 25 mg/ml (4 ml)

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas ajouter d'indication reconnue à Keytruda[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

À l'intention du public

Le pembrolizumab (Keytruda[MC]) est une immunothérapie qui peut être utilisée pour traiter le cancer urothélial (cancer de la vessie ou des voies urinaires) inopérable ou métastatique chez les personnes qui ne peuvent recevoir une chimiothérapie comprenant un médicament nommé cisplatine. Actuellement, il n'existe aucun traitement pour guérir ce cancer à ce stade de la maladie. Le traitement standard est une chimiothérapie comprenant du cisplatine et de la gemcitabine. Chez les patients ne pouvant recevoir le traitement standard, une chimiothérapie comprenant le carboplatine et la gemcitabine est privilégiée ou, dans certains cas, une chimiothérapie comprenant un seul médicament leur est proposée. Toutefois, peu de patients répondent à ce dernier traitement, la durée de la réponse est courte et la toxicité n'est pas négligeable. Dans cette situation, plusieurs patients reçoivent les « meilleurs soins de soutien ». Cette option vise à soulager les symptômes sans traiter la maladie elle-même.

L'évaluation du pembrolizumab chez les patients présentant un cancer urothélial ne pouvant pas recevoir certaines chimiothérapies repose sur une étude de faible qualité. Il s'agit d'une étude qui ne compare pas l'efficacité et l'innocuité de ce médicament à celles d'autres chimiothérapies ni aux meilleurs soins de soutien. L'INESSS juge que les données évaluées sont insuffisantes pour démontrer les bienfaits de ce traitement et pour répondre au besoin de santé non comblé.

Ainsi, puisque la valeur thérapeutique du pembrolizumab n'est pas reconnue, les quatre autres aspects prévus par la loi (justesse du prix, rapport entre le coût et l'efficacité du traitement, conséquences de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et des services sociaux, ainsi que l'opportunité de l'ajout d'une indication pour ce médicament sur la liste au regard de l'objet du régime général) n'ont pas été évalués.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé et sélectif, conçu pour bloquer l'interaction entre le récepteur de mort cellulaire programmé 1 (PD-1) et ses ligands (PD-L1 et 2) produits par les cellules tumorales et présentatrices de l'antigène. La liaison des ligands au récepteur PD-1, situé à la surface des lymphocytes T, limite l'activité et la surveillance immunologique de ces derniers dans les tissus périphériques, ainsi que la production de cytokines. En inhibant cette liaison, le pembrolizumab permet l'activation des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral et réactive la réponse immunitaire antitumorale.

Le pembrolizumab est administré par voie intraveineuse et est notamment indiqué pour le traitement, en monothérapie, des adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique :

- qui ne sont pas candidats à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment le PD-L1 (score combiné positif [SCP] ≥ 10) tel que déterminé par un test validé, ou
- qui ne sont candidats à aucune chimiothérapie à base de platine, et ce, peu importe l'expression du PD-L1.

Il s'agit de la première évaluation de Keytruda[MC] par l'INESSS pour cette indication, laquelle a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer urothélial est une maladie relativement fréquente et grave. Il atteint jusqu'à quatre fois plus souvent l'homme que la femme et se présente à un âge avancé (Miller 2016, Miyasaki 2017). Environ 90 à 95 % de ces cancers sont des carcinomes urothéliaux. La grande majorité de ceux-ci prennent naissance dans la vessie (90 %). Cependant, ils peuvent aussi se développer au niveau du bassinet du rein (8 %) ou des uretères ou de l'urètre (2 %) (Spiess 2017). Au Québec, en 2017, environ 2 990 nouveaux cas de cancer de la vessie ont été diagnostiqués et les décès des suites de cette maladie sont estimés à 600 (Société canadienne du cancer 2017).

Le stade de la maladie et l'état de santé global du patient sont des facteurs déterminants dans le choix du traitement. La majorité des carcinomes urothéliaux sont diagnostiqués à un stade relativement précoce, sont non invasifs sur le plan musculaire (70 %) et sont efficacement traités par une chirurgie transurétrale, accompagnée ou non d'un traitement adjuvant intravésical. Une récidive survient toutefois chez 60 à 70 % des patients et, chez 10 à 30 % d'entre eux, la maladie évoluera vers un stade

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

localement avancé avec une atteinte musculaire (Aldousari 2010, Yu 2017). Environ 10 % des patients présentent d'emblée une maladie avancée ou métastatique; le taux de survie à 5 ans est alors de 35 % et de 5 %, respectivement (Chism 2017).

Le traitement de première intention privilégié de la maladie localement avancée non résécable ou métastatique est le protocole de chimiothérapie cisplatine/gemcitabine puisque ce traitement a démontré un bon taux de réponse et une amélioration de la survie globale. Toutefois, environ 50 à 60 % des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ne sont pas candidats à ce traitement, en raison d'une insuffisance rénale ou cardiaque, d'un mauvais statut de performance, d'un déficit auditif ou de neuropathies. Dans ce cas, le traitement recommandé est le protocole de chimiothérapie carboplatine/gemcitabine. Cependant, le taux de réponse et la durée de celle-ci sont moindres comparativement à une chimiothérapie comprenant le cisplatine. Selon les experts, environ le tiers des patients ne peuvent tolérer une chimiothérapie à base d'un sel de platine (cisplatine ou carboplatine). Une monochimiothérapie, plus fréquemment la gemcitabine, est alors une option. Toutefois, le taux de réponse est faible, la durée de l'effet est courte et les effets indésirables demeurent non négligeables. Ainsi, une proportion appréciable de patients reçoit les meilleurs soins de soutien. Mentionnons que l'INESSS a reconnu la valeur thérapeutique de Keytruda[MC] pour le carcinome urothélial localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base d'un sel de platine. Une recommandation de refus d'ajout d'une indication reconnue pour l'ensemble des aspects à la loi a été transmise et la décision de la ministre est en sursis (INESSS 2018).

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude KEYNOTE-052 (Balar 2017), complétée par deux mises à jour sous forme d'affiche (Vuky 2018) et d'abrégé (O'Donnell 2019) et de résultats non publiés soumis par le fabricant, est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une comparaison indirecte non publiée a aussi été évaluée.

L'étude KEYNOTE-052 est un essai de phase II, multicentrique, sans insu et sans comparateur qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab en première intention de traitement chez 374 adultes ayant un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique qui ne sont pas candidats à une chimiothérapie à base de cisplatine. Les patients étaient inclus sans égard au statut PD-L1. Les critères d'inadmissibilité au cisplatine sont les suivants : un indice de performance selon l'ECOG de 2, une clairance à la créatinine ≥ 30 et < 60 ml/min (les sujets ayant une clairance à la créatinine < 30 ml/min étant exclus de l'étude), une perte auditive de grade 2 ou plus, des neuropathies périphériques de grade 2 ou plus ou une insuffisance cardiaque de classe III selon la *New York Heart Association*. Les patients inclus dans l'étude devaient avoir un indice de performance selon l'ECOG de 0 à 2. Ceux ayant reçu une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante étaient admissibles si celle-ci avait été reçue plus de 12 mois avant l'inclusion dans l'étude.

Le pembrolizumab était administré à une posologie de 200 mg par voie intraveineuse tous les 21 jours, jusqu'à une progression, une toxicité inacceptable, une décision du médecin ou du patient, une réponse complète lorsque le traitement était administré minimalement pendant 24 semaines ou un maximum de 24 mois. Le traitement pouvait être poursuivi au-delà de la progression si l'investigateur le jugeait

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

approprié. En présence d'une récidive survenant après l'obtention d'une réponse complète, le retraitement était possible pendant une durée maximale de 12 mois pour cet épisode de traitement.

Cette étude a été menée en deux parties. La première, appelée *training set*, a inclus les 100 premiers patients recrutés et a servi à déterminer la borne inférieure du score combiné positif représentant l'expression forte du PD-L1 qui est établie à au moins 10 %. La deuxième partie, appelée *validation set*, a inclus tous les autres patients ayant reçu au moins une dose du médicament (n = 270) et a été utilisée pour valider cette borne.

Le paramètre d'évaluation principal est la réponse tumorale objective (RTO) évaluée selon les critères RECIST v1.1 (Eisenhauer 2009) par un comité indépendant. Initialement, seuls les patients exprimant le PD-L1 étaient inclus pour l'évaluation de ce paramètre. Cependant, il a été amendé en cours d'étude pour inclure l'ensemble de la population. Le plan d'analyse statistique n'a pas été ajusté à la suite de cet amendement. Les principaux résultats obtenus chez la population en intention de traiter modifiée après un suivi médian de cinq mois sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux paramètres d'efficacité de l'étude KEYNOTE-052 (Balar 2017)

Paramètre d'efficacité	Pembrolizumab (n = 370)	
	Pourcentage de patients ou durée	IC95 %
Réponse tumorale objective[a]	24 %	20 à 29
Réponse complète	5 %	3 à 7
Réponse partielle	19 %	16 à 24
Contrôle de la maladie[b]	47 %	42 à 52
Durée médiane de réponse[c]	non atteinte	9 mois à non atteinte

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation RECIST v1.1 (Eisenhauer 2009).

b Pourcentage de patients ayant une réponse complète, partielle ou une maladie stable déterminée selon les critères d'évaluation RECIST v1.1 (Eisenhauer).

c n = 89.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la méthodologie de l'étude sont les suivants :

- Il s'agit d'une étude de faible niveau de preuve : étude de phase II, sans insu et sans comparateur. Elle comporte des faiblesses méthodologiques et les risques de biais, notamment de sélection et d'information, sont élevés, ce qui limite la portée des résultats.
- Les résultats de cette étude s'appliquent à une population qui est plus large que celle ciblée par l'indication de Santé Canda. L'indication demandée concerne deux sous-groupes de patients identifiés *post hoc*.
- Une étude comparative est réalisable pour chacun des deux sous-groupes ciblés par l'évaluation selon les experts.
- Cette étude est à devis ouvert, ce qui constitue une limite. Il y a donc un risque de biais de détection en l'absence d'une évaluation à l'aveugle des paramètres subjectifs, soit la réponse, l'innocuité et la qualité de vie. Toutefois, la réponse a été évaluée par un comité indépendant, ce qui permet d'uniformiser l'évaluation de l'issue principale et d'en atténuer le biais de détection.
- Le paramètre d'évaluation principal, la RTO évaluée par un comité indépendant et selon des critères reconnus bien que non spécifiques à l'immunothérapie (Eisenhauer 2009), est adéquat

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

dans le contexte d'une étude de phase II. Cependant, la survie globale serait un meilleur paramètre d'évaluation. D'ailleurs, une amélioration de la survie globale en comparaison d'une chimiothérapie a été démontrée en deuxième intention du cancer urothélial dans l'étude KEYNOTE-045 (Bellmunt 2017).

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien circonscrits. La définition d'inadmissibilité au cisplatine est adéquate, bien que l'évaluation de la fonction rénale soit sujette à interprétation.
- Les caractéristiques de base sont suffisamment détaillées. Les patients sont d'un âge médian de 74 ans, 77 % sont des hommes, 42 % ont un ECOG de 2, 10 % ont reçu une chimiothérapie à base d'un sel de platine à l'occasion d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant et 85 % ont des métastases viscérales au moment de l'inclusion dans l'étude. Ces caractéristiques témoignent d'une population à pronostic défavorable et elle est globalement représentative de la population qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie. La population admissible au pembrolizumab pourrait néanmoins être plus importante que celle admissible à la chimiothérapie, ce qui s'explique par le profil de toxicité favorable du pembrolizumab.
- Le plan statistique est peu robuste et les hypothèses ont été conçues pour évaluer l'effet dans la population de patients exprimant le PD-L1. Ceux-ci n'ont pas été amendés lors de la modification du paramètre d'évaluation principal en cours d'étude.
- Le suivi médian de cinq mois est court pour évaluer la réponse, la survie sans progression et la survie globale, ce qui limite la portée des résultats.

Les résultats de l'étude indiquent que le pembrolizumab entraîne une RTO chez 24 % (n = 89) des sujets. Majoritairement, les réponses obtenues sont partielles. L'effet semble plus important dans la population exprimant plus fortement le PD-L1. En effet, une plus forte expression du PD-L1 procure un taux de RTO de 39 % pour le PD-L1 ≥ 10 %, de 20 % pour le PD-L1 ≥ 1 % à < 10 % et de 11 % pour le PD-L1 < 1 % dans la population identifiée *validation set*. Ces résultats sont exploratoires et sont empreints d'incertitude en raison du faible nombre de patients dans chacun des groupes. L'absence de comparateur pour démontrer l'effet du pembrolizumab par rapport aux traitements actuels sur les paramètres évalués constitue une limite importante.

Des effets indésirables sont survenus chez 62 % des patients, dont 16 % de grade 3 ou plus. Les principaux de grade 3 ou plus sont la fatigue, l'augmentation de la phosphatase alcaline, la colite et la faiblesse musculaire. Il y a eu un décès suivant les complications d'une myosite considérée comme liée au pembrolizumab. Les abandons de traitement en raison d'un effet indésirable sont de 5 %, ce qui semble un peu plus fréquent que ce qui a été observé dans les études portant sur d'autres sites tumoraux. Cela peut s'expliquer par la proportion plus importante de patients âgés ou présentant un moins bon indice fonctionnel dans la présente étude. Les experts considèrent que le pembrolizumab est mieux toléré que les chimiothérapies offertes à ce stade de la maladie. Ainsi, certains patients recevant les meilleurs soins de soutien actuellement pourraient recevoir le pembrolizumab en raison d'un profil d'innocuité plus favorable.

Deux mises à jour des données (Vuky, O'Donnell) sont disponibles et leurs résultats montrent que l'effet se maintient. En effet, ceux de la plus récente montrent que 28,6 % des patients ont obtenu une RTO, dont 8,9 % une réponse complète et 19,7 % une réponse partielle. La médiane de survie sans progression est atteinte après un suivi médian de 11,4 mois; celle-ci est de 2,2 mois (IC95 % 2,1 à 3,4). De plus, la médiane observée pour la survie globale est de 11,3 mois (IC95 % 9,7 à 13,1). En l'absence de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

comparaison, aucune conclusion ne peut être tirée sur ces résultats. Comme traitement subséquent, [redacted] % des patients ont reçu du cisplatine, ce qui est non conforme à la population étudiée et peut biaiser le résultat de survie globale. Les résultats d'innocuité sont concordants avec ceux observés dans l'analyse primaire.

La qualité de vie a été évaluée au moyen du questionnaire d'auto-évaluation de l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items* (EORTC QLQ-C30) et de *EuroQoL Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire* (EQ-5D), qui sont reconnus et validés. Les patients remplissaient chaque questionnaire lors des visites médicales aux semaines 3, 6, 9 puis toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 57. Le taux de réponse aux QLQ-C30 et EQ-5D est jugé élevé, soit [redacted] % dans les 9 premières semaines et [redacted] % la première année. Cependant, le devis ouvert et la nature non comparative de l'étude sont des limites majeures à l'interprétation des résultats.

Analyse des données des sous-groupes ciblés dans l'indication demandée

L'indication octroyée par Santé Canada porte sur deux sous-populations. Ces deux sous-groupes ont été déterminés à la suite de l'obtention des résultats préliminaires de deux études cliniques (KEYNOTE-361 et IMVigor130) montrant que la survie globale est plus courte avec le pembrolizumab ou l'atézolizumab, en monothérapie, qu'avec une chimiothérapie à base d'un sel de platine, chez les patients exprimant faiblement le PD-L1 (communiqué de presse de la *Food and Drug Administration*).

Les résultats concernant ces sous-groupes proviennent d'une analyse *post hoc* de KEYNOTE-052, et, par conséquent, sont considérés exploratoires. Le nombre de sujets inclus dans chacun de ces sous-groupes est restreint. Les résultats d'efficacité, après un suivi médian de 11,5 mois, ne sont pas publiés et ceux concernant l'innocuité ne sont pas disponibles. De plus, les traitements subséquents reçus dans chacun des sous-groupes ne sont pas documentés. L'indication évaluée comprend les deux sous-populations suivantes :

1. *Sujets inadmissibles au cisplatine, mais admissibles au carboplatine et dont la maladie exprime fortement le PD-L1 (≥ 10 %) (n = 64) :*

Une étude de phase III ayant pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab avec ou sans chimiothérapie à base d'un sel de platine à celles d'une chimiothérapie est en cours de réalisation (KEYNOTE-361). Les résultats de cette étude de meilleur niveau de preuve sont attendus prochainement. Par ailleurs, l'évaluation du PD-L1 a été faite par immunohistochimie selon la méthode actuellement utilisée au Québec pour les autres sites tumoraux. Dans ce sous-groupe, la RTO est de 50,0 %, soit 25,0 % de réponse complète et 25,0 % de réponse partielle. La survie sans progression est de 48,34 % à 6 mois et de 40,16 % à 12 mois. La survie globale est de 79,69 % à 6 mois et 67,19 % à 12 mois. La RTO semble supérieure à celle attendue avec un traitement de carboplatine/gemcitabine sans considérer le niveau d'expression du PD-L1.

2. *Sujets inadmissibles à un sel de platine (n = 145) :*

La définition d'inadmissibilité au carboplatine a été définie *post hoc* et n'est pas publiée. Elle consiste en un ECOG de 2 et la présence d'au moins l'une des caractéristiques suivantes : métastases viscérales, un âge ≥ 80 ans ou une dysfonction rénale (taux de filtration glomérulaire < 60 ml/min). Les experts considèrent qu'elle ne reflète pas la pratique clinique au Québec. De plus, une étude comparative avec une monochimiothérapie au choix de l'investigateur ou les meilleurs soins de soutien aurait été

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

réalisable. Dans ce sous-groupe, la RTO est de 26,2 %, soit 4,8 % de réponse complète et 21,4 % de réponse partielle. La survie sans progression est de 31,72 % à 6 mois et de 18,69 % à 12 mois. La survie globale est de 56,96 % à 6 mois et 38,68 % à 12 mois. L'ampleur de l'effet sur la RTO est similaire à ce qui est observé dans la population totale de l'étude, ce qui est jugé rassurant par les experts. Dans ce sous-groupe, [redacted] sujets avaient un PD-L1 [redacted]; la RTO observée chez ces patients est de [redacted] % et la survie globale médiane de [redacted] mois.

Comparaison indirecte

En l'absence de données comparatives directes, le fabricant a soumis une comparaison indirecte non publiée qui a pour but de comparer l'efficacité du pembrolizumab à celle du protocole de chimiothérapie carboplatine/gemcitabine ou à celle de la gemcitabine, chez les patients admissibles ou non à un sel de platine, respectivement. Pour ces derniers, une comparaison avec les meilleurs soins de soutien aurait également été souhaitable puisqu'ils constituent une option de traitement fréquemment utilisée, mais n'a pu être réalisée en raison de l'insuffisance des données disponibles.

Un modèle prédictif basé sur les facteurs pronostics a été conçu; les résultats générés par l'étude KEYNOTE-052 ont par la suite été intégrés dans une méta-analyse en réseau. Les paramètres évalués sont la survie sans progression et la survie globale. Les études évaluant les chimiothérapies sont hétérogènes en ce qui concerne les populations incluses, le devis, les durées de suivi et les doses administrées. Certaines d'entre elles incluent un petit nombre de patients. De plus, certaines n'ont pas de comparateur commun; il est possible que l'effet observé ne soit pas la conséquence exclusive de l'efficacité du traitement. Des biais peuvent être introduits par la présence de variables confondantes dont l'effet sur les points d'aboutissement évalués reste inconnu. Par ailleurs, aucune étude portant sur l'efficacité des chimiothérapies ne présente de résultats d'efficacité en fonction du niveau d'expression du PD-L1 comparativement à celles portant sur le pembrolizumab. Toutes ces limites méthodologiques engendrent beaucoup d'incertitude. En conséquence, les résultats de cette comparaison ne peuvent être retenus.

Perspective du clinicien

Au cours de l'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés proviennent des cliniciens qu'il a consultés.

Les cliniciens expriment des difficultés à apprécier l'effet différentiel du pembrolizumab par rapport aux options de traitement disponibles, en raison de l'absence de comparaison dans l'étude KEYNOTE-052. Ils considèrent que le besoin de santé non comblé diffère selon les sous-groupes de patients visés par l'indication. Pour les patients inadmissibles au cisplatine et admissibles au carboplatine et dont la maladie exprime fortement le PD-L1, les cliniciens privilégieraient son usage en deuxième intention de traitement, car les résultats d'une étude d'un bon niveau de preuve ont démontré un gain de survie globale. Pour les patients inadmissibles à un sel de platine, les cliniciens considèrent que le niveau de preuve des options thérapeutiques disponibles s'apparente à celui de l'étude KEYNOTE-052 et que le taux de réponse obtenu avec le pembrolizumab est cliniquement de satisfaisant à important. Toutefois, la population inadmissible à recevoir un sel de platine est difficile à circonscrire et la définition d'inadmissibilité au carboplatine utilisée dans l'étude KEYNOTE-052 ne reflète pas la pratique clinique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

L'analyse du niveau d'expression du PD-L1 n'est actuellement pas réalisée chez les patients atteints d'un cancer urothélial. Le test serait effectué seulement si l'indication reconnue l'exige. Ainsi, il ne serait pas effectué pour l'ensemble des patients ayant un diagnostic de cancer urothélial localement avancé ou métastatique. Comme pour les autres indications, le test devrait être obtenu rapidement afin de ne pas retarder le début du traitement.

Perspective du patient
Durant l'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre de l'Association Cancer de la vessie Canada qui rapporte les résultats d'un sondage mené auprès de certains membres patients canadiens et d'autres pays.

Cette lettre fait mention que les traitements offerts en première intention sont généralement des chimiothérapies contenant un sel de platine. Les répondants au sondage expriment en priorité l'importance de rendre disponibles des traitements qui contrôleront la maladie, prolongeront la vie et maintiendront une bonne qualité de vie. Certains patients avaient déjà reçu le pembrolizumab pour le traitement du cancer urothélial en deuxième intention; ils ont pu comparer l'effet de ce médicament au traitement antérieur reçu. Selon leur perception, les effets indésirables du pembrolizumab ont plus souvent un impact négligeable à faible sur leur qualité de vie en comparaison des autres traitements reçus. De plus, ils mentionnent la courte durée de perfusion et la fréquence d'administration peu contraignante du pembrolizumab.

Besoin de santé
Le cancer urothélial localement avancé ou métastatique touche habituellement des patients âgés ayant plusieurs comorbidités, ce qui constitue un enjeu limitant le choix du traitement. Les patients qui ne peuvent tolérer le cisplatine se voient offrir en première intention une chimiothérapie à base de carboplatine (carboplatine/gemcitabine) s'ils y sont admissibles ou une monochimiothérapie (généralement la gemcitabine), s'ils ne le sont pas. Un besoin de santé existe dans ces populations fragiles pour améliorer le taux de RTO, la survie globale et le profil d'innocuité des traitements.

Les patients inadmissibles au cisplatine et admissibles au carboplatine représentent environ le tiers des patients atteints d'un cancer urothélial localement avancé ou métastatique. Un traitement à base de carboplatine leur est accessible. Il existe un besoin de thérapies plus efficaces et moins toxiques. Une étude de meilleur niveau de preuve (KEYNOTE-361), comparant le pembrolizumab aux chimiothérapies à base d'un sel de platine pour le traitement de première intention du carcinome urothélial, est en cours. Dans ce cas, le pembrolizumab représente une option supplémentaire de traitement.

Les patients inadmissibles à un sel de platine peuvent recevoir des chimiothérapies dont l'efficacité est faible et le rapport des risques et des bénéfices est défavorable. Le besoin de santé non comblé cerné est donc considéré comme important. De surcroît, certains patients ne peuvent recevoir de chimiothérapie et reçoivent les meilleurs soins de soutien. Le pembrolizumab, mieux toléré, pourrait être offert à certains d'entre eux et devenir une nouvelle option de traitement.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Population de patients inadmissibles au cisplatine, mais admissibles au carboplatine
Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de Keytruda[MC] n'est pas démontrée pour le traitement de première intention du carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique des patients inadmissibles au cisplatine, mais admissibles au carboplatine et dont la maladie exprime fortement le PD-L1 (≥ 10 %).

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

Motifs de la position unanime

- Les données proviennent d'une étude de faible niveau de preuve et qui présente des limites méthodologiques significatives. L'absence de traitement comparateur ne permet pas d'apprécier le réel bénéfice du traitement. Une étude comparative est réalisable et en cours.
- L'évaluation de l'efficacité du pembrolizumab dans le sous-groupe de patients d'intérêt repose sur les données de nature exploratoire.
- La valeur thérapeutique du pembrolizumab en traitement de deuxième intention a été reconnue par l'INESSS, car un gain de survie globale avait été démontré dans une étude présentant un meilleur niveau de preuve. La place du pembrolizumab devrait être favorisée à cette intention de traitement.
- Le pembrolizumab est peu toxique et possiblement mieux toléré que le protocole de chimiothérapie carboplatine/gemcitabine. Cependant, des ajustements de doses à cette chimiothérapie sont possibles pour limiter la toxicité et en diminuer l'impact sur la qualité de vie.
- Bien qu'un besoin de santé existe pour ces patients, les données analysées ne permettent pas de reconnaître que le pembrolizumab satisfait un besoin de santé non comblé actuellement par le traitement disponible.

Population de patients inadmissibles à un sel de platine
Les membres du CSEMI-CEPO, qui se sont prévalus de leur droit de vote, sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de Keytruda[MC] n'est pas démontrée pour le traitement de première intention du carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique des patients inadmissibles à un sel de platine.

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

Motifs de la position majoritaire

- Les données proviennent d'une étude de faible niveau de preuve et qui présente des limites méthodologiques importantes. De plus, l'évaluation repose sur des données de sous-groupe qui sont exploratoires. Certaines informations telles que les traitements subséquents reçus pour les patients de ce sous-groupe et la réponse tumorale objective en

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

fonction du niveau d'expression du PD-L1 sont incomplètes. Toutes ces d'incertitudes font que la preuve est insuffisante pour en démontrer les bénéfices cliniques.

- Cette maladie n'est pas considérée comme rare; une étude comparative est souhaitable dans cette situation.
- La population incluse dans ce sous-groupe n'est pas réellement représentative d'une population inadmissible à un sel de platine, comme le démontrent les traitements subséquents reçus et certains critères d'inclusion des sujets. De plus, il est difficile de bien la circonscrire en pratique clinique.
- Bien qu'un besoin de santé existe, les données analysées ne permettent pas de reconnaître que le pembrolizumab satisfait le besoin de santé non comblé actuellement par les options disponibles.

Motifs de la position minoritaire

- Une comparaison avec les meilleurs soins de soutien serait difficilement réalisable. Des données de meilleure qualité ne sont pas attendues dans ce sous-groupe et le niveau de preuve des données évaluées est comparable à celui des monochimiothérapies.
- L'évaluation de la réponse selon un comité indépendant est rassurante.
- Le taux de réponse tumorale objective obtenu témoigne d'une plausibilité biologique permettant de croire à une certaine efficacité pour ralentir la progression de la maladie.
- Le pembrolizumab est généralement bien toléré. Son profil d'innocuité est nettement favorable par rapport à celui des chimiothérapies standards.
- Il existe un grand besoin de santé de rendre disponible un traitement actif pour les patients recevant actuellement les meilleurs soins de soutien.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Aldousari S**, **Kassouf W.** Update on the management of non-muscle invasive bladder cancer. Can Urol Assoc J 2010;4(1):56-64.
- **Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et coll.** First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicenter, single-arm, phase 2 study. The Lancet Oncology 2017;18(11):1483-92.
- **Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et coll.** Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2017;376(11):1015-26.
- **Chism DD**. Urothelial carcinoma of the bladder and the rise of immunotherapy. J Natl Compr Canc Netw 2017;15(10):1277-84.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2017. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2017.
- **De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et coll.** Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol 2012;30(2):191-9.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-47.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Keytruda[MC] – Cancer urothélial. Québec. QC : INESSS; 2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Avril_2018/Keytruda_2018_03.pdf
- **Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et coll.** Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016;66(4):271-89.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Miyazaki J, Nishiyama H**. Epidemiology of urothelial carcinoma. Int J Urol 2017;24(10):730-34.
- **O'Donnell PH, Balar AV, Vuky J, et coll**. KEYNOTE-052: Phase 2 study evaluating first-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC) – updated response and survival results. Affiche présentée au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology 2019; 30 mai au 4 juin 2019, Chicago, Illinois, États-Unis.
- **Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, et coll.** Bladder cancer, version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2017;15(10):1240-67.
- **Vuky A, Balar V, Castellano D, et coll.** Updated efficacy and safety of KEYNOTE-052: A single-arm phase 2 study investigating first-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer. American society of clinical oncology (ASCO), June 1-5, 2018.
- **Yu SS, Dorff TB, Ballas LK, et coll.** Immunotherapy in urothelial cancer, part 1: T-cell checkpoint inhibition in advanced or metastatic disease. Clin Adv Hematol Oncol 2017;15(6):466-77.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

RENVELA[MC] – Hyperphosphatémie due à l'insuffisance rénale

Avis transmis à la ministre en juillet 2019

Marque de commerce : Renvela
Dénomination commune : Sévélamer (carbonate de)
Fabricant : SanofiAven
Forme : Poudre orale
Teneurs : 0,8 g et 2,4 g

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire la poudre pour suspension orale de Renvela[MC] sur les listes des médicaments, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception

Indication reconnue pour le paiement

- comme chélateur du phosphore chez les personnes en insuffisance rénale grave lorsqu'un sel de calcium est contre-indiqué, non toléré ou ne permet pas un contrôle optimal de l'hyperphosphorémie.

  Il est à noter que le sévélamer ne sera pas autorisé de façon concomitante avec le lanthane hydraté.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le carbonate de sévélamer est un polymère utilisé comme chélateur du phosphate. Il est indiqué « pour la maîtrise de l'hyperphosphatémie chez les adultes et les enfants (âgés de 6 ans ou plus ayant une surface corporelle minimale de 0,75 m^2) dialysés souffrant d'insuffisance rénale terminale (IRT) ». Sous forme de comprimé, le carbonate de sévélamer (Renvela[MC] et Accel-Sevelamer[MC]) est inscrit sur les listes dans la section des médicaments d'exception, de même que d'autres chélateurs de phosphate tels que le chlorhydrate de sévélamer (Renagel[MC]) et le lanthane hydraté (Fosrenol[MC]). Il s'agit de la première évaluation de Renvela[MC] sous forme de poudre pour suspension orale.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de Renvela[MC] a déjà été reconnue par l'INESSS pour le contrôle de l'hyperphosphatémie en cas d'insuffisance rénale chronique. La recommandation était notamment basée sur l'étude de Delmez (2007). Il s'agit d'un essai à répartition aléatoire, à double insu et en chassé-

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

croisé qui montre que la phosphatémie moyenne s'est maintenue de façon équivalente chez les sujets recevant des doses identiques de Renvela[MC] et de Renagel[MC].

La présente évaluation a pour objectif d'apprécier la valeur thérapeutique de la poudre pour suspension orale de Renvela[MC], aux teneurs de 0,8 et 2,4 g par sachet. Pour ce faire, les études de Fan (2009) et de Fathallah-Shaykh (2017) ont été retenues. À noter que le carbonate de sévélamer agit localement sans être absorbé et qu'il n'est donc pas possible de réaliser une étude conventionnelle de bioéquivalence comparant la biodisponibilité de la poudre pour suspension orale de Renvela[MC] à celle des comprimés.

Étude de Fan

Il s'agit d'un essai en chassé-croisé, à répartition aléatoire et à devis ouvert d'une durée de 12 semaines. Il a pour but d'évaluer l'équivalence entre la poudre de Renvela[MC] et les comprimés de Renagel[MC] notamment sur l'efficacité à contrôler la phosphatémie chez 31 adultes hémodialysés. Après une période d'élimination de 2 semaines, les patients dont la phosphatémie était de 1,76 mmol/l ou plus ont été inclus dans l'étude. Ils ont d'abord participé à une phase de préinclusion durant laquelle ils ont tous reçu des comprimés de Renagel[MC] pendant quatre semaines. Par la suite, ils ont été répartis pour recevoir de la poudre pour suspension orale de Renvela[MC] ou des comprimés de Renagel[MC] trois fois par jour aux repas, et ce, pendant quatre semaines pour chaque traitement à l'étude. Les paramètres évalués comprennent notamment la variation de la phosphatémie. Les principaux résultats sont les suivants :

- La phosphatémie moyenne avec la poudre pour suspension orale de Renvela[MC] est de 1,6 mmol/l et elle est de 1,7 mmol/l avec les comprimés de Renagel[MC].
- Le ratio des moyennes géométriques de Renvela[MC] sur Renagel[MC] est de 0,95 (IC90 % : 0,87 à 1,03).

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

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable. Elle est toutefois à devis ouvert et le nombre de patients inclus est relativement faible.
- La répartition aléatoire est adéquate et la population est généralement comparable entre les groupes. Les caractéristiques de base des sujets sont suffisamment détaillées. Ils avaient un âge moyen de 53 ans, 68 % étaient des hommes et ils étaient dialysés depuis 7 ans en moyenne.
- La comparaison de la phosphatémie moyenne entre les deux groupes représente un paramètre d'évaluation pertinent.
- Le comparateur utilisé est adéquat puisqu'il contient le même principe actif, soit le sévélamer, et il est une option de traitement fréquemment prescrite au Québec chez les patients qui présentent une hyperphosphatémie. Cependant, une comparaison avec Renvela[MC] sous forme de comprimés aurait été plus appropriée.
- Environ 77 % des patients ont suivi l'étude jusqu'à la fin, ce qui est considéré comme acceptable.

Les résultats de l'analyse sur la population *per protocole* montrent que l'effet de la poudre orale de Renvela[MC] sur la phosphatémie est équivalent à celui des comprimés de Renagel[MC]. En effet, l'intervalle de confiance à 90 % du ratio des moyennes géométriques du produit test sur le produit de référence est compris entre 80 et 125 %. Les résultats de l'analyse sur la population en intention de traiter corroborent ces résultats.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Pour ce qui est de l'innocuité, durant la phase de préinclusion, 22,6 % des patients ont présenté des effets indésirables causés par Renagel[MC], notamment des nausées, de la diarrhée et des douleurs abdominales, alors qu'aucun patient recevant ce traitement n'a présenté d'effets indésirables durant la phase à répartition aléatoire. En ce qui concerne Renvela[MC], des effets indésirables ont été rapportés chez 9,7 % des patients, soit des nausées, des vomissements ou de la constipation. Aucun effet indésirable grave considéré comme lié au traitement n'a été rapporté durant l'étude et peu de patients ont abandonné le traitement pour des raisons d'innocuité.

Étude de Fathallah-Shaykh

Il s'agit d'une étude de phase II comportant une phase à répartition aléatoire suivie d'une phase en devis ouvert, qui a été réalisée sur 101 enfants atteints de maladie rénale chronique ayant recours ou non à la dialyse. Pour être inclus, les patients devaient être âgés de 18 ans ou moins, avoir un taux de filtration glomérulaire estimé de moins de 60 ml/min/1,73 m^2. Les patients ont été répartis pour recevoir trois fois par jour aux repas une dose fixe de Renvela[MC] (poudre ou comprimé) ajustée selon leur surface corporelle, ou un placebo, pendant 14 jours. Les patients ont ensuite participé à la phase ouverte de l'étude, durant laquelle ils ont tous reçu Renvela[MC] pendant 26 semaines. Des ajustements de dose étaient permis durant cette période. Durant la totalité de l'étude, les patients dont la surface corporelle était inférieure à 1,2 m^2 ont reçu Renvela[MC] sous forme de poudre, alors que ceux ayant une surface corporelle de 1,2 m^2 ou plus pouvaient recevoir Renvela[MC] sous forme de poudre ou de comprimés, selon leur préférence. Les paramètres évalués comprennent notamment la variation de la phosphatémie aux semaines 2 et 28. Les principaux résultats sont les suivants :

- Après les 14 jours de la phase à répartition aléatoire, la phosphatémie des patients du groupe Renvela[MC] a diminué en moyenne de 0,86 mg/dl par rapport à la valeur initiale, alors qu'elle a augmenté de 0,04 mg/dl dans le groupe placebo, soit une différence de 0,9 mg/dl (p = 0,001).
- Après 28 semaines de traitement, soit à la fin de la phase en devis ouvert, la phosphatémie a diminué en moyenne de 1,12 mg/dl (p = 0,0001) dans le groupe ayant reçu initialement le placebo puis ayant transféré au Renvela[MC] durant la phase à devis ouvert. Pour ce qui est du groupe ayant reçu Renvela[MC] durant les deux phases de l'étude, la phosphatémie a diminué en moyenne de 0,94 mg/dl (p = 0,001).

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

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable.
- Les caractéristiques des patients sont bien détaillées. Environ 63 % était de sexe masculin, l'âge moyen était de 14 ans et environ 26 % des patients avaient 12 ans ou moins. Environ 86 % des patients avaient une surface corporelle de à 1,2 m^2 ou plus.
- Les paramètres d'évaluation portant sur la variation de la phosphatémie sont pertinents en raison de l'objectif de l'étude.
- Le nombre de patients ayant reçu la poudre orale de Renvela[MC] est inconnu de même que la variation de la phosphatémie chez ces patients; il n'est donc pas possible d'évaluer spécifiquement l'efficacité de cette forme pharmaceutique.
- Le taux d'abandons est semblable entre les groupes et relativement élevé, soit d'environ 34 %, dont près de la moitié est causée par une greffe rénale chez le patient.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Les résultats indiquent que Renvela[MC] sous forme de poudre ou de comprimés est plus efficace qu'un placebo pour diminuer la phosphatémie chez des patients de 18 ans ou moins avec une atteinte rénale. De plus, l'efficacité du traitement se maintient jusqu'à 28 semaines.

Durant la phase à répartition aléatoire, le nombre d'effets indésirables rapporté est d'ampleur relativement similaire entre les groupes, soit de 4,1 % pour celui recevant Renvela[MC] et de 5,9 % pour celui recevant le placebo. La majorité d'entre eux sont d'intensité légère et ne sont pas considérés comme liés au traitement. Le pourcentage d'abandons liés aux effets indésirables est de 2 % dans chacun des deux groupes au cours de la phase à répartition aléatoire. Aucun effet indésirable grave causé par le traitement n'a été rapporté durant la phase ouverte de 26 semaines.

Besoin de santé

Les patients atteints d'hyperphosphatémie peuvent recevoir un traitement à base de sel de calcium comme chélateur du phosphate. Lorsque celui est contre-indiqué ou non toléré, ou lorsqu'il ne permet pas un contrôle optimal de l'hyperphosphatémie, ils peuvent recevoir Renvela[MC], Accel-sévélamer[MC], Renagel[MC] ou Fosrenol[MC], qui sont tous des médicaments sous forme de comprimés. La poudre pour suspension orale de Renvela[MC] représente donc une option intéressante pour les patients qui ont de la difficulté à avaler des comprimés.

De plus, mentionnons que les comprimés de Renvela[MC] sont seulement disponibles à la teneur de 0,8 g, alors que la poudre pour suspension orale est disponible aux teneurs de 0,8 g et 2,4 g par sachet, ce qui pourrait être pratique pour certains patients.

En conclusion, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de Renvela[MC] sous forme de poudre pour suspension orale.

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

Le prix de vente garanti d'un sachet de poudre pour suspension orale de Renvela[MC] de 0,8 g et de 2,4 g est de 1,26 $ et de 3,79 $, respectivement. Le coût de traitement mensuel par ce médicament varie de 114 à 682 $, selon une posologie variant de 0,8 à 4,8 g trois fois par jour. Cet intervalle de coûts est identique à celui obtenu avec les comprimés de carbonate de sévélamer, selon une posologie quotidienne équivalente, correspondant à 1 à 6 comprimés de 0,8 g trois fois par jour.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts dans laquelle la poudre est comparée aux comprimés de Renvela[MC]. Pour une efficacité et une innocuité jugées comparables, selon une dose équivalente entre ces deux formulations, il appert que les coûts de traitement respectifs sont identiques.

Selon l'INESSS, cette analyse est adéquate et il adhère aux conclusions.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant. Celle-ci est réalisée à partir de données de facturation des comprimés de carbonate de sévélamer. Il est présumé que [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % de l'ensemble des ordonnances seraient transférés aux sachets de poudre pour suspension orale au cours des trois premières années. En somme, leur ajout [redacted] pour la RAMQ.

Selon l'INESSS, cette analyse est globalement adéquate et, en considérant le coût de traitement identique de ces deux formulations, il estime que l'impact budgétaire net serait nul sur le budget de la RAMQ.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- La valeur thérapeutique de Renvela[MC] a déjà été reconnue.
- La poudre orale de Renvela[MC] est équivalente au comprimé de Renagel[MC] pour le contrôle de la phosphatémie chez des adultes hémodialysés.
- Renvela[MC] permet de diminuer la phosphatémie par rapport au placebo chez les enfants.
- La poudre de Renvela[MC] semble bien tolérée.
- La poudre de Renvela[MC] comblerait un besoin de santé chez les personnes qui ont de la difficulté à avaler les comprimés.
- La poudre pour suspension orale de Renvela[MC] est jugée efficiente.
- L'impact budgétaire net serait nul sur le budget de la RAMQ.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Advenant l'inscription de Velphoro[MC], l'indication reconnue pour le paiement de Renvela[MC] devra être modifié selon la recommandation émise par l'INESSS en décembre 2018. (https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Janvier_2019/Fosrenol_Renagel_Renvela_concordance.pdf) et deviendrait la suivante :

Indication reconnue pour le paiement

- comme chélateur du phosphate chez les personnes en insuffisance rénale grave lorsqu'un sel de calcium est contre-indiqué, non toléré ou ne permet pas un contrôle optimal de l'hyperphosphatémie.

  Il est à noter que le sévélamer ne sera pas autorisé de façon concomitante avec le lanthane hydraté ou l'oxyhydroxyde sucro-ferrique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Fan S, Ross c, Mitra S, et coll.** A randomized crossover design study of sevelamer carbonate powder and sevelamer hydrochloride tablets in chronic kidney disease patients on haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2009;24(12):3794-9.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Fathallah-Shaykh S, Drozdz D, Flynn J, et coll**. Efficacy and safety of sevelamer carbonate in hyperphosphatemic pediatric patients with chronic kidney disease. Pediatr Nephrol 2018;33(2):325-33.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

VYZULTA[MC] – Glaucome à angle ouvert ou hypertension oculaire
Avis transmis à la ministre en juillet 2019

Marque de commerce : Vyzulta
Dénomination commune : Latanoprostène bunod
Fabricant : B. & L.
Forme : Solution ophtalmique
Teneur : 0,024 %

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas inscrire Vyzulta[MC] pour le traitement du glaucome à angle ouvert ou de l'hypertension oculaire, car la valeur thérapeutique n'est pas démontrée.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Vyzulta[MC] est une solution ophtalmique de latanoprostène bunod dont la teneur est de 0,024 %. Le latanoprostène bunod est un analogue de la prostaglandine F2-alpha qui, lorsqu'appliqué sur la surface oculaire, exerce un effet hypotenseur en favorisant l'écoulement de l'humeur aqueuse. Vyzulta[MC] est indiqué « pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire ». D'autres préparations d'analogue de la prostaglandine F2-alpha utilisées pour cette indication figurent sur les listes des médicaments, soit le bimatoprost à la teneur de 0,01 % (Lumigan[MC] RC), le latanoprost à la teneur de 0,005 % (Xalatan[MC] et versions génériques) et le travoprost à la teneur de 0,003 % (Izba[MC]) et de 0,004 % (Travatan[MC] Z et génériques).

Comparativement aux autres analogues de la prostaglandine, un second mécanisme d'action pourrait contribuer à l'effet hypotenseur de Vyzulta[MC]. Le latanoprostène bunod est métabolisé d'une part en latanoprost, d'autre part en butanediol mononitrate, une molécule qui libère de l'oxyde nitrique. Des essais en laboratoire sur des modèles humains et animaux ont montré que l'oxyde nitrique participe au remodelage de la matrice extracellulaire du muscle ciliaire, ce qui améliorerait le réseau trabéculaire et l'écoulement du canal de Schlemm. Cependant, lors de son examen de la demande d'homologation de Vyzulta[MC], Santé Canada a jugé que les données étaient insuffisantes pour appuyer l'hypothèse selon laquelle le mononitrate de butanediol libère de l'oxyde nitrique à une concentration locale suffisante pour détendre le trabéculum de l'œil (Santé Canada 2019).

Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS de Vyzulta[MC], dans le cadre d'un processus d'évaluation simultanée avec Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Analyse des données

Parmi les documents examinés pour évaluer sa valeur thérapeutique, les études APOLLO (Weinreb 2016), LUNAR (Meideros 2016) et VOYAGER (Weinreb 2015) ont été retenues.

APOLLO et LUNAR sont des essais multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de trois mois, ayant pour objectif de démontrer la non-infériorité de Vyzulta^MC par rapport au timolol, un médicament de la classe des bloquants bêta-adrénergiques. Ces études regroupent des adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Après une période de sevrage, les patients ont été répartis pour recevoir, dans chaque œil atteint, une goutte de Vyzulta^MC (le soir) ou d'un placebo (le matin) ou une goutte de timolol, le soir et le matin. Le paramètre d'évaluation principal est la variation, par rapport aux valeurs initiales, de la pression intraoculaire (PIO) mesurée à 8, 12 et 16 heures, 2, 6 et 12 semaines après le début des traitements pour l'œil le plus atteint. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) est inférieure à 1,5 mmHg quant à la différence d'efficacité entre les traitements.

Les principaux résultats de l'analyse portant sur la population en intention de traiter modifiée (ITTm), sont les suivants.

Principaux résultats des études APOLLO (Weinreb 2016) et LUNAR (Meideros 2016)

Paramètre d'évaluation[a]		APOLLO			LUNAR		
		Vyzulta^MC (n = 284)	Timolol (n = 133)	Différence (IC95 %)	Vyzulta^MC (n = 278)	Timolol (n = 136)	Différence (IC95 %)
PIO[b,c]							
Semaine 2	8 h	18,6	19,8	-1,2 (-1,9 à -0,5)	19,2	19,6	-0,4 (-1,1 à 0,3)
	12 h	18,0	19,4	-1,4 (-2,1 à -0,7)	18,5	19,2	-0,8 (-1,4 à -0,1)
	16 h	18,1	19,2	-1,1 (-1,8 à -0,5)	18,1	18,8	-0,7 (-1,3 à -0,1)
Semaine 6	8 h	18,6	19,6	-1,0 (-1,7 à -0,4)	18,7	19,6	-0,9 (-1,6 à -0,3)
	12 h	17,8	19,1	-1,3 (-1,9 à -0,6)	18,0	18,9	-0,8 (-1,5 à -0,2)
	16 h	17,8	19,1	-1,3 (-2,0 à -0,6)	17,9	18,9	-1,0 (-1,6 à -0,4)
Semaine 12	8 h	18,7	19,7	-1,0 (-1,7 à -0,4)	18,7	19,6	-0,9 (-1,5 à -0,3)
	12 h	17,9	19,2	-1,3 (-1,9 à -0,6)	17,9	19,2	-1,3 (-1,9 à -0,7)
	16 h	17,8	19,2	-1,3 (-2,0 à -0,6)	17,7	19,1	-1,3 (-2,0 à -0,7)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; Vyzulta^MC : Latanoprostène bunod à 0,024 %.

a L'évaluation porte sur l'œil le plus atteint, soit celui présentant la valeur de PIO la plus élevée au jour 0.

b Pression intraoculaire (PIO; exprimée en mmHg). Une différence d'efficacité entre les traitements de ≥ 1 mmHg est jugée cliniquement significative.

c Analyse statistique portant sur la population en intention de traiter modifiée. L'imputation des données manquantes est fondée sur le rapport prospectif de la dernière observation (LOCF).

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

- Il s'agit d'essais de bonne qualité méthodologique.
- Les experts consultés sont d'avis que la population à l'étude est représentative de la clientèle traitée pour cette indication au Québec.
- Il y a eu peu de perte au suivi : environ 92 % des patients de chaque groupe ont terminé les essais.
- L'efficacité de Vyzulta^MC est évaluée 12 heures après son administration, ce qui correspond au moment où son efficacité maximale est attendue, soit entre 11 et 13 heures après son

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

administration (Bausch & Lomb 2018). Son efficacité est aussi mesurée 16 et 20 heures après son administration, mais pas en période de creux, soit juste avant la dose suivante. Il aurait été souhaitable d'obtenir une mesure après 24 heures afin de démontrer que l'effet hypotenseur de Vyzulta[MC] se maintient tout au long de l'intervalle posologique.

- L'efficacité du timolol n'est pas évaluée au moment où son efficacité maximale est attendue, soit 2 heures après son administration (Webers 2008), mais est mesurée 4, 8 et 12 heures suivant son administration, soit les deux derniers tiers de son intervalle posologique. L'horaire des mesures de PIO pourrait donc sous-estimer l'efficacité réelle du timolol.
- Considérant qu'il s'agit d'études de non-infériorité, il aurait été souhaitable que l'analyse du paramètre d'évaluation principal porte sur la population *per protocole* (PP). Cependant, les résultats des analyses principales sont confirmés par ceux, non publiés, d'analyses complémentaires PP auxquels l'INESSS a eu accès.
- La marge de non-infériorité de 1,5 mmHg est adéquate.
- Selon les experts, le choix du timolol à titre de traitement comparateur n'est pas pertinent. Il est généralement admis que les analogues de la prostaglandine sont le traitement de première intention du glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, alors que les bloquants bêta-adrénergiques sont le plus souvent utilisés en deuxième intention (Société canadienne d'ophtalmologie 2009).

Le paramètre d'évaluation principal des essais APOLLO et LUNAR est satisfait puisque la différence d'efficacité entre les traitements à chaque point de mesure est sous la limite de 1,5 mmHg de l'IC95 %. Une fois le critère de non-infériorité satisfait, le protocole prévoyait que le critère de supériorité pourrait aussi être satisfait si la borne supérieure de l'IC95 % était inférieure à 0 mmHg quant à la différence d'efficacité entre les traitements. Le critère de supériorité a été satisfait pour l'essai APOLLO, mais pas pour l'essai LUNAR puisque pour l'une des mesures, la borne supérieure de l'IC95 % a dépassé la limite de 0 mmHg. De plus, pour l'essai LUNAR, la différence d'efficacité entre les traitements était cliniquement significative (≥ 1 mmHg) à trois occasions seulement.

Du point de vue de l'innocuité, la proportion de patients de l'essai APOLLO chez qui l'on rapporte au moins un effet indésirable oculaire associé au traitement est de 11 % pour le groupe recevant Vyzulta[MC] et de 8,9 % pour le groupe recevant le timolol. Les effets indésirables les plus souvent rapportés sont, notamment, l'irritation oculaire, l'hyperémie conjonctive, la douleur oculaire. Le nombre de cas d'hyperémie de la conjonctive est numériquement plus élevé dans le groupe Vyzulta[MC] que dans le groupe timolol (2,8 % contre 1,5 %) et les épisodes d'intensité modérée ou grave sont aussi plus nombreux dans le groupe Vyzulta[MC]. Pour l'essai LUNAR, la proportion de patients chez qui l'on rapporte au moins un effet indésirable oculaire associé au traitement est de 23,1 % dans le groupe recevant Vyzulta[MC] par rapport *à* 13,3 % dans le groupe recevant le timolol. L'hyperémie de la conjonctive est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté dans le groupe recevant Vyzulta[MC] (9 % contre 0,7 % dans le groupe timolol). Les analogues de la prostaglandine étant reconnus pour causer plus d'hyperémie oculaire que les bloquants bêta-adrénergiques, les différences observées entre les groupes Vyzulta[MC] et timolol quant à l'incidence des effets indésirables ne sont pas surprenantes. Cependant, l'incidence des effets indésirables rapportés avec Vyzulta[MC] durant l'essai LUNAR est le double de celle observée durant l'essai APOLLO. La proportion de patients chez qui l'on rapporte au moins un effet indésirable oculaire associé au timolol est aussi plus élevée dans l'essai LUNAR que dans l'essai APOLLO, mais la différence entre les essais est de moindre ampleur.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

En résumé, les résultats des essais APOLLO et LUNAR montrent que Vyzulta[MC] est non inférieur au timolol pour réduire la PIO diurne. Les experts sont d'avis que ces résultats étaient attendus, les bloquants bêta-adrénergiques étant reconnus pour être moins efficaces que les analogues de la prostaglandine pour réduire la PIO. De plus, l'INESSS considère que la sélection du traitement comparateur et de l'horaire des mesures de PIO sont des choix stratégiques visant à valoriser le médicament à l'étude, ce qui réduit considérablement la portée clinique de ces études. En effet, les résultats de cette étude ne permettent pas d'apprécier l'efficacité et l'innocuité comparatives de Vyzulta[MC] à celles d'autres préparations d'analogues de la prostaglandine et, par conséquent, n'apportent aucun élément permettant de mesurer l'apport du métabolite donneur d'oxyde nitrique à l'effet global de Vyzulta[MC].

Les résultats d'un essai de moindre niveau de preuve ont donc été considérés. L'étude VOYAGER est un essai de phase II, à répartition aléatoire et à double insu ayant pour objectif de déterminer la dose optimale de latanoprostène bunod. Cet essai inclut des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire qui, après une période de sevrage, sont répartis pour recevoir, chaque soir pendant 28 jours, une goutte de l'un des traitements suivants :

- le latanoprostène bunod à 0,006 %;
- le latanoprostène bunod à 0,012 %;
- Vyzulta[MC] (latanoprostène bunod à 0,024 %);
- le latanoprostène bunod à 0,040 %;
- Xalatan[MC] (latanoprost à 0,005 %).

Le paramètre d'évaluation principal est la variation, par rapport aux valeurs initiales, de la PIO diurne, c'est-à-dire la moyenne des mesures prises à trois moments de la journée (8, 10 et 16 heures) 28 jours après le début des traitements pour l'œil le plus atteint. Les principaux résultats de cette étude, selon l'analyse sur la population en intention de traiter (ITT), sont les suivants.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principaux résultats de l'étude VOYAGER (Weinreb 2015)

Paramètre d'évaluation[a]	LBN 0,006 % (n = 82)	LBN 0,012 % (n = 85)	Vyzulta[MC] (n = 83)	LBN 0,040 % (n = 81)	Xalatan[MC] (n = 82)
RÉDUCTION[b] DE LA PIO[c]					
PIO diurne, jour 28 Différence (IC95 %) et valeur p	7,81 0,05 (-0,82 à 0,91) p = 0,913	8,26 0,50 (-0,36 à 1,36) p = 0,258	9,00 1,23 (0,37 à 2,10) p = 0,005	8,93 1,16 (0,29 à 2,03) p = 0,009	7,77
INNOCUITÉ[d]					
≥ 1 effet indésirable (EI)	20 (24,4 %)	18 (21,4 %)	20 (24,1 %)	23 (28,4 %)	10 (12,2 %)
≥ 1 EI lié au médicament	17 (20,7 %)	18 (21,4 %)	16 (19,3 %)	19 (23,5 %)	10 (12,2 %)
Hyperémie oculaire	1 (1,2 %)	5 (6,0 %)	2 (2,4 %)	4 (4,9 %)	7 (8,5 %)
Hyperémie conjonctive	1 (1,2 %)	3 (3,6 %)	4 (4,8 %)	3 (3,7 %)	0
Irritation	1 (1,2 %)	2 (2,4 %)	3 (3,6 %)	5 (6,2 %)	0
Douleur[e]	12 (14,6 %)	14 (16,7 %)	10 (12 %)	14 (17,3 %)	5 (6,1 %)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; LBN : Latanoprostène bunod; Vyzulta[MC] : Latanoprostène bunod à 0,024 %; Xalatan[MC] : Latanoprost à 0,005 %.

a L'évaluation porte sur l'œil le plus atteint, soit celui présentant la valeur de PIO la plus élevée au jour 0.

b Changement moyen par rapport aux valeurs initiales. Analyse statistique portant sur la population en intention de traiter. L'imputation des données manquantes est fondée sur le rapport prospectif de la dernière observation (LOCF).

c Pression intraoculaire (PIO; exprimée en mmHg). Une différence d'efficacité entre les traitements de ≥ 1 mmHg est jugée cliniquement significative.

d Nombre (pourcentage) de patients présentant au moins un épisode d'EI (effet indésirable).

e Douleur au site d'instillation.

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

- La qualité méthodologique de cette étude est jugée acceptable; le fait qu'elle soit de courte durée et porte sur un nombre limité de patients constitue toutefois une limite.
- Les caractéristiques de départ des patients ainsi que le taux d'attrition ressemblent à ceux des études précédentes.
- L'horaire des mesures de PIO est le même que celui des essais APOLLO et LUNAR. L'efficacité maximale de Xalatan[MC] étant aussi attendue 12 heures après son administration, l'horaire choisi permet de capter l'efficacité des traitements à ce moment, ainsi que plus tard en journée, mais pas en période de creux.
- Xalatan[MC] est un comparateur adéquat.

Après 28 jours de traitement, on constate une réduction significative de la PIO avec Vyzulta[MC] ainsi qu'avec le latanoprostène bunod à 0,040 %, comparativement au Xalatan[MC], alors qu'aucune différence d'efficacité n'est décelée lorsque ce dernier est comparé aux teneurs de 0,006 % et de 0,012 % de latanoprostène bunod. Bien que les résultats de cette étude montrent que l'efficacité de Vyzulta[MC] est supérieure à celle de Xalatan[MC], l'INESSS est d'avis qu'il faut faire preuve de prudence dans l'interprétation de ces résultats. Selon les experts, il n'est pas étonnant que Vyzulta[MC] semble être supérieur puisque la teneur d'analogue de la prostaglandine qu'il contient (0,024 %) est près de cinq fois supérieure à celle contenue dans Xalatan[MC] (0,005 %). D'ailleurs, à des teneurs d'analogue de la prostaglandine apparentées, les résultats indiquent qu'il n'y a pas de différence d'efficacité entre latanoprostène bunod 0,006 % et Xalatan[MC]. Toutefois, le fait qu'on n'ait pas constaté de différence d'efficacité entre Xalatan[MC] et le latanoprostène bunod à teneur de 0,012 %, soit plus du double de la teneur en analogue de la prostaglandine, sème le doute sur l'efficacité réelle du latanoprostène bunod et indiquent que la composante donneuse d'oxyde nitrique de Vyzulta[MC] n'aurait pas l'effet additif

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

escompté. Qui plus est, l'incidence des effets indésirables du latanoprostène bunod, quelle qu'en soit la teneur, est près du double de celle observée avec Xalatan[MC], ce que les experts jugent préoccupant.

Somme toute, les résultats de cet essai de courte durée suggèrent que la composante donneuse d'oxyde nitrique ne contribue pas à l'efficacité de Vyzulta[MC] et que ce dernier est associé à un profil d'innocuité défavorable. Par ailleurs, en raison des limites que présente cet essai de phase II, l'INESSS n'adhère pas à la conclusion de supériorité et, bien que ceci reste à confirmer, considère que l'efficacité de Vyzulta[MC] pourrait être semblable à celle de Xalatan[MC].

Perspective du clinicien
L'INESSS n'a reçu aucune lettre de cliniciens. Selon les cliniciens consultés, il existe toujours un besoin de nouvelles options de traitement pour les patients qui ne tolèrent pas bien les molécules disponibles ou qui n'y répondent pas de façon satisfaisante. Les efforts de recherche portent sur l'identification de nouvelles molécules exerçant un effet hypotenseur par des mécanismes d'action différents, dont les molécules donneuses d'oxyde nitrique. Cependant, aucun bénéfice supplémentaire attribuable au métabolite donneur d'oxyde nitrique de Vyzulta[MC] n'a été démontré par les études cliniques.

Perspective patient
Pendant l'évaluation du latanoprostène bunod, aucune lettre provenant de patient ou d'association de patients n'a été reçue par l'INESSS.

Besoin de santé
Le glaucome à angle ouvert est une cause importante de déficience visuelle. Le succès du traitement du glaucome à angle ouvert ou de l'hypertension oculaire dépend de la persistance de la thérapie à long terme. Plusieurs solutions ophtalmiques figurent sur les listes des médicaments, et, bien que le choix de la molécule soit motivé par son efficacité à réduire la PIO, le profil d'effets indésirables a une grande influence sur l'adhésion au traitement. Bien que ces résultats restent à confirmer, les données actuelles portent à croire que l'efficacité de Vyzulta[MC] pourrait être semblable à celle de Xalatan[MC]. Cependant, comparativement à ce dernier, le profil d'effets indésirables oculaires de Vyzulta[MC] est défavorable. L'attrait pour ce dernier, à titre d'option de traitement supplémentaire, est donc limité et son ajout ne comblerait aucun besoin de santé.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de Vyzulta[MC] n'est pas démontrée pour le traitement du glaucome à angle ouvert ou de l'hypertension oculaire.

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

Motifs de la position unanime

- Les résultats de deux essais de phase III montrent que Vyzulta[MC] est non inférieur au timolol. La portée clinique des résultats de ces études est limitée par le choix du timolol à titre de traitement comparateur, lequel est jugé peu pertinent.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Seul un essai de phase II, de courte durée et portant sur un nombre limité de patients, compare Vyzulta[MC] à un comparateur pertinent, Xalatan[MC]. L'INESSS n'adhère pas à la conclusion de supériorité de cet essai en raison de ses limites et, bien que ceci reste à confirmer, considère que l'efficacité de Vyzulta[MC] pourrait être semblable à celle de Xalatan[MC].
- La composante donneuse d'oxyde nitrique de Vyzulta[MC] n'aurait pas d'effet additif sur son efficacité clinique.
- Comparativement à Xalatan[MC], le profil d'innocuité de Vyzulta[MC] est défavorable.
- L'attrait pour Vyzulta[MC], à titre d'option de traitement supplémentaire, est donc limité et son ajout ne comblerait aucun besoin de santé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bausch & Lomb.** Vyzulta. Monographie de produit. 2018/12/27. [En ligne. Page consultée le 15 avril 2019] https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00049201.PDF
- **Medeiros FA, Martin KR, Peace J, et coll.** Comparison of latanoprostene bunod 0.024% and timolol maleate 0.5% in open-angle glaucoma or ocular hypertension: the LUNAR study. Am J Ophthalmol 2016;168:250-9.
- **Santé Canada.** Sommaire des motifs de décision (SMD) portant sur VYZULTA. [En ligne. Page consultée le 15 avril 2019] https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-motif-decision-detailTwo.php?lang=fr&linkID=SBD00425
- **Société canadienne d'ophtalmologie**. Guide factuel de pratique clinique de la Société canadienne d'ophtalmologie pour la gestion du glaucome chez l'adulte. Can J Ophthalmol 2009;44 Suppl 1:S55-S93.
- **Webers CA, Beckers HJ, Nuijts RM, et coll.** Pharmacological management of primary open angle glaucoma: second-line options and beyond. Drugs Aging 2008;25:729-59.
- **Weinreb RN, Scassellati Sforzolini B, Vittitow J, et coll.** Latanoprostene bunod 0.024% versus timolol maleate 0.5% in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension: the APOLLO study. Ophthalmology 2016;123(5):965-73.
- **Weinreb RN, Ong T, Scassellati Sforzolini B, et coll.** A randomised, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0.005% in the treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: the VOYAGER study. Br J Ophthalmol 2015;99(6):738-45.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

ZIRABEV[MC] – Cancer colorectal métastatique et cancer de l'ovaire
Avis transmis à la ministre en juillet 2019

Marque de commerce : Zirabev
Dénomination commune : Bevacizumab
Fabricant : Pfizer
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneurs : 25 mg/ml (4 ml et 16 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire Zirabev[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer colorectal métastatique et du cancer de l'ovaire, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indications reconnues

- en association avec une chimiothérapie incluant une fluoropyrimidine, pour le traitement d'un cancer colorectal métastatique, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

  Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, confirmée par imagerie.

  Il est à noter que le bevacizumab ne sera pas autorisé pour un traitement de deuxième intention s'il a été administré pour le traitement de première intention du cancer colorectal.

- en association avec le paclitaxel, le topotécan ou la doxorubicine liposomale pégylée, pour le traitement du cancer épithélial de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire chez les personnes :

  - dont la maladie a progressé dans les 6 mois suivant la fin d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine;
    et
  - présentant une ascite néoplasique symptomatique;
    et
  - n'ayant pas reçu plus de 2 protocoles de chimiothérapie, ni de traitement ciblant le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF);
    et

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Zirabev[MC] est un médicament biosimilaire du bevacizumab, dont le produit de référence est Avastin[MC]. Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant, qui se lie sélectivement au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain et en neutralise l'activité biologique. Zirabev[MC] est approuvé par Santé Canada, notamment pour le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique, lorsqu'administré en association avec une chimiothérapie, et pour le traitement du cancer de l'ovaire, en association avec le paclitaxel, le topotécan ou la doxorubicine liposomale pégylée. Avastin[MC], quant à lui, est inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* selon certaines conditions pour le traitement du cancer colorectal métastatique et pour le traitement du cancer de l'ovaire. Le fabricant demande l'inscription de Zirabev[MC] selon les mêmes indications qu'Avastin[MC]. Il s'agit du deuxième biosimilaire du bevacizumab évalué par l'INESSS après Mvasi[MC], pour lequel la ministre a sursis à la décision d'inscription, et d'une première demande d'évaluation pour Zirabev[MC].

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Cet avis vient confirmer que Zirabev[MC] et Avastin[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre eux aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. La valeur thérapeutique de Zirabev[MC] est donc reconnue.

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

Le prix soumis d'une fiole de Zirabev[MC] contenant 100 mg et 400 mg de bevacizumab est de 385,94 $ et 1 543,77 $, respectivement. Son coût de traitement par période de 28 jours, à raison d'une administration de 5 mg/kg toutes les deux semaines, est de 2 701 $. Il est de 23 % inférieur à celui d'Avastin[MC] (3 500 $). Ces coûts sont calculés pour une personne ayant un poids corporel de 70 kg et ne tiennent pas compte des pertes en médicaments.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour but de comparer Zirabev[MC] à Avastin[MC], dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Le fabricant estime que le coût par fiole de bevacizumab serait inférieur avec la nouvelle formulation, comparativement à son comparateur. L'INESSS est en accord avec ces hypothèses et ces constats.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de Zirabev[MC] pour le traitement du cancer colorectal métastatique ainsi que pour celui de l'ovaire. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques et des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de fioles d'Avastin[MC] (2018)	19 922	18 202[a]
Nombre d'équivalents de fioles de 400 mg (2018)	s. o.	14 729
Variation annuelle moyenne du marché	-0,79 %	-1,25 %[b]
Pourcentage des fioles utilisées pour le traitement du CCRm ou du cancer de l'ovaire	[redacted] %	90 %
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché (3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %[c]	66 %, 100 % et 100 %
Provenance des parts de marché	Avastin[MC]	Avastin[MC]
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût par fiole de 100 mg et de 400 mg Zirabev[MC] Avastin[MC]	 [redacted] $ et [redacted] $[d] [redacted] $ et [redacted] $	 386 $ et 1 544 $ 500 $ et 2 000 $

CCRm : Cancer colorectal métastatique; s. o. : Sans objet.

a Correspond au nombre de fioles d'Avastin[MC] selon les données de ventes de produits pharmaceutiques du Canadian Drugstore & Hospital (CDH) d'IQVIA, pour le 100 mg (25 %) et le 400 mg (75 %).

b Extrapolation selon les données du CDH d'IQVIA, de 2015 à 2018.

c L'analyse du fabricant porte sur l'inscription simultanée sur la *Liste des médicaments – Établissements* de Zirabev[MC] et de Mvasi[MC]. Il y est supposé que les parts de marché seront réparties [redacted] entre les deux biosimilaires.

d Le prix respectif par fiole de Mvasi[MC] est identique à celui de Zirabev[MC].

Selon le fabricant, pour les deux indications reconnues, les économies anticipées sur le budget des établissements de santé sur une période de 3 ans sont de [redacted] $, pour environ [redacted] fioles utilisées. De ces estimations, tant en termes monétaires qu'en termes de quantités, seule [redacted] serait attribuable à l'inscription de Zirabev[MC], l'autre [redacted] étant en raison de la supposée inscription simultanée de Mvasi[MC].

La qualité méthodologique de cette analyse est jugée acceptable. Toutefois, certaines modifications ont été apportées par l'INESSS et les principales sont présentées ci-dessous :

- Pourcentage des fioles utilisées pour le traitement du cancer colorectal métastatique ou du cancer de l'ovaire : Le fabricant suppose que, parmi l'ensemble des fioles d'Avastin[MC], [redacted] % le seront pour l'un des cancers ciblés par les indications demandées pour Zirabev[MC]. Bien que l'INESSS soit conscient que le bevacizumab est effectivement administré en établissements de santé pour des indications autres, il juge cette utilisation difficilement quantifiable. C'est pourquoi, en plus de son scénario de base dans lequel il considère que le marché ciblé est celui constitué de 90 % des fioles d'Avastin[MC], il a testé en analyse de sensibilité l'impact d'une diminution et d'une augmentation de ce marché.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Parts de marché : Une entrée progressive des biosimilaires dans le marché du bevacizumab est mise de l'avant par le fabricant; à la troisième année, ils détiendraient [redacted] % des parts de marché. De celles-ci, [redacted] appartiendrait à Zirabev[MC] et [redacted] serait détenue par Mvasi[MC]. Selon l'INESSS, il est plutôt supposé que seul Zirabev[MC] serait inscrit, ce qui exclut Mvasi[MC] de son analyse. De plus, Zirabev[MC] irait chercher la totalité des fioles destinées aux nouveaux utilisateurs de bevacizumab : les fioles attitrées aux patients ayant commencé un traitement par Avastin[MC] ne seraient pas touchées. Selon différentes sources, il appert que la durée moyenne pondérée de traitement au bevacizumab serait de 10,3 mois. Ainsi, dès la deuxième année, la totalité des fioles serait destinée à de nouveaux utilisateurs, donc pour Zirabev[MC]. En analyse de sensibilité, il a été supposé que, dès leur inscription, seules les fioles de Zirabev[MC] seraient détenues par les établissements de santé, et ce, pour tous les patients.

Impacts budgétaires de l'inscription de Zirabev[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique ou d'un cancer de l'ovaire (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	12 348 263 $	19 607 556 $	19 443 143 $	51 398 362 $
Nombre de fioles[a]	7 999	12 701	12 595	33 295
IMPACT NET				
Établissements	-3 649 288 $	-5 794 631 $	-5 746 043 $	-15 189 962 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles[b]			-14 212 829 $
	Sur 3 ans, économies les plus élevées[c]			-17 144 231 $

a Correspond au nombre d'équivalents de fioles de 400 mg.
b Les estimations sont réalisées en tenant compte du fait que 15 % des fioles d'Avastin[MC] sont pour une utilisation hors indication, donc sont exclues du marché ciblé.
c Les estimations sont réalisées en tenant compte du fait que Zirabev[MC] constitue la seule formulation de bevacizumab utilisée au sein des établissements de santé, toutes indications confondues.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, si 33 295 équivalents de fioles de 400 mg d'Avastin[MC] devaient être remplacés par un nombre équivalent de fioles de Zirabev[MC], des économies d'environ 15,2 M$ pourraient être générées sur le budget des établissements de santé au cours des trois premières années suivant l'inscription de ce produit.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- L'avis de conformité émis par Santé Canada vient confirmer que Zirabev[MC] et Avastin[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- Zirabev[MC] est jugé efficient comparativement à Avastin[MC] pour les indications évaluées.
- Des économies d'environ 15,2 M$ pourraient être générées sur le budget des établissements au cours des trois premières années.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- L'INESSS a récemment émis une recommandation d'inscription avec conditions pour Mvasi[MC], un autre biosimilaire du bevacizumab, pour le traitement du cancer colorectal métastatique (INESSS 2019).
- Les indications proposées pour le paiement de Zirabev[MC] sont identiques aux indications reconnues d'Avastin[MC]; elles diffèrent toutefois des indications proposées pour le paiement de Mvasi[MC], puisque ce dernier n'est pas homologué pour le cancer de l'ovaire par Santé Canada. Cela complexifie la gestion du choix du produit de bevacizumab pour les cliniciens et, entre autres, sa validation par les pharmaciens. En outre, pour les centres hospitaliers, cela pourrait représenter un enjeu dans la gestion des stocks de ce médicament et, potentiellement, des pertes de produit.
- Advenant l'inscription de Mvasi[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements*, il deviendrait le comparateur le plus pertinent pour le traitement du cancer colorectal métastatique. Puisque les deux biosimilaires ont les mêmes prix soumis, les conclusions auraient été que Zirabev[MC] est efficient et que l'impact budgétaire net est nul.
- L'approche utilisée dans la présente analyse d'impact budgétaire a été rendue possible grâce à l'accès récent par l'INESSS à une base de données en établissements. Toutefois, elle diffère de celle retenue lors de l'évaluation récente de Mvasi[MC], qui était plutôt de type épidémiologique. Bien qu'il s'agît des meilleures données disponibles à ce moment, il appert que les économies ont été surestimées, comme le suggère l'écart significatif entre les deux impacts budgétaires, et ce, malgré un prix soumis identique des biosimilaires et l'inclusion d'autres indications dans la présente analyse.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Avis transmis à la ministre le 8 juillet 2019
Annexe I

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Précisions/listes/conditions
ALLERGAN	Botox	onabotulinumtoxinA (hyperactivité vésicale idiopathique)	Pd. Inj. I.M.	200 UI	Inscription- Avec conditions	Ajout d'une indication reconnue - Listes des médicaments Médicament d'exception
ALLERGAN	Botox	onabotulinumtoxinA (hyperactivité vésicale idiopathique)	Pd. Inj. I.M.	100 UI	Inscription- Avec conditions	Ajout d'une indication reconnue - Listes des médicaments Médicament d'exception
ALLERGAN	Botox	onabotulinumtoxinA (hyperactivité vésicale idiopathique)	Pd. Inj. I.M.	50 UI	Inscription- Avec conditions	Ajout d'une indication reconnue - Listes des médicaments Médicament d'exception
ALLERGAN	Botox	onabotulinumtoxinA (hyperactivité neurogène du détrusor)	Pd. Inj. I.M.	200 UI	Inscription- Avec conditions	Ajout d'une indication reconnue à la liste du RGAM Modification d'une indication reconnue à la Liste des médicaments - établissements Médicament d'exeption
ALLERGAN	Botox	onabotulinumtoxinA (hyperactivité neurogène du détrusor)	Pd. Inj. I.M.	100 UI	Inscription- Avec conditions	Ajout d'une indication reconnue à la liste du RGAM Modification d'une indication reconnue à la Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exeption
ALLERGAN	Botox	onabotulinumtoxinA (hyperactivité neurogène du détrusor)	Pd. Inj. I.M.	50 UI	Inscription- Avec conditions	Ajout d'une indication reconnue à la liste du RGAM Modification d'une indication reconnue à la Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exeption
B. & L.	Vyzulta	latanoprostène bunod	Sol. Oph.	0,024 %	Refus d'inscription	Valeur thérapeutique
JANSS. Inc	Darzalex	daratumumab	Sol. Perf. I.V.	20 mg/mL (20 mL)	Refus d'inscription	Ajout d'une indication reconnue- Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
JANSS. Inc	Darzalex	daratumumab	Sol. Perf. I.V.	20 mg/mL (5 mL)	Refus d'inscription	Ajout d'une indication reconnue - Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
MERCK	Keytruda	pembrolizumab (cancer urothélial)	Pd. Perf. I.V.	50 mg	Refus d'inscription	Valeur thérapeutique
MERCK	Keytruda	pembrolizumab (cancer urothélial)	Sol. Perf. I.V.	25 mg/mL (4 mL)	Refus d'inscription	Valeur thérapeutique
PFIZER	Zirabev	bevacizumab	Sol. Perf. I.V.	25 mg/mL (16 mL)	Inscription- Avec conditions	Listes des médiaments - Établissements Médicament d'exception
PFIZER	Zirabev	bevacizumab	Sol. Perf. I.V.	25 mg/mL (4 mL)	Inscription- Avec conditions	Listes des médicaments - Établissement Médicament d'exception
SANOFIAVEN	Renvela	sévélamer (carbonate de)	Pd. Orale	800 mg	Inscription- Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception

SANOFIAVEN	Renvela	sévélamer (carbonate de)	Pd. Orale	2,4 g	Inscription- Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
TAKEDA	Entyvio	vedolizumab	Pd. Perf. I.V.	300 mg	Inscription- Avec conditions	Modification d'une indication reconnue - Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique

Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux
Québec