AVIS AU MINISTRE

DE

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

Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
12 mars 2018

Québec

Avis transmis au ministre le 12 mars 2018

TABLE DES MATIÈRES

- *BASAGLAR^MC KWIKPEN^MC – Diabète* 4
- *DEFITELIO^MC – Syndrome d'obstruction sinusoïdale* 6
- *DITROPAN XL^MC, MICTORYL^MC, MYRBETRIQ^MC, OXYTROL^MC, TOVIAZ^MC ET TROSEC^MC – Hyperactivité vésicale* 17
- *GLATECT^MC – Sclérose en plaques de forme rémittente* 20
- *KEYTRUDA^MC – Cancer urothélial* 28
- *RYDAPT^MC – Leucémie aigüe myéloblastique* 44
- *TRESIBA^MC FLEXTOUCH^MC – Diabète* 58
- *VEMLIDY^MC – Hépatite B chronique* 70
- *Recommandations concernant les demandes d'ajout de formats pour des pansements déjà inscrits* 78
- *Recommandation concernant le « Programme de gratuité des médicaments pour le traitement des maladies transmissibles sexuellement (MTS) »* 79

ANNEXE I : TABLEAU DES AVIS DE L'INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX TRANSMIS AU MINISTRE LE 12 MARS 2018

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 au ministre en vertu de l'article 5 de cette loi. Toutefois, l'INESSS est également soumis à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1). Conséquemment, certaines informations sont soustraites de la publication en conformité aux restrictions au droit d'accès. Ces dernières ont donc été caviardées en conformité avec la Loi.

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

Dr James Brophy, cardiologue, Centre universitaire de santé McGill, et professeur d'épidémiologie, Université McGill

M. Carl Lacharité, professeur et chercheur – Département de psychologie, Université du Québec à Trois-Rivières

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

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

Mme Louise Nadeau, professeure titulaire – Département de psychologie, Université de Montréal, chercheure associée à l'Institut universitaire en santé mentale Douglas de l'Université McGill

Mme Angèle St-Jacques, infirmière, gestionnaire retraitée du réseau de la santé et des services sociaux

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

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-président

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

Membres

Dre Julie Bergeron, interniste, CHU de Québec – Université Laval (Hôpitaux de l'Enfant-Jésus et Hôpital du Saint-Sacrement)

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

M. Jean Bournival, pharmacien d'établissement, CISSS Chaudière-Appalaches (Hôtel-Dieu de Lévis)

M. Jean-Philippe Côté, pharmacien en établissement de santé

M. Martin Darveau, adjoint à l'usage optimal du médicament et à la recherche – CHU de Québec - Université Laval

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

Dre Sylviane Forget, gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé 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, professeur associé, Faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval, professeur d'éthique, Faculté de pharmacie, Université Laval

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

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

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, professeur agrégé de médecine, Université Laval

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

Membres citoyens

Mme Rosanna Baraldi

Mme Marie-France Boudreault

Spécialité des autres experts consultés : hématologie, hématologie oncologique, médecine interne, oncologie médicale 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.

BASAGLAR[MC] KWIKPEN[MC] – Diabète

Avis transmis au ministre en mars 2018

Marque de commerce : Basaglar KwikPen
Dénomination commune : Insuline glargine
Fabricant : Lilly
Forme : Solution injectable sous-cutanée
Teneur : 100 unités/ml (3 ml)

Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire le nouveau stylo Basaglar[MC] KwikPen[MC], permettant d'administrer jusqu'à 80 unités (U) par dose, à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments pour le traitement du diabète, selon la même indication que celle de l'insuline glargine.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Basaglar[MC] KwikPen[MC] est un stylo-injecteur qui contient un médicament biosimilaire d'insuline glargine, dont le médicament de référence est Lantus[MC]. Il s'agit de la deuxième évaluation de Basaglar[MC] KwikPen[MC] par l'INESSS. Elle origine de la modification du dispositif d'administration pour pouvoir injecter en une seule fois une dose allant jusqu'à 80 U, au lieu de 60 U. Notons qu'aucun changement n'a été apporté à la formulation, ni aux modalités de fabrication de l'ingrédient actif.

BREF HISTORIQUE

Août 2017 Inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de Basaglar[MC] KwikPen[MC] a déjà été reconnue. Cependant, la limite de 60 U par injection imposée par le dispositif d'administration est contraignante pour les patients diabétiques qui ont besoin d'une dose variant de 61 U à 80 U. Dans un tel cas, l'administration doit se faire en deux injections distinctes. Ainsi, l'amélioration apportée au stylo-injecteur KwikPen[MC], en vue d'augmenter la dose maximale par injection à 80 U, est avantageuse pour cette clientèle. Partant de ce fait, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique du nouveau stylo-injecteur Basaglar[MC] KwikPen[MC].

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

Le prix de vente garanti d'un stylo-injecteur Basaglar[MC] KwikPen[MC] permettant d'injecter jusqu'à 80 U par dose est de 13,93 $. Il est identique à celui permettant d'injecter jusqu'à 60 U par dose.

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).

Du point de vue pharmacoéconomique, sur la base d'une efficacité et d'une innocuité comparables entre les deux dispositifs ainsi que d'un prix identique par unité d'insuline (0,046 $), le nouveau stylo-injecteur est jugé efficient.

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

Le fabricant prévoit que les parts de marché du stylo-injecteur Basaglar[MC] KwikPen[MC] qui permet une injection de 80 U proviendraient uniquement de celles du stylo-injecteur actuellement inscrit; elles devraient atteindre [redacted] % au cours de la première année. De plus, comme ces deux produits sont au même prix et qu'ils contiennent la même quantité d'insuline, il estime que l'impact budgétaire net serait nul.

L'INESSS juge que les hypothèses du fabricant sont adéquates et ainsi que l'impact de l'inscription du produit sur le budget de la RAMQ serait nul.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

L'INESSS recommande l'inscription du nouveau stylo-injecteur Basaglar[MC] KwikPen[MC] à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments pour le traitement du diabète. Il a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- La valeur thérapeutique de Basaglar[MC] KwikPen[MC] a déjà été reconnue.
- L'augmentation de la quantité d'insuline maximale par injection avec la nouvelle version du stylo-injecteur est avantageuse pour les personnes diabétiques qui ont besoin d'une dose variant de 61 U à 80 U d'insuline.
- Le nouveau stylo-injecteur est jugé efficient.
- L'impact sur le budget de la RAMQ serait nul.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Basaglar[MC] KwikPen[MC] a fait l'objet d'un processus de négociation d'une entente d'inscription confidentielle pour le traitement du diabète. Par conséquent, l'INESSS n'a pas été en mesure de tenir compte de l'ensemble des éléments contenus dans cette entente pour sa recommandation, à l'exception du prix transparent inscrit sur les listes.

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).

DEFITELIO[MC] – Syndrome d'obstruction sinusoïdale

Avis transmis au ministre en MARS 2018

Marque de commerce : Defitelio
Dénomination commune : Défibrotide sodique
Fabricant : Jazz
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 80 mg/ml (2,5 ml)

Avis d'inscription à la Liste Établissements – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Defitelio[MC] à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du syndrome d'obstruction sinusoïdale avec dysfonction rénale et pulmonaire.

Indication reconnue

- pour le traitement d'un syndrome d'obstruction sinusoïdale chez les personnes ayant reçu une transplantation de cellules souches hématopoïétiques et présentant une dysfonction rénale ou pulmonaire.

À l'intention du public

Defitelio[MC] est un médicament utilisé pour traiter le syndrome d'obstruction sinusoïdale. Ce syndrome atteint le foie et il est le plus souvent une complication qui survient après une greffe de cellules souches. Les patients qui sont atteints de la forme grave peuvent avoir une dysfonction des reins et des poumons. Sans traitement, ils décèdent dans plus de 80 % des cas.

L'évaluation de Defitelio[MC] repose sur plusieurs études dont les résultats montrent que ce médicament améliore le taux de survie des patients atteints de la forme grave de ce syndrome.

Le coût de traitement de Defitelio[MC] est élevé. Toutefois, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est jugé efficient lorsqu'il est comparé aux meilleurs soins de soutien. Par ailleurs, l'INESSS estime qu'au cours des trois prochaines années, l'inscription de Defitelio[MC] entraînerait des dépenses d'environ 1,8 M$ pour le système de santé, pour traiter 16 patients.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La défibrotide est un mélange d'oligonucléotides dont le mode d'action n'est pas entièrement élucidé. Il possède toutefois des propriétés profibrinolytiques et pourrait jouer un rôle dans la protection 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).

cellules endothéliales. Il est indiqué « pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints d'une maladie veino-occlusive (MVO) hépatique, également appelée syndrome d'obstruction sinusoïdale (SOS), associée à un dysfonctionnement rénal ou pulmonaire, à la suite d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) ». Il s'agit de la première évaluation de Defitelio[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le SOS est une des complications potentielles qui peuvent survenir après une TCSH. Il se définit tout d'abord par une atteinte des cellules endothéliales sinusoïdales du foie puis évolue vers une obstruction des veines centrolobulaires hépatique. L'incidence moyenne serait d'environ 14 %, mais varie grandement selon le type de greffe et le régime de conditionnement utilisé (Coppell 2010). En effet, les patients ayant reçu un régime de conditionnement myéloablatif ainsi que ceux ayant reçu une greffe allogénique risquent davantage de développer cette complication. Habituellement, la maladie se développe dans les 21 jours suivant la TCSH, mais un début plus tardif est également possible. Le SOS se caractérise, entre autres, par une hyperbilirubinémie, de l'ascite, une augmentation du poids et une hépatomégalie qui peut être douloureuse. Lorsque la maladie s'aggrave, elle peut être associée à une dysfonction de certains organes, notamment des reins et des poumons. À ce stade, le SOS est associé à un taux de mortalité de plus de 80 % (Coppell).

La prise en charge repose sur des soins de soutien incluant notamment la restriction liquidienne, les diurétiques et la paracentèse. De plus, les patients pouvaient, jusqu'à tout récemment, avoir accès à la défibrotide par le programme d'accès spécial de Santé Canada. Toutefois, aucun médicament pour le traitement du SOS n'est actuellement inscrit aux listes.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, celles de Richardson (2010, 2016 et 2017) et de Corbacioglu (2016) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

<u>Étude de Richardson 2016</u>

Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, en mode ouvert et contrôlé par une cohorte historique. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité de la défibrotide chez des enfants et des adultes atteints du SOS grave survenu après une TCSH. Les patients inclus devaient avoir un SOS défini selon les critères de Baltimore et devaient présenter une dysfonction rénale ou pulmonaire dans les 28 jours suivants la TCSH. Les mêmes critères d'inclusion s'appliquaient aux sujets de la cohorte historique. Le diagnostic de ceux-ci était jugé par un comité indépendant qui était à l'insu de l'évolution du syndrome. Les patients du groupe traité ont reçu de la défibrotide à une dose de 25 mg/kg/jour pendant un minimum de 21 jours. Le paramètre d'évaluation principal est le taux de survie 100 jours après la TCSH. Les principaux résultats, selon la population en intention de traiter, sont présentés au 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 Richardson 2016

Paramètre d'évaluation	Défibrotide (n = 102)	Cohorte historique non traitée (n = 32)	Différence ajustée[a] (IC95 %) Valeur p
Taux de survie 100 jours après la TCSH	38,2 %	25,0 %	23,0 % (5,2 à 40,8) p = 0,0109
Réponse complète 100 jours après la TCSH[b]	25,5 %	12,5 %	19,0 % (3,5 à 34,6) p = 0,0160

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; TCSH : Transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

a Ajustement selon le quintile du score de propension.

b Proportion de patients présentant une réponse complète définie par la résolution des anomalies des paramètres utilisés pour le diagnostic du syndrome d'obstruction sinusoïdale et de la dysfonction viscérale.

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

- Cette étude est de faible niveau de preuve puisqu'il n'y a pas de répartition aléatoire et qu'elle est réalisée en mode ouvert. De plus, le nombre de patients inclus dans la cohorte historique est faible et inférieur à celui initialement prévu au protocole.
- Les critères d'inclusion sont considérés comme adéquats et permettent de bien cibler les sujets ayant une atteinte grave.
- Le taux de survie et la réponse complète 100 jours après la TCSH sont des paramètres d'évaluation pertinents et représentent des objectifs de traitement importants chez ces patients.
- La comparaison avec un contrôle historique est acceptable dans le contexte de cette maladie peu fréquente dont le taux de mortalité est élevé. En effet, l'ensemble des données disponibles au moment de cette étude indiquait des résultats prometteurs, donc il était éthiquement difficile de réaliser une étude contre placebo.
- Le diagnostic des patients de la cohorte historique était jugé par un comité indépendant qui était à l'insu de l'évolution du syndrome, ce qui limite les biais de sélection.
- La population incluse représente bien celle traitée au Québec. Toutefois, les critères de Baltimore limitent à 21 jours le délai entre la greffe et l'apparition du SOS, alors que celui-ci peut survenir plus tardivement en pratique clinique.

Les résultats indiquent que la défibrotide améliore le taux de survie à 100 jours, comparativement à la cohorte historique non traitée. De surcroît, une plus grande proportion de patients a atteint une réponse complète dans le groupe traité. Les résultats sont considérés comme cliniquement significatifs, bien qu'il demeure une certaine incertitude en raison du faible nombre de patients inclus dans la cohorte historique.

Innocuité

Les effets indésirables les plus souvent rapportés dans les deux groupes sont notamment l'hypotension, les hémorragies alvéolaires pulmonaires, l'épistaxis, les pétéchies, la diarrhée et les vomissements. La fréquence de ceux-ci est toutefois plus importante dans la cohorte historique. Pour ce qui est des effets indésirables de grade 3, 4 ou 5 chez les patients traités avec la défibrotide, les hémorragies et l'hypotension sont ceux les plus souvent rapportés. Toutefois, ces derniers peuvent également être causés par le SOS lui-même. L'innocuité de la défibrotide est donc considérée comme 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).

Étude de Richardson 2010

Il s'agit d'une étude de phase II de détermination de dose, à répartition aléatoire et en mode ouvert. Elle a pour but notamment d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la défibrotide chez des patients atteints d'un SOS à la suite d'une TCSH. Au total, 151 patients ont été répartis pour recevoir de la défibrotide à la dose de 25 mg/kg/jour ou 40 mg/kg/jour pendant un minimum de 14 jours. Le paramètre d'évaluation principal est la réponse complète définie par la résolution de la dysfonction viscérale accompagnée d'une bilirubine sérique totale de moins de 2 mg/dl. Au Canada, la dose recommandée est de 25 mg/kg/jour de défibrotide; ainsi, seuls les résultats de cette dose sont présentés ci-dessous :

- La proportion de patients ayant présenté une réponse complète est de 49 %.
- Le taux de survie 100 jours après la TCSH est de 44 %.

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

- La qualité méthodologique de cette étude est acceptable. Elle inclut des patients suivis de façon prospective, leurs caractéristiques sont bien détaillées et témoignent d'une atteinte grave avec dysfonction viscérale.
- Les patients sont atteints d'un SOS grave avec dysfonction viscérale, ce qui est représentatif des patients traités avec la défibrotide au Québec.
- La réponse complète et le taux de survie à 100 jours après la TCSH sont des paramètres d'évaluations pertinents et représentent des objectifs de traitement important chez ces patients.

Les résultats montrent que la défibrotide à la dose de 25 mg/kg/jour permet d'atteindre une réponse complète et un taux de survie à 100 jours qui sont considérés comme cliniquement significatifs. De plus, ces résultats vont dans le même sens que ceux de l'étude précédente. En ce qui concerne l'innocuité, 3 % des patients ont présenté un effet indésirable de grade 3 ou 4, considéré comme lié au traitement. Pour ce qui est des saignements causés par le traitement, aucun cas de grade 3 ou plus n'a été rapporté.

Publication de Richardson 2017

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, multicentrique, en mode ouvert et sans groupe comparateur. Les patients inclus devaient présenter un SOS, avec ou sans atteinte viscérale, causé ou non par une TCSH. Au total, 573 patients ayant reçu une TCSH ont été inclus et ont reçu de la défibrotide à la dose de 25 mg/kg/jour pendant une durée minimale de 21 jours. Parmi ceux-ci, 351 sujets avaient une dysfonction viscérale. Les principaux résultats de l'analyse intermédiaire sont les suivants :

- Parmi les patients ayant reçu une TCSH, 50,3 % étaient vivants 100 jours après la greffe.
- Parmi les patients avec une atteinte viscérale et ayant reçu une TCSH, 45,3 % étaient vivants 100 jours après la greffe.

Cette étude est de faible niveau de preuve, car il s'agit d'une étude observationnelle dont la population est hétérogène. De fait, les patients pouvaient avoir ou non une atteinte viscérale, ce qui représente une population moins gravement atteinte. Cependant, le sous-groupe de patients ayant une atteinte viscérale représente bien ceux traités en pratique clinique au Québec.

Les résultats indiquent qu'environ la moitié des patients avec ou sans atteinte viscérale sont encore vivants 100 jours après la TCSH. Ce pourcentage est légèrement inférieur chez la population ayant une atteinte viscérale. Toutefois, il s'agit de sujets plus gravement atteints et un nombre plus élevé de décès

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).

était attendu. Ces résultats sont considérés d'ampleur cliniquement significative et vont dans le même sens que ceux des études précédentes

Publication de Corbacioglu

Elle rapporte une étude de cohorte prospective portant sur la défibrotide utilisée dans le contexte d'un programme permettant un usage compassionnel. Les données étaient rapportées sur une base volontaire. Les patients inclus devaient présenter un SOS avec ou sans dysfonction viscérale, causé par une TCSH, de la chimiothérapie ou de la radiothérapie. Les 710 sujets inclus ont reçu de la défibrotide à différentes posologies pour une durée minimale de 14 jours. Les principaux résultats sont les suivants :

- Les patients ont reçu une dose médiane de 25 mg/kg/jour de défibrotide pendant une durée médiane de 15 jours.
- Parmi tous les patients inclus, 44 % étaient vivants à 100 jours.
- Parmi les patients ayant une atteinte viscérale, 33 % étaient vivants à 100 jours.

Ces données sont de faible niveau de preuve puisqu'il s'agit d'une étude observationnelle pour laquelle les résultats sont rapportés sur une base volontaire. La population est très hétérogène et aucun sous-groupe ne cible les patients ayant un SOS avec une atteinte viscérale et ayant reçu une TCSH. De plus les doses utilisées sont variables entre les patients et la durée médiane de traitement est inférieure aux 21 jours recommandés, ce qui pourrait avoir influencé les résultats. Par ailleurs, une proportion non négligeable de patients étaient encore vivants lorsque perdus de vue, ce qui génère de l'incertitude sur le bénéfice réel. Cependant, malgré cette incertitude, on constate que les résultats dans ce contexte de vie réelle vont dans le même sens que les études précédentes.

Besoin de santé

Sans traitement, le taux de mortalité des patients atteints d'un SOS avec dysfonction viscérale est très élevé. Il existe un grand besoin de santé pour ces patients du fait qu'aucun traitement spécifique n'est inscrit aux listes. Les données évaluées montrent que la défibrotide augmente la survie chez les adultes et les enfants atteints d'un SOS avec dysfonction viscérale; ce médicament pourrait donc combler 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 défibrotide satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du SOS avec dysfonction rénale ou pulmonaire chez les patients ayant reçu une TCSH.

Motifs de la position unanime

- Malgré les limites méthodologiques relevées, les résultats d'une étude de phase III comparant des patients traités avec de la défibrotide à ceux d'une cohorte historique non traitée montrent que ce médicament améliore le taux de survie 100 jours après une TCSH de même que la proportion de patients ayant atteint une réponse complète.
- D'autres études appuient les bénéfices observés dans l'étude de phase III.
- L'innocuité de la défibrotide est considérée comme acceptable.
- Les données évaluées indiquent que la défibrotide pourrait combler un besoin de santé chez les patients atteints d'un SOS avec dysfonction viscérale.

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 prix de vente garanti d'une fiole contenant 200 mg de défibrotide est de 614 $. À la posologie quotidienne recommandée de 25 mg/kg, le coût de 21 jours de traitement varie de 12 894 $ à 64 470 $ si l'on considère un poids corporel variant de 3,5 kg à 40 kg. Il est de 112 976 $ si l'on considère plutôt un poids de 70 kg.

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 incrémental de la défibrotide en ajout aux meilleurs soins de soutien, comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls, pour le traitement du SOS avec dysfonction viscérale à la suite d'une TCSH. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov simulant l'évolution du SOS avec dysfonction viscérale selon deux phases. La phase aigüe, d'une durée d'un an, comporte trois états de santé, soit l'état initial du SOS avec dysfonction viscérale, la réponse complète et le décès. La phase de long terme est composée de deux états de santé, soit la survie et le décès;
- utilise un horizon temporel à vie;
- intègre les données d'efficacité qui proviennent de l'étude de Richardson (2016) pour la phase aigüe de même que celles des études de Remberger (2011) et d'Ashton (2014) pour la phase de long terme;
- inclut des valeurs d'utilité associées à chaque état de santé qui proviennent des études d'Aberg (2011) et de Szende (2014);
- présente les résultats selon une perspective d'un système public de santé et de services sociaux, dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition du médicament, ainsi que de la prise en charge de la maladie.

Son ratio coût -utilité incrémental s'établit à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de [redacted] $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 $/QALY gagné est de [redacted] %.

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

- Données cliniques : Dans son analyse, le fabricant a utilisé les données issues du rapport de l'étude clinique de Richardson plutôt que celles présentées dans la publication. L'INESSS estime que ces dernières auraient dû être appliquées dans le modèle.
- Durée de la phase aigüe : Le fabricant a retenu une durée de 365 jours à la suite d'une TCSH pour la phase aigüe du syndrome. Or, selon les experts consultés, le temps nécessaire à la résolution du SOS avec dysfonction viscérale est plus court. La durée a ainsi été réduite à 100 jours, plus proche de ce qui est observé en clinique.
- Extrapolation de la survie globale : Afin d'obtenir les données de survie globale deux ans après la TCSH, le fabricant a réalisé deux extrapolations successives. Celles-ci sont basées, d'une part, sur les résultats de l'étude de Remberger, d'autre part, sur les probabilités de survie de la population générale qu'il a ajustées selon le ratio de survie relative issu de l'étude d'Ashton. L'INESSS a plutôt

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).

appliqué les ratios de mortalité standardisés disponibles à différents moments suivant la TCSH de l'étude d'Ashton pour extrapoler ces données.

- Coûts d'hospitalisation : Selon le fabricant, le temps d'hospitalisation supplémentaire causé par un SOS avec dysfonction viscérale se répartit à 85 % en unité de soins intensifs et à 15 % en unité de soins intermédiaires. Toutefois, l'INESSS est d'avis que la totalité de l'hospitalisation serait en unité de soins intensifs.
- Valeur d'utilité : La valeur retenue par le fabricant pour les états de réponse complète et de survie provient d'une étude réalisée en Europe auprès de la population générale. L'INESSS retient plutôt l'hypothèse que cette valeur devrait refléter les préférences de patients ayant reçu une TCSH. Une valeur d'utilité plus faible, issue de l'étude de Slovacek (2005), a ainsi été retenue pour chacun.

Une limite importante à l'analyse a de plus été relevée. Elle provient de l'absence de complications à la suite de la TCSH dans le modèle, alors que certains événements, tels que la maladie du greffon contre l'hôte ou une rechute, pourraient survenir chez les patients ayant récupéré d'un SOS avec dysfonction viscérale. Cette limite fait que les coûts seraient sous-estimés alors que les années de vie et les années de vie pondérées par la qualité seraient surestimées pour les patients traités à la défibrotide. Le ratio coût-utilité incrémental est ainsi jugé sous-estimé. Toutefois, l'ampleur de ces variations demeure inconnue puisque plusieurs facteurs pourraient influencer la survenue de complications à la suite de la TCSH.

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 de la défibrotide, en ajout aux meilleurs soins de soutien, comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls pour le traitement du syndrome d'obstruction sinusoïdale avec dysfonction viscérale

Perspective du MSSS	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a]				
1. Données cliniques	1,730	1,546	41 883	27 098
2. Durée de la phase aigüe	3,462	3,084	27 396	8 884
3. Extrapolation de la survie globale	1,713	1,558	27 396	17 588
4. Coûts d'hospitalisation	1,730	1,546	24 556	15 886
5. Valeur d'utilité	1,730	1,247	27 396	21 975
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3+4+5	3,426	2,469	40 610	> 16 450[b]
BORNE INFÉRIEURE				
1+2+3+4	3,426	3,109	40 610	> 13 061[b]
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2[c]+3+4+5	2,110	1,514	40 610	> 26 831[b]
ANALYSES DE SENSIBILITÉS PROBABILISTES	La probabilité est de : 100 % que le ratio soit ≤ à 50 000 $/QALY gagné.			

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; 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 apportées au scénario de base du fabricant.

b Les complications à la suite d'une TCSH ne sont pas considérées, ce qui sous-estime les coûts et surestime les années de vie et les années de vie pondérées par la qualité des patients prenant la défibrotide. Par conséquent, les ratios différentiels sont jugés sous-estimés.

c La durée de la phase aigüe a été allongée à 180 jours postgreffe, correspondant à la dernière mesure d'efficacité de l'étude de Richardson (2016).

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental de la défibrotide en ajout aux meilleurs soins de soutien par rapport aux meilleurs soins de soutien seuls est d'au moins 16 450 $/QALY gagné. Bien que le modèle minimise les complications à la suite d'une TCSH des patients traités avec la défibrotide, l'INESSS considère qu'elle constitue une stratégie efficiente. Selon les analyses de sensibilité effectuées, celui-ci pourrait varier de 13 061 $/QALY gagné à 26 831 $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 $/QALY gagné est de 100 %.

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

La TCSH implique des coûts importants pour le système de santé et de services sociaux et mobilise plusieurs ressources. Elle s'accompagne de plusieurs interventions médicales et médicamenteuses afin de limiter les complications et les décès à la suite de cette intervention. Le SOS est une complication possible de la TCSH qui peut être fatale, particulièrement si elle est accompagnée d'une dysfonction viscérale. Le traitement de celui-ci fait partie intégrante de la prise en charge du patient greffé. L'ajout de la défibrotide aux autres interventions permettrait de limiter les décès associés à la TCSH.

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant, visant le remboursement de la défibrotide chez les patients ayant développé un SOS avec dysfonction viscérale à la suite d'une TCSH. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques et des données non publiées. 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 TCSH au Québec	[redacted]	435
Croissance annuelle du nombre de TCSH au Québec	[redacted] %	5 %
Proportion de TCSH allogéniques avec régime myéloablatif	s.o.	50 %
Proportion de SOS parmi les TCSH allogéniques avec régime myéloablatif	[redacted] %	5,4 %
Proportion de SOS parmi les TCSH allogéniques avec régime non myéloablatif et les TCSH autologues	[redacted] %	1 %
Proportion de SOS avec dysfonction viscérale	[redacted] %	46 %
Nombre de personnes traitées (3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	5, 5 et 6
Marché		
Parts de marché annuelles de la défibrotide	[redacted] %	100 %
Coût de traitement		
Poids moyen des patients	53,7 kg	< 18 ans : 31 kg > 18 ans : 80 kg
Proportion de TCSH chez des personnes de moins de 18 ans	s.o.	12,6 %

s.o. : Sans objet; SOS : Syndrome d'obstruction sinusoïdale; TCSH : Transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de [redacted] patients au bout de la troisième année, un impact net sur trois ans de [redacted] $ est estimé sur le budget des établissements.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate dans l'ensemble. Toutefois, il a modifié certains paramètres, notamment :

- Nombre de TCSH : Le fabricant a utilisé des données provenant de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont, qu'il a ensuite extrapolées à l'échelle du Québec. L'INESSS, sur la base de statistiques provenant des établissements pratiquant ce type d'intervention, estime que le nombre de TCSH serait inférieur. Cela a un effet à la baisse sur les estimations.
- Croissance annuelle : Le fabricant s'est basé sur l'hypothèse d'une augmentation du nombre de cancers hématologiques pour estimer la croissance du nombre de TCSH. Toutefois, cette valeur a été jugée trop élevée considérant les ressources disponibles et, par conséquent, a été diminuée. Cela a un effet à la baisse sur les estimations.
- Proportion de patients avec un SOS parmi les TCSH : Le fabricant estime que la proportion de patients avec un SOS serait la même indépendamment du type de greffe ou du régime de conditionnement reçu. Selon l'avis d'experts consultés, cette proportion serait plus faible dans le cas de greffes autologues ou d'allogreffes avec régime non myéloablatif. Cela a un effet à la baisse sur les estimations.

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).

- Poids des patients : Le fabricant s'est basé sur l'étude de Richardson (2016) pour estimer le poids moyen des patients. L'INESSS estime que chez les adultes, celui-ci serait beaucoup plus élevé. Cette modification a un effet à la hausse sur les estimations.

Impact budgétaire brut et impact budgétaire net de l'inscription de Defitelio[MC] à la *Liste des médicaments - Établissements* pour le traitement du syndrome d'obstruction sinusoïdale avec dysfonction viscérale (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
Établissements	565 494 $	565 494 $	694 434 $	1 825 422 $
Personnes	5	5	6	16
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles[a]			1 721 656 $
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés[b]			2 470 122 $

a Les estimations tiennent compte d'un poids moyen plus faible des adultes (75 kg).
b Les estimations tiennent compte d'une proportion plus élevée de patients ayant un SOS parmi les greffes autologues et les greffes allogéniques avec régime non myéloablatif (2 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 1,8 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements durant les trois premières années suivant l'inscription de la défibrotide. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 16 patients seraient traités au cours de ces années.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Defitelio[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du SOS avec dysfonction pulmonaire ou rénale chez les patients ayant reçu une TCSH.

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 évaluées montrent que la défibrotide améliore le taux de survie à 100 jours après une TCSH chez les patients ayant un SOS avec dysfonction viscérale.
- L'innocuité de la défibrotide est considérée comme acceptable.
- Les données évaluées indiquent que la défibrotide pourrait répondre à un besoin de santé chez les patients atteints d'un SOS avec dysfonction viscérale.
- Comparée aux meilleurs soins de soutien, la défibrotide en ajout aux meilleurs soins de soutien représente une option jugée efficiente avec un ratio d'au moins 16 450 $/QALY gagné.
- Des coûts d'environ 1,8 M$ sont estimés sur le budget des établissements au cours des trois premières années suivant l'inscription de la défibrotide.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Grâce au programme d'accès spécial de Santé Canada, certains établissements de santé se procuraient des fioles de 200 mg de défibrotide au prix de [redacted] $.

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).

- Chaque réduction de 1 % du prix d'une fiole de défibrotide réduit de 18 254 $ l'impact budgétaire net sur trois ans.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Aberg F, Maklin S, Rasanen P, et coll.** Cost of a quality-adjusted life year in liver transplantation: the influence of the indication and the model for end-stage liver disease score. Liver Transpl 2011;17(11):1333-43.
- **Ashton LJ, Le Marsney RE, Dodds AJ, et coll**. A population-based cohort study of late mortality in adult autologous hematopoietic stem cell transplant recipients in Australia. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20(7):937-45.
- **Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, et coll**. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. Biol Blood Marrow Transplant 2010;16(2):157-68.
- **Corbacioglu S, Carreras E, Mohty M, et coll.** Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: final results from the international compassionate-use program. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22(10):1874-82.
- **Remberger M, Ackefors M, Berglund S, et coll.** Improved survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in recent years. A single-center study. Biol Blood Marrow Transplant 2011;17(11):1688-97.
- **Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, et coll.** Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. Blood 2016;127(13):1656-65.
- **Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, et coll.** Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-Finding Trial. Biol Blood Marrow Transplant 2010;16(7):1005-17.
- **Richardson PG, Smith AR, Triplett BM, et coll.** Defibrotide for patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome: interim results from a treatment IND Study. Biol Blood Marrow Transplant 2017;23(6):997-1004.
- **Slovacek L, Slovackova B, Jebavy L.** Global quality of life in patients who have undergone the hematopoietic stem cell transplantation: finding from transversal and retrospective study. Exp Oncol 2005;27(3):238-42.
- **Szende A, Janssen B, Cabases J**. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D : Springer; 2014.

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).

DITROPAN XL[MC], MICTORYL[MC], MYRBETRIQ[MC], OXYTROL[MC], TOVIAZ[MC] ET TROSEC[MC] – Hyperactivité vésicale

Avis transmis au ministre en mars 2018

Marque de commerce : Ditropan XL
Dénomination commune : Oxybutynine (chlorure d')
Fabricant : Janss. Inc

Marque de commerce : Mictoryl
Dénomination commune : Propivérine (chlorhydrate de)
Fabricant : Duchesnay

Marque de commerce : Myrbetriq
Dénomination commune : Mirabegron
Fabricant : Astellas

Marque de commerce : Oxytrol
Dénomination commune : Oxybutynine
Fabricant : Actavis

Marque de commerce : Toviaz
Dénomination commune : Fésotérodine (fumarate de)
Fabricant : Pfizer

Marque de commerce : Trosec
Dénomination commune : Trospium (chlorure de)
Fabricant : Sunovion

Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicament d'exception (Ditropan XL[MC], Myrbetriq[MC], Oxytrol[MC], Toviaz[MC] et Trosec[MC])

Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicament d'exception – Avec conditions (Mictoryl[MC])

RECOMMANDATION – DITROPAN XL[MC], MYRBETRIQ[MC], OXYTROL[MC], TOVIAZ[MC] ET TROSEC[MC]
En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de modifier l'indication reconnue de Ditropan XL[MC], de Myrbetriq[MC], d'Oxytrol[MC], de Toviaz[MC] et de Trosec[MC] pour le traitement de l'hyperactivité vésicale.

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement de l'hyperactivité vésicale pour les personnes chez qui au moins un des antimuscariniques, inscrits dans la section régulière de la liste, est mal toléré, contre-indiqué ou inefficace.

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).

RECOMMANDATION – MICTORYL[MC]

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'INESSS recommande au ministre de modifier l'indication reconnue de Mictoryl[MC], proposée par l'Institut en février 2018, pour le traitement de l'hyperactivité vésicale, si la condition suivante est respectée et selon l'indication reconnue pour le paiement proposée.

Condition

- Si la décision du ministre est d'inscrire Mictoryl[MC], à la suite du processus de négociation d'une entente d'inscription débuté en février 2018.

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement de l'hyperactivité vésicale pour les personnes chez qui au moins un des antimuscariniques, inscrits dans la section régulière de la liste, est mal toléré, contre-indiqué ou inefficace.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La fésotérodine, l'oxybutynine, la propivérine et le trospium sont des antagonistes des récepteurs muscariniques, alors que le mirabegron est un agoniste sélectif des récepteurs β_3—adrénergiques. Ces médicaments sont indiqués pour le traitement symptomatique de l'hyperactivité vésicale, caractérisée par de l'incontinence avec ou sans impériosité, une fréquence mictionnelle accrue, une urgence mictionnelle ou toute combinaison de ces symptômes. Plusieurs agents antimuscariniques destinés au traitement de ce syndrome sont inscrits dans la section régulière des listes des médicaments, soit : l'oxybutynine à libération immédiate (versions génériques), la solifénacine (Vesicare[MC] et versions génériques) et la toltérodine (Detrol[MC], Detrol LA[MC] et leurs versions génériques). Il s'agit d'une réévaluation des indications reconnues de Ditropan XL[MC], de Mictoryl[MC], de Myrbetriq[MC], d'Oxytrol[MC], de Toviaz[MC] et de Trosec[MC], en vue de tenir compte du transfert à la section régulière des listes des médicaments de la solifénacine et de la toltérodine en juin 2017. Notons que Mictoryl[MC] a fait l'objet de recommandations de la part de l'INESSS en février 2018 et que le ministre a sursis à sa décision à leur sujet.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Les indications reconnues pour le paiement à réviser imposent actuellement de considérer l'usage de l'oxybutynine à libération immédiate avant de recourir aux médicaments d'exception visés. Par conséquent, un patient qui a pris de la toltérodine ou la solifénacine sans succès se voit contraint d'essayer l'oxybutynine à libération immédiate, souvent moins bien tolérée que les autres agents pour traiter l'hyperactivité vésicale. Or, cet impératif s'avère moins pertinent d'un point de vue clinique, car l'usage de la toltérodine ou de la solifénacine est une option valable comme premier choix de traitement, avant d'accéder à un médicament d'exception. Aussi des modifications aux indications reconnues savèrent nécessaires.

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 coût mensuel d'un traitement avec l'oxybutynine à libération immédiate est de 6 $ à 9 $, selon la posologie utilisée, et de 13 $ et 15 $ pour la solifénacine et la toltérodine, respectivement. Le coût de chacun des médicaments inscrits à la section des médicaments d'exception est supérieur (23 $ à 165 $) à celui des produits inscrits à la section régulière.

Tous les agents indiqués pour le traitement de l'hyperactivité vésicale inscrits à la section régulière des listes sont considérés comme efficients. Ils pourraient donc tous être utilisés avant l'usage de ceux inscrits à la section des médicaments d'exception.

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

Analyse d'impact budgétaire

L'impact sur le budget de la RAMQ serait négligeable à la suite de la modification des indications pour le paiement pour le traitement de l'hyperactivité vésicale.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre de modifier les indications reconnues de Ditropan XL[MC], d'Oxytrol[MC], de Mictoryl[MC], de Myrbetriq[MC], de Toviaz[MC] et de Trosec[MC], afin de les faire davantage correspondre à la pratique clinique en matière de traitement de l'hyperactivité vésicale. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- Les indications reconnues actuelles de ces médicaments obligent l'usage de l'oxybutynine à libération immédiate avant d'y accéder lorsque la toltérodine ou la solifénacine ont d'abord été essayées. Cette contrainte est jugée inappropriée d'un point de vue clinique, en raison du profil d'innocuité moins favorable de l'oxybutynine à libération immédiate.
- D'un point de vue pharmacoéconomique, les médicaments de la section régulière des listes sont tous efficients et peuvent être pris avant ceux de la section des médicaments d'exception.
- La modification proposée pour chacune des indications, pour le paiement des traitements de l'hyperactivité vésicale, engendrerait un impact budgétaire négligeable pour la RAMQ.

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).

GLATECT[MC] – Sclérose en plaques de forme rémittente

Avis transmis au ministre en mars 2018

Marque de commerce : Glatect
Dénomination commune : Glatiramère (acétate de)
Fabricant : Phmscience
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue)
Teneur : 20 mg/ml (1 ml)

Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Glatect[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement des adultes atteints de sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente. Les indications reconnues pour le paiement sont les mêmes que celles du glatiramère (acétate de).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Glatect[MC] est un médicament complexe non biologique ultérieur du glatiramère, un agent immunomodulateur, dont le produit de référence est Copaxone[MC]. Glatect[MC] est approuvé pour le traitement des patients ambulatoires atteints de SEP rémittente, y compris les patients qui ont présenté un seul événement démyélinisant et qui ont des lésions typiques de la SEP à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale : pour réduire la fréquence des poussées cliniques et pour réduire le nombre et le volume des lésions cérébrales actives détectées par IRM cérébrale. Copaxone[MC] est actuellement inscrit à la section des médicaments d'exception des listes pour cette indication. Il s'agit de la première évaluation de Glatect[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Au moment d'évaluer le présent dossier, il n'existe pas de directives réglementaires au Canada pour l'homologation des médicaments complexes non biologiques ultérieurs, dont fait partie Glatect[MC]. Ce dernier a donc été autorisé pour commercialisation, notamment à la suite de l'évaluation de données de qualité portant sur les propriétés physico-chimiques, l'activité biologique et le profil immunogène de Glatect[MC] comparativement à celles du produit novateur, en plus de données cliniques d'efficacité et d'innocuité.

Par conséquent, l'INESSS s'est penché sur les éléments suivants afin d'évaluer la valeur thérapeutique de Glatect[MC] :

- les données de caractérisation qui soutiennent la similarité de Glatect[MC] avec son produit de référence (données non publiées)

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 données cliniques comparatives de l'essai d'équivalence GATE (Cohen 2015) et de sa phase de prolongation (Selmaj 2017).

Données de caractérisation

Des données de caractérisation non publiées ont été revues afin d'apprécier les différences pouvant exister entre le médicament ultérieur du glatiramère et son produit de référence. Ces données incluent la caractérisation de la structure moléculaire, des propriétés physico-chimiques et de l'activité biologique des deux produits. Bien que certaines différences aient été observées, elles s'avèrent non significatives ou sont jugées sans effet important sur l'activité de Glatect^MC^ *in vitro*. L'exercice de caractérisation effectué selon une approche orthogonale est rigoureux, et ce, malgré les limites inhérentes à la caractérisation du glatiramère.

Données cliniques comparatives

L'étude GATE est un essai d'équivalence de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de neuf mois. Elle a pour but de démontrer que l'efficacité et l'innocuité de Glatect^MC^ sont comparables à celles de Copaxone^MC^ de source européenne. Les patients inclus sont des adultes de 55 ans ou moins, atteints de SEP de forme rémittente diagnostiquée selon les critères révisés de McDonald (2010). Ils devaient avoir subi au moins une poussée dans l'année avant l'inclusion et présenter un score de 5,5 ou moins sur l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale*). De plus, ils devaient présenter au moins une lésion rehaussée par le gadolinium en T1 à l'IRM cérébrale et n'avoir jamais été traités au glatiramère. Les patients ont été répartis en trois groupes selon un ratio 4,3:4,3:1, pour recevoir une dose de 20 mg de Glatect^MC^, de Copaxone^MC^ ou d'un placebo par voie sous-cutanée une fois par jour. Le paramètre d'évaluation principal est le nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium en T1 durant les mois 7 à 9. Selon l'analyse séquentielle prévue, l'efficacité combinée de Glatect^MC^ et de Copaxone^MC^ sur le paramètre d'évaluation principal doit être supérieure à celle du placebo. Il est ensuite convenu que l'équivalence entre les traitements actifs est démontrée si l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) du ratio entre les groupes se situe entre 0,727 et 1,375. Les principaux résultats obtenus selon l'ensemble d'analyse intégrale sont présentés 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).

Principaux résultats de l'étude GATE (Cohen 2015)

Paramètre d'évaluation	Glatect[MC] (n = 353)	Copaxone[MC] (n = 357)	Placebo (n = 84)
Nombre moyen estimé de lésions rehaussées au gadolinium en T1 pour les traitements actifs combinés et pour le placebo durant les mois 7 à 9[a]	0,40 p < 0,001[b]		0,82
Nombre moyen estimé de lésions rehaussées au gadolinium en T1 pour chaque traitement actif durant les mois 7 à 9[a] Ratio (IC95 %)	0,45 1,095 (0,883 à 1,360)[c]	0,41 s.o.	s.o. s.o.
Taux annualisé de poussées[d]	0,31	0,40	0,38
Changement moyen estimé à l'EDSS[e]	-0,11	-0,08	-0,02

EDSS : *Expanded Disability Status Scale*; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; s.o. : Sans objet.

a Nombre cumulatif de lésions nouvelles et de lésions persistantes.

b Valeur p entre la moyenne estimée combinée de Glatect[MC] et Copaxone[MC], comparativement à celle du placebo.

c Correspond au ratio des moyennes estimées de Glatect[MC] par rapport à Copaxone[MC].

d Taux estimés basés sur les poussées confirmées. Une poussée est définie par des symptômes neurologiques nouveaux ou récurrents, sans fièvre ou infection, d'une durée d'au moins 24 heures. De plus, elle doit être accompagnée de nouveaux changements neurologiques confirmés par un neurologue.

e Résultat à 9 mois par rapport à la valeur initiale. L'EDSS est une échelle de 0 à 10 qui mesure la progression de l'incapacité liée à la maladie. Un score élevé reflète un degré d'incapacité plus important. La progression est définie par une augmentation de ce score d'au moins 1 point, si le score initial est ≥ 1 point ou d'au moins 1,5 point s'il est de 0.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Elle inclut un nombre important de sujets, la répartition aléatoire est adéquate et il y a peu de pertes au suivi.
- Les caractéristiques de base des patients sont comparables entre les groupes : la majorité est constituée de femmes d'environ 33 ans et leurs premiers symptômes de SEP sont apparus il y a près de 6 ans. Leur nombre moyen de lésions rehaussées au gadolinium en T1 varie de 2,5 à 2,8, leur nombre moyen de poussées durant les deux années précédant le début de l'étude est de 1,9 et le score moyen à l'EDSS est de 2,7. La population étudiée représente bien celle qui serait traitée au Québec, ce qui appuie la validité externe.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent en raison de l'objectif de cette étude. En effet, bien que le paramètre d'évaluation principal pour les nouveaux traitements de SEP soit habituellement le taux annualisé de poussées, de récentes méta-analyses (Sormani 2009, Sormani et Bruzzi 2013) ont montré une bonne corrélation entre ce dernier et les résultats d'imagerie chez les patients atteints de SEP de forme rémittente.
- Le choix de la formulation européenne de Copaxone[MC] comme produit de référence est approprié puisque sa similitude avec Copaxone[MC] de source canadienne est documentée adéquatement.
- La durée de l'étude est courte. Toutefois, elle est en accord avec le devis de l'étude de Comi 2001 qui a servi de modèle pour l'étude GATE.
- La marge d'équivalence sélectionnée a été justifiée scientifiquement et est jugée acceptable.

Les résultats montrent que les traitements actifs sont supérieurs au placebo pour ce qui est du nombre moyen de lésions rehaussées au gadolinium en T1 durant les mois 7 à 9, ce qui confirme la sensibilité de l'étude. De plus, Glatect[MC] présente une efficacité équivalente à celle de Copaxone[MC] pour ce même paramètre puisque l'IC95 % du ratio entre les groupes est compris dans la marge d'équivalence

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).

prédéfinie. Les résultats de l'analyse sur la population *per protocole* confirment aussi l'équivalence entre les traitements pour cet objectif. Concernant les paramètres cliniques, l'étude GATE ne possède ni le devis ni la puissance pour démontrer une réduction du taux annualisé de poussées ou un changement sur la progression de l'incapacité.

Par ailleurs, à la fin de l'étude GATE, tous les patients avaient la possibilité d'être inclus dans une phase de prolongation à devis ouvert d'une durée de 15 mois, afin de recevoir une dose sous-cutanée de 20 mg de Glatect^MC^ une fois par jour (Selmaj 2017). Cette phase a notamment pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement prolongé avec Glatect^MC^. Les résultats de cette étude, de faible niveau de preuves, indiquent que l'efficacité de Glatect^MC^ semble se maintenir durant son utilisation à long terme ainsi que lors d'un transfert du médicament novateur à Glatect^MC^. En raison de l'absence d'un groupe de patients poursuivant le médicament de référence, il n'est pas possible de tirer de conclusion sur l'efficacité comparative entre les deux traitements lorsque des patients traités avec Copaxone^MC^ sont transférés à Glatect^MC^. Toutefois, rien n'indique que les bénéfices cliniques du produit ultérieur du glatiramère seraient différents de ceux du produit novateur lorsqu'il est utilisé chez des patients qui ont été traités avec Copaxone^MC^.

Innocuité

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables observés sont ceux attendus avec le glatiramère. Les réactions au site d'injection ont été rapportées dans des proportions semblables chez les patients recevant Glatect^MC^ (16,4 %) et Copaxone^MC^ (17,4 %). Il en est de même pour la douleur au site d'injection (3,1 % contre 3,6 %). Aucun nouvel effet indésirable n'a été mis en évidence durant la phase de prolongation de l'étude. Concernant l'immunogénicité, les résultats de la phase à double insu montrent que les niveaux d'anticorps antimédicament sont comparables entre les groupes Glatect^MC^ et Copaxone^MC^. De plus, aucun changement dans l'immunogénicité n'a été observé chez les patients transférés de Copaxone^MC^ à Glatect^MC^ pendant la phase de prolongation. En somme, l'INESSS est d'avis que les profils d'innocuité et d'immunogénicité sont semblables entre les deux produits.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que Glatect^MC^ satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente.

Motifs de la position unanime

- Les données de caractérisation comparatives entre Glatect^MC^ et Copaxone^MC^ sont jugées satisfaisantes compte tenu des limites inhérentes à la caractérisation d'un tel produit.
- Les résultats d'une étude clinique comparative de bonne qualité méthodologique montrent que Glatect^MC^ possède une efficacité jugée équivalente à celle de Copaxone^MC^ pour ce qui est de son effet sur le nombre de lésions rehaussées au gadolinium en T1.
- Le profil d'innocuité et l'immunogénicité du produit ultérieur du glatiramère sont semblables à ceux du produit novateur.
- À la lumière des données évaluées, rien n'indique que les bénéfices cliniques de Glatect^MC^ seraient différents de ceux de Copaxone^MC^.

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'une seringue préremplie de 20 mg de Glatect[MC] est de 37,82 $. En considérant une administration une fois par jour, son coût annuel de traitement est de 13 805 $, ce qui est inférieur à celui de Copaxone[MC] (15 768 $).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer Glatect[MC] à Copaxone[MC] sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Il est estimé que le coût de traitement annuel de Glatect[MC] ([redacted] $) est [redacted] que celui de Copaxone[MC] ([redacted] $) pour le traitement de la SEP de forme rémittente.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, puisque rien ne porte à croire que ces formulations de glatiramère puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Par conséquent, le produit à l'étude serait efficient.

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

Le fabricant de Glatect[MC] a prévu la mise en place d'un programme de soutien aux patients semblable à celui qui est offert avec Copaxone[MC]. Le développement de tels programmes financés par l'industrie pharmaceutique comporte un certain risque pour le système public de soins. Le maintien de ces programmes privés, qui incluent souvent les services d'infirmières attitrées, est étroitement lié à la vente du médicament qui en a motivé la mise en place. Dans l'éventualité où l'un des produits perdrait une part de marché significative, l'on craint que les services offerts aux patients diminuent. Par ailleurs, de telles pratiques fidélisent la clientèle à un médicament et rendent plus difficile l'acceptation d'un changement de traitement par le patient. Finalement, dans un contexte où la gestion de ces programmes est effectuée par l'industrie pharmaceutique, la confidentialité des données, la protection de la vie privée et l'indépendance professionnelle soulèvent des enjeux éthiques.

Analyse d'impact budgétaire

L'impact budgétaire présenté par le fabricant est basé sur des données de facturation du glatiramère. Dans cette analyse, il est supposé que :

- [redacted] ordonnances de Copaxone[MC] auraient été remboursées par la RAMQ en 2017 pour le traitement de la SEP de forme rémittente. Parmi ces dernières, [redacted] % l'auraient été pour de nouveaux patients.
- Le nombre d'ordonnances de glatiramère diminuerait annuellement; l'arrivée du nouveau produit ne modifierait pas cette tendance.
- Le taux d'abandon du glatiramère serait de [redacted] % durant la première année d'utilisation et de [redacted] % durant chacune des années subséquentes.
- Parmi les patients nouvellement traités, les parts de marché de Glatect[MC] seraient de [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % au cours des trois premières années. Glatect[MC] irait également chercher des parts de marché aux patients déjà traités avec Copaxone[MC]. Ces dernières seraient de [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % au cours des trois premières années suivant son inscription.

Sur cette base, le fabricant estime que l'inscription de Glatect[MC] génèrerait des économies de [redacted] $ sur le budget de la RAMQ au cours des trois prochaines 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).

La Loi visant à accroître les pouvoirs de la RAMQ et à encadrer les pratiques commerciales en matière de médicaments (Loi 92) a été sanctionnée le 7 décembre 2016. Cette loi permet, entre autres, au ministre de suspendre la couverture d'un médicament lorsqu'un produit concurrent fait l'objet d'une entente d'inscription, ce qui pourrait être le cas ici avec Glatect^MC.

À cette fin, l'INESSS quantifie les économies associées à l'usage de Glatect^MC selon deux scénarios évalués sur un horizon temporel de trois ans :

- Scénario A : Mesure administrative qui permet le remboursement de Copaxone^MC seulement chez les personnes qui l'ont reçu avant l'inscription de Glatect^MC. L'administration de ce dernier serait limitée aux patients n'ayant jamais été traités avec Copaxone^MC. Ce scénario correspondrait également à l'application de la Loi 92, laquelle suspendrait la couverture de Copaxone^MC pour tous les nouveaux patients.
- Scénario B : Application de la règle du prix le plus bas (PPB) lors de l'inscription de Glatect^MC. Les nouveaux utilisateurs de glatiramère prendraient Glatect^MC et ceux déjà traités avec Copaxone^MC devraient débourser la différence de coût entre ce dernier et son produit ultérieur s'ils souhaitent continuer de le prendre, puisqu'il est supposé que la méthode du PPB s'appliquerait à tous.

Ensuite, les changements apportés par l'INESSS qui ont le plus d'effets sont les suivants :

- Le nombre d'ordonnances serait plus faible. De fait, selon les données de facturation de la RAMQ pour l'année 2017, ce nombre serait plutôt de 5 753. De ce dernier, environ 12 % seraient attribuables à de nouveaux utilisateurs.
- Pour le scénario A, le nombre d'ordonnances de Glatect^MC serait de 591, 1 252 et 1 661 au cours des 3 premières années suivant son inscription. Ces ordonnances, inférieures à celles estimées par le fabricant, sont extrapolées à partir des données de facturation de la RAMQ du 1er janvier 2011 au 31 décembre 2017, pour les patients n'ayant jamais reçu Copaxone^MC. Cette modification réduit les économies anticipées.
- Pour le scénario B, l'application de la méthode du PPB à l'ensemble des ordonnances augmente considérablement les économies estimées par le fabricant.

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).

Impacts budgétaires de l'inscription de Glatect^MC à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
SCÉNARIO A : MESURE ADMINISTRATIVE PERMETTANT LE REMBOURSEMENT DE COPAXONE^MC CHEZ LES PERSONNES DÉJÀ TRAITÉES AVEC CE PRODUIT				
IMPACT BRUT[a]				
RAMQ	670 057 $	1 420 080 $	1 884 355 $	3 974 492 $
Nombre d'ordonnances	591	1 252	1 661	3 504
IMPACT NET[b]				
RAMQ	-95 285 $	-201 942 $	-267 964 $	-565 191 $
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées[c]			-625 544 $
SCÉNARIO B : APPLICATION DE LA RÈGLE DU PRIX LE PLUS BAS LORS DE L'INSCRIPTION DE GLATECT^MC				
IMPACT BRUT[a]				
RAMQ	6 002 877 $	5 682 129 $	5 361 380 $	17 046 386 $
Nombre d'ordonnances	5 291	5 008	4 725	15 024
IMPACT NET[b]				
RAMQ	-853 636 $	-808 024 $	-762 412 $	-2 424 072 $
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées[c]			-2 730 037 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations sont réalisées en utilisant une autre méthode de projection du nombre d'ordonnances.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies d'environ 565 000 $ seraient à prévoir pour les trois premières années avec une mesure administrative permettant le remboursement de Copaxone^MC uniquement chez les personnes l'ayant reçu avant l'inscription. Dans un contexte où est considérée l'application de la règle du PPB lors de l'inscription de Glatect^MC, les économies associées à l'usage de Glatect^MC seraient plutôt d'environ 2,4 M$ durant trois ans.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Glatect^MC à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments pour le traitement des adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente.

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 analysées permettent de confirmer que l'efficacité et l'innocuité de Glatect^MC sont similaires à celles de son produit de référence pour le traitement de la SEP de forme rémittente.
- De plus, rien n'indique que les bénéfices cliniques ainsi que les profils d'innocuité et d'immunogénicité de Glatect^MC seraient différents de ceux de Copaxone^MC lorsqu'il est utilisé chez des patients qui ont été traités avec le produit novateur.
- Le coût de traitement de Glatect^MC est légèrement inférieur à celui de Copaxone^MC, et ce, pour une efficacité et une innocuité jugées comparables.

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 un contexte où une mesure administrative permettant le remboursement de Copaxone[MC] uniquement chez les personnes l'ayant reçu avant l'inscription de Glatect[MC] serait considérée, les économies associées à l'usage de Glatect[MC] seraient d'environ 565 000 $ au cours des trois premières années. Advenant l'application de la règle du PPB lors de l'inscription de Glatect[MC], les économies à prévoir seraient plutôt d'environ 2,4 M$.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cohen J, Belova A, Selmaj K, et coll.** Equivalence of generic glatiramer acetate in multiple sclerosis : a randomized clinical trial. JAMA Neurol 2015;72(12):1433-41.
- **Comi G, Filippi M et Wolinsky JS.** European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian glatiramer acetate study group. Ann Neurol 2001;49(3):290-7.
- **Selmaj K, Barkhof F, Belova AN, et coll.** Switching from branded to generic glatiramer acetate: 15-month GATE trial extension results. Mult Scler 2017;23(14):1909-17.
- **Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L, et coll.** Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis : a meta-analytic approach. Ann Neurol 2009;65(3):268-75.
- **Sormani MP et Bruzzi P.** MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised trials. Lancet Neurol 2013;12(7):669-76.

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 au ministre en mars 2018

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)

Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue à la Liste Établissements – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Keytruda[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique.

À l'intention du public

Keytruda[MC] est utilisé pour traiter le cancer urothélial au stade avancé ou métastatique chez des personnes qui ont déjà reçu une chimiothérapie à base de platine. Actuellement, à ce stade de la maladie, certaines chimiothérapies peuvent être administrées, mais il n'existe aucun traitement pour guérir ce type de cancer.

Les résultats d'une bonne étude montrent que Keytruda[MC] prolonge la vie des patients d'environ trois mois par rapport aux chimiothérapies habituellement administrées. De plus, il est moins toxique que ces chimiothérapies, préserve la qualité de vie des patients et pourrait réduire certains de leurs symptômes. Keytruda[MC] représenterait une nouvelle option de traitement et viendrait combler un besoin de santé jugé important.

Le coût de traitement avec Keytruda[MC] est très élevé. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est élevé comparativement à celui des chimiothérapies les plus couramment utilisées. Par ailleurs, l'INESSS estime que durant les trois prochaines années, Keytruda[MC] entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 58,7 millions de dollars pour les établissements de santé pour le traitement de ces patients.

Bien que cette maladie ne puisse pas être guérie à ce stade, l'INESSS est conscient de l'importance, pour les patients et leurs proches aidants, de prolonger la vie et de conserver une bonne qualité de vie, le plus longtemps possible. Malheureusement, dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour qu'elles soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. C'est pourquoi l'INESSS ne recommande pas l'ajout d'une indication à Keytruda[MC] pour le traitement de ce cancer.

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. 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 pembrolizumab est un anticorps monoclonal, humanisé et sélectif, conçu pour bloquer l'interaction entre le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) et ses ligands (PD-L1 et PD-L2), lesquels sont produits par les cellules tumorales et présentatrices de l'antigène. La liaison des ligands au récepteur PD-1 limite l'activité et la surveillance immunologique des lymphocytes T dans les tissus périphériques. En inhibant cette liaison, le pembrolizumab permet l'activation des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral et réactive l'immunité antitumorale.

Le pembrolizumab est notamment indiqué « pour le traitement des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine ou dans les 12 mois suivant la fin d'une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base de platine ». Actuellement, le pembrolizumab est inscrit à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du mélanome et du cancer du poumon, selon certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation de Keytruda[MC] pour le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique récidivant, laquelle a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer urothélial est une maladie relativement fréquente et grave qui atteint jusqu'à quatre fois plus souvent l'homme que la femme et se présente principalement après 60 ans (Miller 2016, Miyasaki 2017). Environ 90 % à 95 % de ces cancers sont des carcinomes urothéliaux et la plupart 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.

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, 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 localement avancé avec une atteinte musculaire (Aldousari 2010, Yu 2017). De plus, 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 privilégié de la maladie localement avancée sans atteinte ganglionnaire est une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une cystectomie. 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).

chimiothérapie adjuvante est plutôt considérée chez les patients présentant une atteinte ganglionnaire. Dans tous les cas, le traitement pharmacologique de première intention de la maladie localement avancée ou métastatique consiste en l'administration d'une chimiothérapie à base de sels de platine. À la progression de la maladie, peu d'options de traitements sont disponibles. Ces dernières, à visée palliative, se limitent généralement aux taxanes. La gemcitabine, en monothérapie ou en association avec le carboplatine, peut aussi être administrée chez certains patients. Notons qu'un statut de performance selon l'ECOG de 2 ou plus, une concentration sérique d'hémoglobine (Hb) inférieure à 10 g/dl, la présence de métastases hépatiques et une récidive moins de trois mois après la dernière dose de chimiothérapie sont des facteurs associés à un mauvais pronostic en deuxième intention de traitement (Bellmunt 2010, Sonpavde 2013).

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude KEYNOTE-045 (Bellmunt 2017), complétée par une mise à jour sous forme d'affiche (de Wit 2017) et par une analyse de qualité de vie (Vaughn 2017), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude KEYNOTE-045 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 du pembrolizumab à celles d'une chimiothérapie standard (docetaxel, paclitaxel ou vinflunine), au choix de l'investigateur. Elle a été réalisée chez 542 adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, ayant récidivé après une chimiothérapie à base de sels de platine. Si celle-ci était administrée dans un contexte néoadjuvant ou adjuvant contre un cancer localisé invasif sur le plan musculaire, la récidive devait survenir dans les 12 mois suivant la dernière dose de platine. De plus, les sujets ne devaient pas avoir reçu plus de deux chimiothérapies systémiques pour la maladie avancée et devaient présenter un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2. Étaient exclus les sujets ayant un ECOG de 2 combiné à au moins un autre facteur associé à un mauvais pronostic. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon l'ECOG, la présence de métastases hépatiques, la concentration sérique d'Hb et le délai depuis la dernière chimiothérapie.

Le pembrolizumab a été administré à la posologie de 200 mg tous les 21 jours, jusqu'à un maximum de 24 mois. Le docetaxel, le paclitaxel et la vinflunine étaient quant à eux administrés à raison d'une dose respective de 75 mg/m^2, de 175 mg/m^2 et de 320 mg/m^2 tous les 21 jours. Les traitements étaient cessés à la progression de la maladie ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable. La poursuite du traitement avec le pembrolizumab était toutefois permise après la progression initiale, et ce, à la discrétion des investigateurs. Les patients du groupe traitements standards ne pouvaient obtenir le pembrolizumab à la progression de la maladie.

Les paramètres d'évaluation principaux sont la survie globale et la survie sans progression évaluée par un comité indépendant, chez la population totale de l'étude et chez les sujets ayant un indice combiné d'expressivité (ICE) du PD-L1 supérieur ou égal à 1 % (≥ 1 %) ou à 10 % (≥ 10 %). Deux analyses intermédiaires étaient prévues au protocole pour évaluer ces paramètres. La seconde a été réalisée lorsqu'environ 90 % du nombre total de décès attendus (370 événements) ont été observés. Après un amendement au protocole, seules les populations totale et ayant un ICE du PD-L1 ≥ 10 % ont été retenues pour cette analyse. Les seuils de signification statistique ont été corrigés pour la multiplicité des analyses de survie globale et de survie sans progression. De plus, l'inflation du risque alpha a 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).

contrôlée pour la réponse tumorale objective. Les principaux résultats de la deuxième analyse intermédiaire, obtenus après un suivi médian de 14,1 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude KEYNOTE-045 (Bellmunt 2017)

Paramètre d'efficacité lors de la 2e analyse intermédiaire	**Pembrolizumab (n = 270)**	**Traitements standards (n = 272)**	**RRI (IC95 %) ou valeur p**
POPULATION TOTALE			
Survie médiane globale	10,3 mois	7,4 mois	0,73 (0,59 à 0,91) p = 0,002[a]
Survie médiane sans progression selon le comité indépendant	2,1 mois	3,3 mois	0,98 (0,81 à 1,19) p = 0,42
Réponse tumorale objective[b]	21,1 %	11,4 %	p = 0,001[c]
Durée médiane de la réponse	Non atteinte	4,3 mois	n.d.
PATIENTS AYANT UN INDICE COMBINÉ D'EXPRESSIVITÉ DU PD-L1[d] ≥ 10 % (n = 74 et n = 90, respectivement)			
Survie médiane globale	8,0 mois	5,2 mois	0,57 (0,37 à 0,88) p = 0,005[e]
Survie médiane sans progression selon le comité indépendant	2,1 mois	3,1 mois	0,89 (0,61 à 1,28) p = 0,24

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; n.d. : Non disponible; RRI : Rapport des risques instantanés; s.o. : Sans objet.

a Les résultats obtenus ont atteint le seuil de significativité prédéfini de 0,0123.

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

c Les résultats obtenus ont atteint le seuil de significativité prédéfini de 0,0170.

d Défini par le pourcentage de cellules tumorales et de cellules immunitaires infiltrant la tumeur exprimant le PD-L1 par rapport au nombre total de cellules tumorales.

e Les résultats obtenus ont atteint le seuil de significativité prédéfini de 0,0065.

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

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique malgré certaines limites.
- L'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets et des investigateurs, mais les paramètres subjectifs ont toutefois été évalués par un comité indépendant, ce qui atténue le risque de biais de détection.
- L'absence de stratification selon le niveau d'expression du PD-L1 limite l'interprétation des résultats puisque les hypothèses principales sont testées dans cette sous-population.
- Les sujets sont généralement bien répartis entre les groupes, à l'exception d'un déséquilibre quant à la proportion de patients ayant reçu le traitement précédent dans un contexte adjuvant ou de première intention d'une maladie avancée. L'effet de ces disparités est inconnu, mais elles ne devraient pas avoir eu d'effet significatif sur l'efficacité, selon les experts consultés.
- Seuls les patients recevant le pembrolizumab pouvaient poursuivre le traitement au-delà de la progression; l'effet de cet élément sur les résultats d'efficacité est inconnu.
- Un pourcentage plus élevé de patients du groupe comparateur se sont retirés de l'étude ou n'ont pas reçu le traitement. De plus, davantage de sujets de ce groupe ont cessé la médication à leur demande ou à celle des investigateurs. Ces disparités pourraient avoir favorisé le pembrolizumab.
- Les principaux paramètres d'évaluation sont adéquats dans le contexte du carcinome urothélial avancé ou métastatique, récidivant.

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

- Une chimiothérapie au choix de l'investigateur est jugée acceptable comme comparateur, car il n'existe pas de traitement de référence administré aux patients atteints d'un carcinome urothélial à ce stade de la maladie. Toutefois, seules les taxanes sont utilisées au Québec et constituent des comparateurs adéquats. La vinflunine n'est pas disponible en Amérique du Nord et son efficacité par rapport aux taxanes est inconnue.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci, majoritairement de sexe masculin, avaient un âge médian de 66 ans, présentaient un statut de performance selon l'ECOG de 0 (41,5 %) ou 1 (55,5 %) et étaient atteints d'un carcinome urothélial de stade IV M1 (95,5 %), localisé principalement dans la vessie ou l'urètre. Environ 21 % avaient subi une cystectomie antérieurement et 15 % avaient reçu une chimiothérapie à base de sels de platine comme traitement néoadjuvant ou adjuvant.
- Le PD-L1 est exprimé par au moins 10 % des cellules tumorales et des cellules immunitaires infiltrantes (ICE du PD-L1 ≥ 10 %) chez 30,2 % des patients.
- La population à l'étude a principalement reçu une chimiothérapie à base de sels de platine en première ou en deuxième intention de traitement d'une maladie avancée inopérable ou métastatique, alors qu'au Québec, la majorité des patients recevraient ce type de chimiothérapie dans un contexte néoadjuvant ou adjuvant. Néanmoins, selon les experts consultés, rien ne porte à croire que cela affecterait significativement les résultats. Notons également qu'il est attendu que l'état de santé des patients soit moins bon en pratique puisque plusieurs d'entre eux pourraient présenter un statut de performance selon l'ECOG de 2 à ce stade de la maladie.

Les résultats obtenus démontrent que le pembrolizumab n'améliore pas la survie sans progression des patients par rapport à une chimiothérapie standard. En raison de leur mode d'action, ce constat est fréquent avec les immunothérapies. Par contre, le pembrolizumab améliore la survie globale de 2,9 mois par rapport aux traitements standards. Ce gain, bien que modeste, est jugé cliniquement significatif en deuxième intention de traitement de ce type de cancer. Toutefois, une incertitude subsiste quant à l'interprétation du rapport du risque instantané (RRI) puisque les courbes de survie se croisent au cours des premiers mois, ce qui affecte la précision de la méthode statistique employée. Les résultats d'analyses de sous-groupes prédéfinis portent à croire que les bénéfices sur la survie globale en faveur du pembrolizumab sont observés dans la plupart des sous-groupes préplanifiés. Notons que l'analyse réalisée selon le traitement comparateur indique que des bénéfices en faveur du pembrolizumab ne sont présents qu'avec la vinflunine. Toutefois, ces sous-analyses sont exploratoires en raison notamment de leur faible puissance statistique.

Des résultats similaires de survie sans progression et de survie globale ont été obtenus dans la sous-population ayant un ICE du PD-L1 ≥ 10 %. Le test d'interaction entre le sous-groupe ayant un ICE du PD-L1 ≥ 10 % et celui ayant un ICE du PD-L1 < 10 % ne démontre pas de différence statistique. De plus, en absence de stratification selon l'expression du PD-L1, la répartition aléatoire exécutée sur la population totale ne peut être transposée à ce sous-groupe. Par conséquent, aucune corrélation ne peut être établie entre l'expression du PD-L1 et l'efficacité du pembrolizumab pour le traitement de deuxième intention ou plus du cancer urothélial après une chimiothérapie à base de sels de platine.

Des effets indésirables de tous grades ainsi que de grade 3 ou plus liés au traitement ont été respectivement rapportés chez 60,9 % et 15 % des sujets recevant le pembrolizumab comparativement à

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).

90,2 % et 49,4 % de ceux recevant les traitements standards. L'effet indésirable de grade 3 ou plus le plus fréquent avec le pembrolizumab est les pneumonites (2,3 %), tandis que les neutropénies (13,3 %), la diminution du nombre de neutrophiles (12,2 %), l'anémie (7,8 %), la fatigue (4,3 %) et la constipation (3,1 %) sont les plus fréquemment rapportés avec les traitements standards. Le pourcentage de sujets ayant cessé le traitement en raison d'effets indésirables est inférieur dans le groupe recevant le pembrolizumab (5,6 % contre 11 %). En somme, la toxicité du pembrolizumab est acceptable et il est généralement bien toléré. Son profil d'innocuité est favorable par rapport aux chimiothérapies standards.

Les données de qualité de vie issues de l'étude KEYNOTE-045 (Vaughn) sont rapportées à l'aide du *Quality-of-Life Questionnaire Core module 30* (QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC). Ce questionnaire est reconnu et validé. Notons qu'au moins 88 % des sujets pressentis ont répondu au questionnaire de qualité de vie jusqu'à la semaine 15. Il ressort notamment de cette analyse que le score de santé globale augmente dans le temps, par rapport à la valeur initiale, dans le groupe pembrolizumab tandis qu'il diminue dans le groupe traitements standards. Toutefois, la différence de score observée entre les deux groupes n'est pas cliniquement significative (< 10 points). Les résultats de cette analyse doivent être interprétés avec prudence, en raison notamment du devis ouvert de l'étude pouvant favoriser le pembrolizumab. Néanmoins, l'INESSS est d'avis que, lorsqu'il est comparé à des chimiothérapies standards, le pembrolizumab ne semble pas provoquer une détérioration de la qualité de vie des patients.

Les résultats de la mise à jour l'étude KEYNOTE-045 effectuée après un suivi médian de 22,5 mois (de Wit) confirment ceux qui ont été observés durant la deuxième analyse intermédiaire. Le pourcentage de patients en vie estimé à 18 mois semble en faveur du pembrolizumab (33,2 % contre 19,7 %). De plus, les réponses obtenues avec le pembrolizumab semblent durables. En effet, 57,9 % des réponses se maintiennent comparativement à 20 % avec les traitements standards. Enfin, le profil d'innocuité demeure similaire malgré une exposition plus longue.

Besoin de santé

Les options thérapeutiques disponibles, en deuxième intention ou plus, d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie à base de platine sont limitées. De plus, elles sont peu efficaces ou elles ont un profil d'effets indésirables défavorable. Le pembrolizumab constituerait une nouvelle option de traitement. Le gain de survie globale par rapport à des traitements utilisés en deuxième intention, combiné à son profil d'innocuité favorable, fait que le pembrolizumab comblerait un important besoin de santé pour les 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).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le pembrolizumab satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, récidivant ou réfractaire.

Motifs de la position unanime

- Les données proviennent d'une étude de bonne qualité.
- Malgré les limites méthodologiques relevées et les réserves émises quant à la validité externe, les données permettent de reconnaître les bénéfices cliniques du pembrolizumab et de généraliser les résultats au contexte québécois.
- Un gain de survie globale de 2,9 mois en faveur du pembrolizumab a été observé par rapport aux chimiothérapies standards. Bien que ce gain soit jugé modeste, il apparaît cliniquement significatif en deuxième ou troisième intention de traitement d'un cancer agressif et de mauvais pronostic.
- Une incertitude est toutefois présente quant à l'ampleur de l'effet du pembrolizumab sur la survie globale des patients. Le bénéfice en faveur du pembrolizumab ne semble apparaître qu'après 4 mois de traitement. Par contre, le pourcentage de patients en vie à 18 mois est plus important dans ce groupe.
- Le pembrolizumab n'améliore pas la survie sans progression comparativement aux chimiothérapies standards, mais ce constat est fréquent avec les immunothérapies.
- Les données évaluées semblent indiquer que l'efficacité du pembrolizumab ne serait pas affectée par le niveau d'expression de PD-L1. Par conséquent, pour l'instant, il est impossible de discriminer les patients sur cette base.
- Même si les résultats sont empreints d'incertitude, ils laissent présager que le pembrolizumab ne provoquerait pas une détérioration de la qualité de vie des patients.
- Le pembrolizumab est généralement bien toléré. Son profil d'innocuité est nettement favorable par rapport à celui des chimiothérapies standards.
- Le pembrolizumab représente une nouvelle option thérapeutique à un stade de la maladie où peu de traitements avérés efficaces sont disponibles. Il comblerait un important besoin de santé très important pour les patients atteints de cette maladie.

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

Le prix soumis d'une fiole contenant 50 mg de poudre de pembrolizumab est de 2 200 $ et celui d'une fiole contenant 4 ml de solution, à une concentration de 25 mg/ml, est de 4 400 $. Le coût de traitement par cycle de 21 jours, à une posologie de 200 mg au jour 1, est de 8 800 $. Il est plus élevé que celui du docetaxel (69 $) et du paclitaxel (35 $), qui sont les plus souvent administrés en pratique. Le coût des chimiothérapies est calculé pour une personne de 1,73 m^2 de surface corporelle.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental du pembrolizumab comparativement aux taxanes, pour le traitement des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine ou dans les 12 mois suivant la fin d'une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base de sels de platine. Cette analyse :

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).

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression, la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude KEYNOTE-045. Les données de survie sans progression et de survie globale sont extrapolées à partir de distributions paramétriques;
- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-dimensional* (EQ-5D) tirées de l'étude KEYNOTE-045;
- est réalisée selon une perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments et de leur administration, du suivi médical, de la prise en charge des effets indésirables, des traitements subséquents, ainsi que ceux des soins de fin de vie.

Son ratio coût-utilité incrémental s'établit à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, ce ratio pourrait varier de [redacted] $/QALY gagné 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 relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité incrémental et il a apporté notamment les modifications suivantes :

- Gain de survie globale : Le gain du pembrolizumab comparativement aux taxanes, modélisé par le fabricant ([redacted] mois), n'est pas appuyé par des données probantes. Ainsi, l'INESSS a effectué deux scénarios dont le gain considéré est plus conservateur.
- Méthode d'ajustement du *crossover* : Les hypothèses qui justifient le choix de la méthode en deux étapes (*two-stage method*) dans le scénario de référence ne sont pas explicitées. De plus, comme peu de patients qui ont pris une taxane ont reçu un anti-PD1/PD-L1 à la progression (14,8 %) et que l'effet du pembrolizumab sur la survie globale est modeste (RRI=0,77) comparativement aux taxanes, l'analyse selon la population en intention de traiter est plutôt considérée dans le scénario de base de l'INESSS. La méthode en deux étapes est présentée en analyse de sensibilité.
- Gain de survie sans progression : Dans l'étude KEYNOTE-045, aucune différence sur la survie sans progression n'est démontrée entre le pembrolizumab et la chimiothérapie au choix de l'investigateur. Ainsi, dans son scénario de base, le gain en survie sans progression généré par la modélisation pour le pembrolizumab est réduit afin de refléter les données probantes.
- Horizon temporel : Étant donné que le carcinome urothélial localement avancé ou métastatique est une maladie grave, que le pembrolizumab s'administrera chez les patients dont le cancer aura progressé malgré une chimiothérapie et qu'il existe de l'incertitude au regard de son efficacité à long terme, l'horizon temporel de 10 ans est jugé trop long. Il a ainsi été réduit à 7 ans, ce qui 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).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le pembrolizumab aux taxanes pour le traitement d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, récidivant ou réfractaire

Perspective MSSS	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a]				
1. Gain de survie globale	0,55	0,43	88 719	205 330
2. Méthode d'ajustement du *crossover*	0,72	0,58	91 099	156 052
3. Gain de survie sans progression	0,93	0,75	98 912	132 296
4. Horizon temporel	0,73	0,60	92 986	156 136
5. Valeurs d'utilité[b]	0,93	0,67	95 297	142 814
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3+4	0,37	0,29	88 921	307 320
BORNE INFÉRIEURE				
1+2[c]+3+4	0,53	0,42	92 193	217 915
BORNE SUPÉRIEURE				
1[d]+2+3+4+5	0,31	0,24	87 805	371 788
ANALYSES DE SENSIBILITÉS PROBABILISTES	La probabilité est de : 0 % que le ratio soit ≤ à 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; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

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

b L'approche utilisée est celle où les valeurs d'utilité varient selon l'état de santé plutôt que celle où elles varient selon le temps jusqu'au décès.

c La méthode d'ajustement du *crossover* en deux étapes (*two-stage method*) est appliquée.

d Une distribution paramétrique log-normale a été utilisée pour extrapoler la survie globale des taxanes, ce qui réduit modestement le gain de survie globale du pembrolizumab comparativement au scénario de base.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental est de 307 320 $/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité effectuées, celui-ci pourrait varier de 217 915 $/QALY gagné à 371 788 $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné est de 0 %. Ainsi, le pembrolizumab n'est pas considéré comme étant une stratégie efficiente.

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 pour le remboursement du pembrolizumab pour le traitement des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine ou dans les 12 mois suivant la fin d'une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base de sels de platine. Cette analyse 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.

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		
Nombre annuel de nouveaux cas de cancer de la vessie	[redacted]	2 990
Prévalence à 5 ans du carcinome urothélial	s.o.	66/100 000
Patients avec un carcinome urothélial localement avancé inopérable ou métastatique		
Proportion de patients avec un carcinome urothélial localement avancé inopérable ou métastatique	s.o.	5,2 %
Proportion de patients référés à un oncologue	[redacted] %	s.o.
Proportion de patients qui ont reçu une chimiothérapie à base de sels de platine en première intention	[redacted] %	90 %
Patients avec un carcinome urothélial qui ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base de sels de platine		
Proportion de nouveaux cas opérables avec un envahissement musculaire	s.o.	25 %
Proportion de patients ayant été diagnostiqués à un stade précoce, qui récidivent et qui ont un envahissement musculaire	s.o.	11 %
Proportion de patients dont la maladie récidive dans les 12 mois suivant un traitement néoadjuvant ou adjuvant	s.o.	30 %
Nombre total de personnes à traiter (3 ans)[a]	[redacted], [redacted] et [redacted]	277, 321 et 306
Marché et traitements comparateurs		
Parts de marché du pembrolizumab (3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	80 %, 85 % et 90 %
Principales provenances des parts de marché	Docetaxel, paclitaxel, gemcitabine/ carboplatine	Docetaxel, paclitaxel, gemcitabine/ carboplatine
Coût de traitement		
Durée de traitement avec le pembrolizumab	Maximum : [redacted] mois	Moyenne : 10 mois Maximum : 24 mois
Coût moyen par personne traitée par le pembrolizumab par année de traitement	Année 1 : [redacted] $ Année 2 : [redacted] $	Année 1 : 67 299 $ Année 2 : 21 069 $

s.o. : Sans objet

a Ce nombre inclut les patients avec un carcinome urothélial localement avancé inopérable ou métastatique et ceux qui ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base de sels de platine.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de [redacted] patients, un impact budgétaire net sur trois ans de [redacted] $ est estimé sur le budget des établissements.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois modifié un ensemble de valeurs et la structure du modèle. Les changements présentés plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Structure du modèle : Le fabricant se sert de données provenant de la base de données ONCO-CAPPS pour quantifier la proportion de patients avec une maladie métastatique et le pourcentage de patients dont la maladie récidive dans les 12 mois suivant un traitement néoadjuvant ou adjuvant. Pour sa part, l'INESSS se base sur les données de prévalence du Comité consultatif de la Société canadienne du cancer (2017) et sur des données épidémiologiques des études d'Aldousari (2010), de Chrism (2017) et de Yu (2017). Il en résulte que la population totale visée 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).

légèrement plus grande dans l'analyse de l'INESSS que dans celle du fabricant, ce qui augmente l'impact budgétaire.

- Proportion de patients référés à un oncologue : L'INESSS suppose que tous les patients seraient pris en charge par un médecin à ce stade de la maladie, ce qui accroît les coûts.
- Parts de marché du pembrolizumab : Sur la base d'avis d'experts, ces parts de marché ont été augmentées par rapport à celles estimées par le fabricant. En effet, le pembrolizumab est mieux toléré et semble plus efficace que les taxanes. Ce changement accroît l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Keytruda[MC] à la *Liste des médicaments - Établissements* pour le traitement d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, récidivant ou réfractaire (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	11 885 940 $	22 524 253 $	24 407 015 $	58 817 208 $
Nombre de personnes	225	323	336	777[a]
IMPACT NET				
Établissements	11 851 232 $	22 481 921 $	24 364 374 $	58 697 527 $
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles[b]			43 438 940 $
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés[c]			74 008 365 $

a Notons qu'une personne ne sera comptabilisée qu'une seule fois, même si elle est traitée pendant plus d'une année.
b Les estimations sont réalisées en considérant la proportion de patients qui récidivent dans les 12 mois suivant la fin de leur traitement néoadjuvant ou adjuvant serait de 20 %.
c Les estimations sont réalisées en considérant que la proportion de patients qui récidivent dans les 12 mois suivant la fin de leur traitement néoadjuvant ou adjuvant serait de 40 %.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 58,7 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements au cours des trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 777 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 pembrolizumab, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 19,6 M$ pour le traitement de 295 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 limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'ajout d'une indication à ce médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire; l'ajout de nouveaux médicaments coûteux à la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose donc un fardeau économique croissant.

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).

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 19 565 842 $

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique	66 325 $ en coût additionnel moyen par patient	295 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures pour des soins infirmiers à domicile	69 $/heure	283 563 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	61 418 $/place	319 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 $/lit	288 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	228 $/jour	85 815 jours

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues des patients ou des groupes de patients au cours de l'évaluation.

Les personnes atteintes d'un carcinome urothélial invasif sur le plan musculaire ou métastatique, récidivant sont confrontées à un pronostic sombre, leur espérance de vie étant généralement de moins de cinq ans. Ces personnes indiquent que la maladie cause notamment une fatigue importante, des problèmes de mobilité, de la diarrhée et de la douleur. 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. De plus, la majorité de ces personnes subissent une cystectomie et doivent apprendre à vivre avec tous les désagréments causés par une vessie artificielle. Elles rapportent également que la maladie engendre du stress, de l'anxiété, de la dépression et de l'insomnie, sans compter les répercussions sur leur vie familiale et sur celle de leurs proches aidants. Tous ces éléments contribuent à la détérioration de la qualité de vie des patients. Les traitements disponibles sont des chimiothérapies peu efficaces et toxiques. Les patients rapportent que les effets indésirables qu'elles provoquent, notamment la fatigue, les nausées, la perte des cheveux, la fièvre, les essoufflements, la douleur, les éruptions cutanées, les saignements et les pneumonies, sont souvent débilitants et diminuent d'autant plus leur qualité de vie. Par conséquent, ils témoignent d'un besoin pour de nouvelles thérapies plus efficaces et sécuritaires. Bien qu'ils se disent prêts à tolérer certains effets indésirables pour faire régresser la maladie, ou, du moins, freiner ou ralentir son évolution, diminuer les symptômes associés et prolonger la vie, ils souhaitent que les nouveaux médicaments améliorent leur qualité de vie.

Perspective du clinicien

Lorsqu'un cancer urothélial invasif sur le plan musculaire ou métastatique progresse malgré une chimiothérapie à base de sels de platine, il n'y a pas de traitement de référence. Quelques chimiothérapies peuvent être administrées en deuxième intention, mais elles sont toxiques et n'ont pas démontré d'avantage significatif pour la survie des patients. Aussi de nouveaux traitements sont-ils nécessaires. Le pembrolizumab est la première immunothérapie autorisée pour ce type de cancer. Une étude de niveau de preuve élevé démontre qu'il prolonge de presque trois mois la vie des patients, par

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).

rapport aux chimiothérapies standards et qu'il permet à plus de patients d'obtenir une réponse objective. Même si ce gain peut paraître modeste, il est significatif pour ce type de cancer pour lequel la survie des patients à ce stade de la maladie est de moins de 12 mois. De plus, sa toxicité est beaucoup moins importante que celle des chimiothérapies et les effets indésirables qu'il provoque sont maintenant bien connus et peuvent être prévenus ou traités. Enfin, la qualité de vie des patients ne semble pas être affectée négativement par l'administration du pembrolizumab; ce traitement pourrait même l'améliorer.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique. L'évolution de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le médecin à divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas les exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle. Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources. Ils témoignent d'une grande préoccupation quant au fardeau financier que l'ajout d'une indication à ces médicaments à la liste imposerait aux établissements de santé.

Perspective du citoyen

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les évaluations en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux, par exemple : un allongement modeste de la vie à un coût potentiellement très élevé, l'attitude souhaitable devant des données de qualité modeste quand nous savons pertinemment qu'il serait illusoire d'espérer la publication de données de meilleure qualité, la difficulté de comparer le traitement des maladies chroniques avec celui des maladies aigües.

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux patients et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un type autre que scientifique. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée, mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'État doit promouvoir. Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du contribuable; ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité, alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures rendant possible le débat démocratique : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal : le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre-ensemble qui assume la diversité.

C'est dans cette perspective que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive, de même que sur différents éléments issus d'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).

analyse ciblée des médias et des médias sociaux concernant les traitements en oncologie ainsi que la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. La perspective citoyenne n'est pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants. Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération en termes de représentation et d'information, ce point de vue doit être construit de façon critique en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et informé.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, car la santé est considérée comme une valeur importante. De plus, les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. Cependant, cet « accès raisonnable » exige la prise en compte des ressources disponibles, il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. Il ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines; néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence le fait que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être créé dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et la disponibilité de l'information pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

L'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen il serait raisonnable de convenir que le pembrolizumab représente une option thérapeutique qui peut être jugée valable, puisqu'il permet de prolonger la vie des patients atteints d'un carcinome urothélial à un stade avancé ou métastatique, qui récidive après une chimiothérapie à base de sels de platine, et qu'il est moins toxique que les chimiothérapies. Cependant, dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable, compte tenu du coût soumis par le fabricant.

Délibération sur l'ensemble des critères 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 pembrolizumab sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, récidivant ou réfractaire.

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

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).

Motifs de la position unanime

- Le pembrolizumab prolonge la survie globale de façon cliniquement significative par rapport aux chimiothérapies standards, appuyé par le pourcentage de patients en vie à 18 mois qui est plus important.
- La toxicité du pembrolizumab est acceptable et il est beaucoup mieux toléré que les chimiothérapies standards.
- Selon les données évaluées, il ne provoquerait pas de détérioration de la qualité de vie des patients.
- Le pembrolizumab constitue une option thérapeutique supplémentaire, à un stade de la maladie où aucun traitement n'a démontré d'avantage sur la survie. Il répondrait donc à un besoin clinique important pour ces patients.
- Comparativement aux taxanes, son ratio coût-utilité incrémental est estimé à 307 320 $/QALY gagné, ce qui est jugé très élevé.
- Il s'agit d'un médicament coûteux et son usage pour cette indication engendrerait des coûts sur le budget des établissements de l'ordre de 58,7 M$ au cours des trois premières années.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Chaque réduction de 1 % du prix de pembrolizumab réduit le ratio coût-utilité incrémental de 3 136 $/QALY gagné et l'impact budgétaire net sur 3 ans de 588 172 $.
- Advenant une entente d'inscription pour Keytruda[MC], l'indication reconnue proposée pour le carcinome urothélial localement avancé ou métastatique pourrait être comme suit :

  - en monothérapie, pour le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, chez les personnes :

    - dont le cancer a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base de sels de platine; si celle-ci a été administrée dans un contexte néoadjuvant ou adjuvant contre un cancer localisé et invasif sur le plan musculaire, la progression devait survenir dans les 12 mois suivant la dernière dose de platine;
      et
    - qui n'ont pas reçu plus de deux traitements systémiques pour la maladie avancée;
      et
    - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. Dans le cas où l'ECOG est de 2, le patient ne doit pas présenter l'un des facteurs de mauvais pronostic suivants : une concentration sérique d'hémoglobine inférieure à 10 g/dl, la présence de métastases hépatiques et une récidive de la maladie au cours des 3 mois suivant la dernière dose de chimiothérapie.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

  Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, définie par les critères IRECIST, confirmée par imagerie.

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 autorisations sont données pour une dose maximale de pembrolizumab de 200 mg toutes les 3 semaines. La durée maximale totale du traitement est de 24 mois.

Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un anticorps ciblant le PD-1 si ce dernier a été administré pour le traitement du carcinome urothélial.

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.
- **Bellmunt J, Choueiri TK, Fougeray R, et coll.** Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. J Clin Oncol 2010;28(11):1850-5.
- **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 Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, et coll.** Pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine for recurrent, advanced urothelial cancer: mature results from the phase 3 KEYNOTE-045 trial. Affiche présentée au congrès annuel de l'European Society for Medical Oncology (ESMO), 8-12 septembre 2017, Madrid, Espagne.
- **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.
- **Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et coll.** Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016;66(4):271-89.
- **Miyazaki J, Nishiyama H**. Epidemiology of urothelial carcinoma. Int J Urol 2017;24(10):730-34.
- **Sonpavde G, Pond GR, Fougeray R, et coll.** Time from prior chemotherapy enhances prognostic risk grouping in the second-line setting of advanced urothelial carcinoma: a retrospective analysis of pooled, prospective phase 2 trials. Eur Urol 2013;63(4):717-23.
- **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.
- **Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER).** Cancer stat facts: bladder cancer. 2007-2013. Disponible à: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html.
- **Vaughn DJ, Bellmunt J, de Wit R, et coll.** Health-related quality of life of pembrolizumab versus chemotherapy for previously treated advanced urothelial cancer in KEYNOTE-045. Affiche présentée au Genetourinary Cancers Symposium, 16-18 février 2017, Orlando, Floride.
- **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).

RYDAPT[MC] – Leucémie aigüe myéloblastique

Avis transmis au ministre en mars 2018

Marque de commerce : Rydapt
Dénomination commune : Midostaurine
Fabricant : Novartis
Forme : Capsule
Teneur : 25 mg

Avis d'inscription à la liste Établissements – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Rydapt[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements,* pour le traitement de la leucémie aigüe myéloblastique (LAM), selon l'indication reconnue proposée.

Indication reconnue :

- en association avec la chimiothérapie d'induction (cytarabine et daunorubicine) et de consolidation (cytarabine), pour le traitement de la leucémie aigüe myéloblastique avec mutation du gène FLT3 nouvellement diagnostiquée.

  Si la chimiothérapie est cessée, la poursuite du traitement avec la midostaurine est autorisée jusqu'à la fin du cycle. L'autorisation est donnée pour un maximum de deux cycles d'induction et de quatre cycles de consolidation. La midostaurine n'est pas autorisée pour le traitement de maintien de la leucémie aigüe myéloblastique.

À l'intention du public

Rydapt[MC] est un médicament utilisé pour traiter la leucémie aigüe myéloblastique (LAM), un cancer de la moelle osseuse. La LAM est une maladie grave. Seulement le tiers des patients vivent plus de cinq ans à la suite du diagnostic. Le traitement généralement administré comprend deux phases. La première est l'induction : elle consiste en une chimiothérapie intensive qui a pour but d'éliminer les cellules leucémiques. La deuxième phase est appelée la consolidation. Elle a pour but d'éliminer les cellules leucémiques résiduelles ou de les empêcher de réapparaître. Elle consiste en une chimiothérapie ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), le plus souvent une greffe provenant d'un donneur différent du receveur (allogreffe).

Rydapt[MC] est un médicament administré par la bouche et destiné aux patients qui présentent une LAM avec mutation FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) venant d'être diagnostiquée. Ce médicament est administré en combinaison avec la chimiothérapie standard donnée en induction et en consolidation.

En ajout à la chimiothérapie, Rydapt[MC] permet de réduire les risques de mortalité et de récidive de 22 % chacun. Il n'augmente pas de façon marquée la toxicité lorsqu'associé à la chimiothérapie qui comporte déjà des effets indésirables nombreux et graves. Aucun médicament n'est commercialisé

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).

spécifiquement pour les patients qui présentent une LAM avec mutation FLT3. Rydapt[MC] viendrait combler un besoin de santé jugé important pour les patients présentant cette caractéristique de la maladie.

Le coût de traitement de Rydapt[MC] est élevé. Toutefois, compte tenu des bénéfices qu'il apporte, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est favorable. Par ailleurs, l'INESSS estime qu'au cours des trois prochaines années, il entraînerait des dépenses d'environ 3 millions de dollars sur le budget des établissements pour le traitement de 106 patients.

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

La midostaurine est un dérivé pharmacologique de la staurosporine de première génération qui inhibe l'activité des tyrosines kinases, dont le FLT3 et le proto-oncogène c-Kit. La midostaurine inhibe la signalisation cellulaire sous-jacente du FLT3, induit l'arrêt du cycle cellulaire et provoque l'apoptose des cellules myéloblastes. L'activité de la midostaurine est observée chez les patients atteints de LAM qui ont la mutation FLT3 ou non.

La midostaurine est indiquée : « en association avec les chimiothérapies d'induction (cytarabine et daunorubicine) et de consolidation (cytarabine) standard pour le traitement des adultes qui ont reçu un diagnostic récent de leucémie aigüe myéloblastique (LAM) avec mutation du gène FLT3 ». Il s'agit de la première évaluation de Rydapt[MC] par l'INESSS. En vertu de la circulaire concernant les responsabilités des établissements quant à la chimiothérapie contre le cancer (MSSS 2000), l'INESSS évalue la présente demande uniquement pour inscription à la *Liste des médicaments – Établissements*.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La Société canadienne du cancer estime à 1 320 le nombre de nouveaux cas de leucémie diagnostiqués au Québec en 2017 et que 700 personnes seront décédées des suites de cette maladie. La LAM est le type de leucémie aigüe le plus fréquent chez l'adulte. La mutation du gène FLT3 est une anomalie moléculaire déterminée au moment du diagnostic. Une mutation à ce niveau provoque une réplication anormale et dysfonctionnelle des myéloblastes. Les mutations du gène FLT3 sont divisées en deux sous-types selon leur localisation et sont désignées ITD ou TKD. Le sous-type de mutation FLT3-ITD est présent chez 20 % à 25 % des patients atteints d'une LAM. Ces derniers sont généralement considérés à haut risque de rechute, en particulier en présence d'un ratio allélique élevé. Le sous-type de mutation FLT3-

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).

TKD est présent chez 5 % à 7 % des patients. L'effet négatif de la mutation FLT3-TKD sur le pronostic est incertain en raison de données contradictoires au sujet de la survie globale dans les études publiées jusqu'à maintenant.

Le traitement de la LAM avec mutation FLT3 comprend en premier lieu une chimiothérapie d'induction, généralement le régime 7+3 (cytarabine et daunorubicine), afin d'obtenir une rémission complète. Lorsque la réponse obtenue est insatisfaisante, un deuxième cycle de chimiothérapie peut être donné. Par la suite, un traitement de consolidation est commencé. Le traitement peut être une chimiothérapie à haute dose (généralement la cytarabine), donnée jusqu'à un maximum de quatre cycles, ou une GCSH. Aucune thérapie ciblée autre que la midostaurine n'est homologuée au Canada pour le traitement de la LAM avec mutation FLT3.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude RATIFY (Stone 2017) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Cette étude est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la midostaurine à celles d'un placebo chez des adultes atteints de LAM avec mutation FLT3. Ce traitement est administré en ajout à la chimiothérapie standard pour le traitement d'induction et de consolidation et en monothérapie pour la phase de maintien. La midostaurine était administrée à une dose de 50 mg deux fois par jour des jours 8 à 21 de l'induction et de la consolidation. Le régime de chimiothérapie durant l'induction était le 7+3, soit la cytarabine 200 mg/m^2/jour des jours 1 à 7 et la daunorubicine 60 mg/m^2/jour des jours 1 à 3). Une réinduction avec ce même régime pouvait être administrée en cas de non-atteinte de la rémission complète. La chimiothérapie de consolidation était le HiDAC (cytarabine 3 g/m^2/dose toutes les 12 heures aux jours 1, 3 et 5 d'un cycle de 28 jours) et son administration pouvait être répétée jusqu'à un maximum de 4 cycles. Un traitement de maintien était commencé par la suite avec la midostaurine en monothérapie pendant un an. La GCSH était une option possible au choix de l'investigateur, la midostaurine était alors cessée.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie globale. Une stratification était faite en fonction du sous-type et du ratio allélique de la mutation FLT3. Les principaux résultats, sur la population en intention de traiter avec un suivi médian de 59 mois, sont présentés au 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 RATIFY (Stone 2017)

Paramètre d'efficacité	Midostaurine (n = 360)	Placebo (n = 357)	RRI (IC95 %), valeur p
Survie médiane globale	74,7 mois	25,6 mois	0,78 (0,63 à 0,96) p = 0,009
Survie médiane sans événement	8,2 mois	3,0 mois	0,78 (0,66 à 0,93) p = 0,002
Survie médiane globale, en excluant les patients n'ayant pas reçu la phase de maintien[a]	[redacted] mois	[redacted] mois	[redacted] ([redacted]) p = [redacted]
Pourcentage de patients ayant une RC	58,9 %	53,5%	p = 0,15
Pourcentage de patients ayant reçu une GCSH	59 %	55 %	p = 0,26

GCSH : Greffe de cellules souches hématopoïétiques; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RC : Rémission complète; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Données internes du fabricant, n = 240 (midostaurine) et n = 272 (placebo).

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- La validité interne ainsi que la validité externe de l'étude sont jugées adéquates. Les risques de biais de sélection et de détection sont jugés faibles. Le biais d'attrition est toutefois important puisque peu de patients ont complété le traitement initialement prévu et que le nombre de patients ayant cessé le traitement prématurément est différent dans les deux groupes. Un biais de performance est également possible en raison des différences dans le nombre de patients ayant commencé chacune des phases du traitement. Les éléments suivants concernant la validité interne et externe ont été relevés :
  - L'étude inclut un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et était stratifiée selon des caractéristiques pertinentes.
  - Moins de patients du groupe midostaurine ont reçu une réinduction que dans le groupe placebo (22,5 % contre 28,3 %) et plus de patients ont commencé la phase de maintien (33,3 % contre 23,8 %). Les traitements reçus au moment de la rechute n'ont pas été documentés.
  - Les pourcentages d'abandon de traitement étaient similaires dans les deux groupes.
- Les caractéristiques initiales des patients étaient suffisamment détaillées et les deux groupes étaient très semblables. La population à l'étude est représentative de celle traitée au Québec sauf pour l'âge médian des patients (47,9 ans dans l'étude et 67 ans en général). Un des critères d'inclusion de l'étude était un âge de 18 à 59 ans.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé pertinent. Il peut toutefois être influencé par un facteur confondant qui est la greffe.
- Le placebo est adéquat comme traitement comparateur, car il n'y a pas de traitement ciblé pour la mutation FLT3 homologué par Santé Canada. Le choix du protocole de chimiothérapie 7+3 est approprié comme traitement d'induction. Cependant, la dose de daunorubicine était de 60 mg/m^2/jour dans l'étude RATIFY alors qu'elle est habituellement de 90 mg/m^2/jour pour les patients de moins de 60 ans. Cette différence entraîne une incertitude sur le bénéfice réel si la dose de daunorubicine administrée est plus élevée.

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 démontrent que l'ajout de la midostaurine à la chimiothérapie prolonge la survie globale et la survie sans événement comparativement au placebo en ajout à la chimiothérapie chez les patients atteints d'une LAM *de novo* avec la mutation FLT3. Moins de patients du groupe midostaurine ont reçu une réinduction que dans le groupe placebo (22,5 % contre 28,3 %) et plus de patients ont commencé la phase de maintien (33,3 % contre 23,8 %). Une nette séparation des courbes de Kaplan-Meier de ces deux paramètres est constatée rapidement après le début du traitement et la diminution du risque de décès de 22 % est jugée importante. Le résultat de survie globale peut être influencé par les traitements reçus en cas de rechute et la GCSH. La courbe de survie qui exclut les patients ayant reçu la midostaurine en maintien est semblable à celle de l'analyse principale. Peu de patients se sont rendus à cette étape du traitement. La phase de maintien a donc peu de poids sur les résultats, ce qui est rassurant étant donné que celle-ci est exclue de l'avis de conformité de Santé Canada. L'étude RATIFY n'inclut pas de patients de 60 ans ou plus; les membres du comité sont toutefois d'avis que les résultats peuvent être extrapolés à la population de 60 ans ou plus, pourvu que leur condition médicale le permette.

Le médicament a démontré un bénéfice sur la survie globale et la survie sans événement pour chacun des sous-types de mutation évalué. Ces analyses sont toutefois exploratoires.

Du point de vue de l'innocuité, seules les toxicités de grade 3, 4 et 5 sont rapportées dans la publication. Le taux est de 92,7 % pour la midostaurine contre 87,8 % dans le groupe placebo ($p = 0,03$). Les effets indésirables les plus courants sont de nature hématologique. Les principales différences entre le groupe midostaurine et le groupe placebo concernent les éruptions cutanées ou la desquamation (14 % contre 8 %, $p = 0,008$) et les nausées (6 % contre 10 %, $p = 0,05$). La toxicité observée est surtout liée à la chimiothérapie d'induction et de consolidation. L'ajout de la midostaurine ne semble pas l'augmenter de façon marquée.

Besoin de santé

Les patients atteints de LAM avec une mutation du gène FLT3 ont un taux de rechutes plus élevé et celles-ci surviennent de façon plus précoce. Ils sont considérés à haut risque de décès prématuré. Il y a donc un besoin de rendre disponibles des traitements pouvant augmenter la survie, bien tolérés, sans répercussions majeures sur la qualité de vie et administrés par une voie d'administration facilitant le traitement ambulatoire de cette maladie.

Les données démontrent que l'ajout de la midostaurine à la chimiothérapie standard procure des bénéfices cliniques substantiels aux patients atteints d'une LAM *de novo* avec la mutation FLT3. En effet, elle permet de prolonger leur survie sans augmenter les effets indésirables du traitement de façon significative et elle s'administre par voie orale. Elle comblerait donc un besoin de santé important chez ces patients.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la midostaurine satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement d'induction et de consolidation de la LAM avec mutation FLT3 nouvellement diagnostiquée.

Motifs de la position unanime

- Les données de l'étude RATIFY permettent de conclure à un effet soutenu de 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).

midostaurine en ajout à la chimiothérapie d'induction et de consolidation sur la survie globale.

- Les résultats sont convaincants malgré le fait que la phase de maintien est exclue de l'avis de conformité de Santé Canada et que la dose de daunorubicine administrée dans le protocole d'induction est généralement plus élevée que celle utilisée dans l'essai clinique.
- La midostaurine n'augmente pas la toxicité de façon marquée lorsqu'elle est administrée avec la chimiothérapie qui comporte à la base un lourd profil de toxicité.
- La voie orale facilite l'administration de ce médicament dans un contexte ambulatoire.
- La midostaurine pourrait combler un besoin de santé important puisqu'elle procure des bénéfices supplémentaires pour les patients atteints de LAM avec mutation FLT3 lorsqu'elle est administrée en ajout au traitement standard.

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

Le prix soumis d'une capsule de 25 mg de midostaurine est de 167,92 $. À la dose recommandée de 100 mg par jour des jours 8 à 21, le coût d'un cycle s'élève à 9 404 $. Il s'ajoute à celui des chimiothérapies standards, soit le protocole 7+3 en induction (2 182 $ par cycle) et l'HiDAC en consolidation (732 $ par cycle). Ces coûts sont calculés pour une personne d'une surface corporelle de 1,73 m^2 et les pertes en médicament sont considérées, selon la stabilité des produits.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse non publiée. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de la midostaurine en ajout aux chimiothérapies standards, en comparaison à ces dernières seules, chez des patients atteints de la LAM avec une mutation FLT3. Cette analyse :

- repose sur un modèle de survie cloisonnée à cinq états de santé, soit le traitement initial de la maladie, la rémission complète, la maladie récidivante ou réfractaire, la GCSH et le décès;
- utilise un horizon temporel de 15 ans;
- s'appuie principalement sur des données d'efficacité et d'innocuité de l'étude RATIFY. Les données de survie globale sont ajustées pour exclure l'effet du traitement avec la midostaurine en maintenance. Aussi, il est supposé que les patients dont la maladie n'aurait pas récidivé durant l'étude pivot seraient guéris; leur probabilité de décès est documentée à l'aide des données de mortalité de la population en général;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir d'une étude d'arbitrage temporel non publiée, réalisée auprès de la population générale;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments, de leur administration et de la prise en charge de leurs effets indésirables, des GCSH, du suivi médical, des traitements subséquents et des soins de fin de vie. De plus, des coûts en pertes de productivité liées au décès, estimés selon la méthode de coût de friction, sont intégrés.

Le fabricant estime que le ratio coût-utilité incrémental s'établit à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, ce ratio pourrait varier de [redacted] $/QALY gagné à [redacted] $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 $/QALY gagné est de [redacted] %.

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 l'ensemble, l'INESSS considère que le modèle pharmacoéconomique est de bonne qualité méthodologique. Toutefois, des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité incrémental ont été relevés et les modifications suivantes ont notamment été apportées :

- Taux de rémission complète et de GCSH : Un avantage important non appuyé par les données de l'étude RATIFY est accordé à la midostaurine au regard de ces issues cliniques. Dans son scénario de base, l'INESSS retire ces avantages, mais conserve les gains de survie globale, de survie sans événement et de survie sans la maladie. Cette modification affecte significativement les résultats à la hausse.
- Valeurs d'utilité : Celles considérées pour la GCSH et le traitement initial sont sous-estimées, selon les experts consultés. Des valeurs alternatives ont été jugées plus réalistes. Il est important de noter que ces états de santé sont d'une courte durée comparativement à l'horizon temporel retenu. Ainsi, l'effet de cette modification est mineur.
- Durée d'hospitalisation : Les valeurs utilisées par le fabricant pour les hospitalisations liées aux traitements d'induction et de consolidation sont très faibles. De fait, elles ne tiennent pas compte de la réalité clinique québécoise où un patient sera hospitalisé pour la totalité du traitement d'induction. Ces durées ont donc été revues à la hausse selon des données obtenues de certains centres traitant la LAM.

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 la midostaurine, en ajout à la chimiothérapie standard, à la chimiothérapie standard seule pour le traitement de la leucémie aigüe myéloblastique

	ΔAVG	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT (perspective sociétale)				
SCÉNARIO DU FABRICANT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a]				
1. Perspective MSSS	0,60	0,78	19 293	24 633
2. Taux de rémission complète	0,60	0,53	24 429	45 749
3. Taux de GCSH	0,60	0,67	16 804	25 076
4. Valeurs d'utilité	0,60	0,79	18 514	23 475
5. Durée d'hospitalisation	0,60	0,78	17 969	22 942
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3+4+5	0,60	0,42	25 264	59 451
BORNE INFÉRIEURE				
1+4+5	0,60	0,79	18 748	23 771
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2[b]+3+4[c]+5	0,60	0,35	31 878	90 509
ANALYSES DE SENSIBILITÉS PROBABILISTES	La probabilité est de : 37 % que le ratio soit ≤ à 50 000 $/QALY gagné et de 85 % qu'il soit ≤ à 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; GCSH : Greffe de cellules souches hématopoïétiques; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

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

b Pour l'analyse de sensibilité, l'INESSS explore un scénario conservateur ne considérant pas de gain de survie sans la maladie chez les patients ayant une rémission complète.

c Les valeurs d'utilité du fabricant sont utilisées pour l'ensemble des états de santé.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité différentiel le plus vraisemblable de l'ajout de la midostaurine à la chimiothérapie standard est de 59 451 $/QALY gagné, ce qui est jugé efficient. Des analyses de sensibilité déterministes ont été effectuées et elles ont généré des ratios variant de 23 771 $/QALY gagné à 90 509 $/QALY gagné. Par ailleurs la probabilité que le ratio soit inférieur ou égal à 50 000 $/QALY gagné ou 100 000 $/QALY gagné est de 37 % et de 85 %, respectivement.

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

La mutation FLT3 est recherchée au moment du diagnostic chez la plupart des patients au Québec puisqu'elle a une valeur pronostique et qu'elle guide le clinicien sur le type de consolidation approprié. Un court délai dans l'obtention du résultat de l'analyse de la mutation FLT3 est primordial pour un usage optimal de la midostaurine afin que ce médicament puisse être commencé au jour 8 de l'induction, comme dans l'étude RATIFY. Le bénéfice serait hautement incertain advenant le cas où la molécule était commencée plus tard dans le cycle d'induction ou au moment de la consolidation. L'accessibilité à cette analyse et la rapidité d'obtention du résultat sont donc nécessaires.

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'ajout de ce médicament à la chimiothérapie d'induction et de consolidation a des répercussions limitées sur les ressources déjà investies dans le suivi et le traitement de ces patients. En effet, il est peu probable qu'il y ait une augmentation du nombre de jours d'hospitalisation et des ressources professionnelles hospitalières ou en clinique externe. Des électrocardiogrammes (ECG) supplémentaires pourraient être demandés à quelques reprises en cours de traitement puisqu'un risque d'augmentation de l'intervalle QT existe avec ce médicament.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire visant le remboursement de la midostaurine en ajout à une chimiothérapie d'induction et de consolidation pour le traitement des patients atteints d'une LAM avec mutation FLT3. 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

PARAMÈTRES	FABRICANT	INESSS
Population admissible au traitement		
Incidence de la LAM	0,0034 %	0,0034 %
Nombre de nouveaux cas de LAM au Québec	[redacted]	285
Proportion de personnes admissibles à une chimiothérapie	[redacted] %	60 %
Proportion de patients évalués pour une mutation FLT3	[redacted] %	100 %
Prévalence de la mutation FLT3	[redacted] %	28 %
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	48, 49 et 49
Marché et traitements comparateurs		
Parts de marché de la midostaurine (3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	63 %, 73 % et 82 %
Coût des traitements		
Surface corporelle moyenne	[redacted] m^2	1,73 m^2
Prise en charge de la midostaurine par les établissements	Induction : [redacted] % Consolidation : [redacted] %	Induction : 100 % Consolidation : 100 %
Durée moyenne de traitement	Induction : [redacted] cycle Consolidation : [redacted] cycle	Induction : 1,1 cycle Consolidation : 1,9 cycle
Dose de daunorubicine	60 mg/m^2	90 mg/m^2

LAM : leucémie aigüe myéloblastique.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de [redacted] patients, des impacts budgétaires nets sur trois ans de [redacted] $ et [redacted] $ sont estimés sur le budget des établissements et celui de la RAMQ, respectivement.

Dans l'ensemble, l'INESSS est d'avis que la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, certains paramètres ont été modifiés, notamment :

- Proportion de personnes admissibles à une chimiothérapie : Les cliniciens consultés considèrent qu'environ 60 % des patients seraient admissibles. Ainsi, cette proportion a été réduite, ce qui diminue les coûts.
- Prise en charge de la midostaurine par les établissements : Le fabricant suppose que [redacted] % des patients recevraient un traitement de consolidation en établissement; le régime général

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'assurance médicaments assumerait ainsi les coûts de traitement pour [redacted] % des patients. Or, selon la circulaire concernant les responsabilités des établissements en regard de la chimiothérapie contre le cancer (MSSS 2000), l'ensemble des traitements devrait être pris en charge par les établissements.

Concernant la prévalence de la mutation FLT3, la documentation scientifique rapporte des prévalences variant sensiblement, de 24 % (Schnittger 2002) à 35 % (Stirewalt 2003). Ce paramètre a été testé en analyse de sensibilité.

Impacts budgétaires de l'inscription de Rydapt^MC^ à la *Liste de médicaments - Établissements* pour le traitement de la leucémie aigüe myéloblastique avec une mutation du gène FLT3 (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements[a]	971 261 $	1 134 012 $	1 283 536 $	3 388 809 $
Nombre de patients	30	36	40	106
IMPACT NET				
Établissements	852 570 $	995 432 $	1 126 684 $	2 974 686 $
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles[b]			2 549 731 $
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés[c]			3 718 358 $

a Les estimations regroupent le coût de la midostaurine et de la chimiothérapie standard. Lorsque seule la midostaurine est considérée, l'impact budgétaire brut sur 3 ans est de 2 984 987 $.
b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une prévalence inférieure de la mutation FLT3 (24 %).
c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une prévalence supérieure de la mutation FLT3 (35 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 3 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements au cours des trois premières années suivant l'inscription de la midostaurine. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 106 patients seraient traités au cours de ces années.

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

L'inscription de la midostaurine, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 1 M$ pour le traitement de 35 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 limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouveaux médicaments à la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

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).

Coût d'opportunité lié à l'inscription de la midostaurine – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 991 562 $

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement de la leucémie aigüe myéloblastique avec une mutation du gène FLT3	28 330 $ en coût additionnel moyen par patient	35 patients
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures pour des soins infirmiers à domicile	69 $/heure	14 370 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	61 418 $/place	16 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 $/lit	15 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	228 $/jour	4 349 jours

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent d'une lettre reçue d'une association de patients au cours de l'évaluation et qui présente les résultats d'un sondage auprès de ses membres atteints de LAM et des proches aidants.

La LAM est une maladie à pronostic sombre. Les patients rapportent que la maladie et ses traitements intensifs entraînent notamment des faiblesses, de la fatigue, des infections à répétition, de la douleur, de la fièvre et des saignements. La LAM provoque un changement radical dès le diagnostic dans le quotidien des patients puisque ceux-ci doivent être hospitalisés dans un premier temps et commencer rapidement une chimiothérapie intensive dont le profil de toxicité est élevé. Cette situation a des répercussions majeures sur les relations familiales et sociales. De plus, certains patients et leurs proches aidants peuvent subir des pertes salariales importantes. Des dépenses supplémentaires engendrées par les déplacements pour les traitements ou l'achat de médicaments sont également à prévoir. Les patients témoignent des conséquences sur les habitudes alimentaires, l'intimité, le fonctionnement physique et la routine que la maladie occasionne.

Par conséquent, il existe un besoin pour de nouvelles thérapies efficaces et sécuritaires. L'administration par voie orale facilite la prise de ce médicament en permettant son administration à domicile durant la consolidation; cela permet aux patients de passer plus de temps à la maison et avec leurs proches. La midostaurine correspond donc au besoin thérapeutique recherché.

Perspective du clinicien

Actuellement, il n'existe aucune thérapie ciblant la mutation FLT3 pour les patients atteints de LAM. Les changements apportés dans le raffinement du diagnostic et de la thérapie médicamenteuse au fil des années ont eu un impact limité sur l'amélioration de la survie des patients.

La midostaurine représente la première option de thérapie ciblée pour cette mutation qui confère un mauvais pronostic à la maladie. Elle s'ajoute à la chimiothérapie standard déjà administrée et procure un avantage sur la survie globale, la survie sans événement et la survie sans maladie, sans augmentation majeure de la toxicité. Ce résultat est important, d'autant plus qu'il n'est pas lié à un taux de rémission

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).

complète ou de greffe supérieur dans le groupe midostaurine. L'analyse de sous-groupes a démontré que les patients répondent, peu importe le sous-type de mutation (IDT et TDK) et le ratio allélique exprimé (pour le sous-type IDT). Il est à noter que la midostaurine ne vise pas à remplacer la greffe de cellules souches comme thérapie de consolidation.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique. L'évolution de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le médecin à divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas les exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite à la *Liste des médicaments – Établissements*. Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle.

Perspective du citoyen

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les évaluations en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux, par exemple : un allongement modeste de la vie à un coût potentiellement très élevé, l'attitude souhaitable devant des données de qualité modeste quand nous savons pertinemment qu'il serait illusoire d'espérer la publication de données de meilleure qualité, la difficulté de comparer le traitement des maladies chroniques avec celui des maladies aigües.

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux patients et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un type autre que scientifique. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée, mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'État doit promouvoir. Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du contribuable; ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité, alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures rendant possible le débat démocratique : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal : le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre-ensemble qui assume la diversité.

C'est dans cette perspective que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive, de même que sur différents éléments issus d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux concernant les traitements en oncologie ainsi qu'à la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. La perspective citoyenne n'est pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants. Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération en termes 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).

représentation et d'information, ce point de vue doit être construit de façon critique en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et informé.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, car la santé est considérée comme une valeur importante. De plus, les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. Cependant, cet « accès raisonnable » exige la prise en compte des ressources disponibles, il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. Il ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines; néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence le fait que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être créé dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et la disponibilité de l'information pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

L'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen, il serait raisonnable de convenir que la midostaurine représente une option thérapeutique qui peut être jugée importante, puisqu'elle permet d'améliorer la survie globale chez certains patients atteints de LAM avec mutation FLT3.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire la midostaurine sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des patients atteints de la LAM avec mutation FLT3.

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 de l'étude RATIFY permettent de conclure à un effet soutenu de la midostaurine en ajout à la chimiothérapie d'induction et de consolidation sur la survie globale.
- L'ajout de la midostaurine à la chimiothérapie standard n'augmente pas de façon marquée la toxicité.
- La voie orale facilite l'administration de ce médicament dans un contexte ambulatoire.
- La midostaurine pourrait combler un besoin de santé important puisqu'elle procure des bénéfices supplémentaires pour les patients atteints de LAM avec mutation FLT3 lorsqu'elle

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).

est administrée en ajout au traitement standard.

- Comparativement aux chimiothérapies standards d'induction et de consolidation, le ratio coût-utilité différentiel de l'ajout de la midostaurine à ces dernières est estimé à 59 451 $/QALY gagné. Ce traitement est donc jugé efficient.
- Des coûts d'environ 3 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements au cours des trois premières années suivant l'inscription de la midostaurine.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Chaque réduction de 1 % du prix de la midostaurine diminue le ratio coût-utilité incrémental, estimé par l'INESSS, de 640 $/QALY gagné. Pour chaque diminution de 1 % de son prix, l'impact budgétaire net sur 3 ans pour le système de santé est réduit de 29 850 $.
- Si le médicament est inscrit sur la Liste des médicaments – Établissements, il serait essentiel d'obtenir le résultat de cette mutation pour tous les patients possiblement admissibles à cette thérapie, peu importe leur provenance géographique, et cela dans un court délai, car la midostaurine doit être commencée le jour 8 de la chimiothérapie d'induction.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brandwein JM, Zhu N, Kumar R, et coll.** Treatment of older patients with acute myeloid leukemia (AML): revised canadian consensus guidelines. Am J Blood Res 2017;7(4):30-40.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer, 2017. Toronto (Ontario): Société canadienne du cancer; 2017. [En ligne. Page consultée le 24 janvier 2018] : http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/canadian-cancer-statistics-publication/?region=on.
- **Döhner H, Estey E, Grimwade D et coll.** Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an internationel expert panel. Blood 2017;129(4):424-47.
- **Luskin MR, DeAngelo DJ.** Midostaurin/PKC412 for the treatment of newly diagnosed FLT3 mutation-positive acute myeloid leukemia. Expert Rev Hematol 2017;10(12):1033-45.
- **Ministère de la Santé et des Services sociaux.** Responsabilité des établissements en regard de la chimiothérapie contre le cancer, suite à l'entrée en vigueur du régime général d'assurance médicaments. Normes et pratiques de gestion, tome II, circulaire 2000-028, 26 juin 2000. [En ligne. Page consultée le 24 janvier 2018]: http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/3f4763bf7e3c23a78525660f00727c27/d6da7cdf54a465cf8525690a006f1db2/$FILE/2000-028_Circulaire%20(2000-06-26).pdf
- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** NCCN clinical practice guidelines in oncology. Acute Myeloid Leukemia. Version 3.6 juin 2017.
- **Schnittger S, Schoch C, Dugas M et coll.** Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. Blood 2002;100(1):59-66.
- **Stirewalt DL, Radich JP**. The role of FLT3 in haematopoietic malignancies. Nat Rev Cancer 2003;3(9):650-65.
- **Stone R, Mandrekar S, Sanford B, et coll.** Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. N Engl J Med 2017;377(5):454-64.

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).

TRESIBA[MC] FLEXTOUCH[MC] – Diabète
Avis transmis au ministre en mars 2018

Marque de commerce : Tresiba FlexTouch
Dénomination commune : Insuline dégludec
Fabricant : N.Nordisk
Forme : Solution injectable sous-cutanée
Teneurs : 100 U/ml (3 ml) et 200 U/ml (3 ml)

Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception (diabète de type 1)

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments (diabète de type 2)

RECOMMANDATION – Diabète de type 1

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Tresiba[MC] FlexTouch[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète de type 1.

Indication reconnue pour le paiement :

- pour le traitement du diabète de type 1, lorsqu'un essai préalable avec une insuline à action intermédiaire n'a pas permis de contrôler de façon adéquate le profil glycémique sans causer un épisode d'hypoglycémie grave ou de fréquents épisodes d'hypoglycémie.

RECOMMANDATION – Diabète de type 2

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Tresiba[MC] FlexTouch[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète de type 2.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'insuline dégludec est un analogue de l'insuline basale à action ultra prolongée. Elle est indiquée pour « le traitement en une seule prise quotidienne des adultes atteints de diabète sucré afin d'améliorer la maîtrise de la glycémie ». Deux analogues de l'insuline basale à action prolongée sont inscrits sur les listes à la section des médicaments d'exception, soit l'insuline détémir (Levemir[MC] FlexTouch[MC] et Levemir[MC] Penfill[MC]) et l'insuline glargine (Basaglar[MC], Basaglar[MC] Kwikpen[MC], Lantus[MC]). Il s'agit de la première évaluation de Tresiba[MC] FlexTouch[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Diabète de type 1

Parmi les publications analysées, les études BEGIN Basal-Bolus Type 1 (Heller 2012) et SWITCH 1 (Lane 2017) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

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'essai BEGIN Basal-Bolus Type 1 est une étude de non-infériorité, à répartition aléatoire et à devis ouvert, d'une durée de 52 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'insuline dégludec à celles de l'insuline glargine, toutes deux en association avec l'insuline aspart. Elle regroupe 629 diabétiques de type 1 dont le contrôle glycémique était non optimal en dépit d'une insulinothérapie selon un schéma basal-bolus depuis au moins une année. Lors de la répartition, les patients ont reçu l'insuline dégludec au repas du soir ou l'insuline glargine au repas de leur choix. Les insulines étaient titrées de façon à atteindre des glycémies de 3,9 mmol/l à 5 mmol/l avant le déjeuner. Le paramètre d'évaluation principal est la variation d'hémoglobine glyquée ($HbA1_c$) à 52 semaines par rapport à la valeur de base. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de la différence d'$HbA1_c$ entre les deux insulines est égale ou inférieure à 0,4 %. Les principaux résultats obtenus selon une analyse sur la population en intention de traitement sont les suivants.

Principaux résultats à 52 semaines de l'étude BEGIN Basal-Bolus Type 1 (Heller 2012)

Paramètre d'évaluation	**Insuline dégludec/ insuline aspart 100 U/ml (n = 472)**	**Insuline glargine/ insuline aspart 100 U/ml (n = 157)**	**Différence, Ratio estimé[a] (IC95 %)**
Variation d'$HbA1_c$ (%)[b]	-0,40	-0,39	-0,01 (-0,14 à 0,11) p < 0,0001
Dose moyenne d'insuline basale (unités/kg)	0,35	0,39	0,86 (0,81 à 0,92)[a] p < 0, 0001
Variation du poids (kg)[b]	1,8	1,6	0,18 (-0,54 à 0,91) p = 0,62

$HbA1_c$: Hémoglobine glyquée; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Ce ratio tient compte de plusieurs variables, tels l'âge, le sexe et les traitements antérieurs.

b Par rapport aux valeurs de base.

Il s'agit d'une étude dont le niveau de preuve est élevé et dont la qualité méthodologique est acceptable. Le choix du comparateur, l'insuline glargine, est adéquat car il s'agit de l'insuline basale la plus utilisée au Québec. Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et similaires entre les groupes. À leur inclusion, les patients présentaient une $HbA1_c$ moyenne d'environ 7,7 %, un indice de masse corporelle (IMC) moyen de 26 kg/m^2 et un diabète de type 1 d'une durée moyenne de 19 ans.

Après 52 semaines de traitement, le critère de non-infériorité est atteint pour le paramètre d'évaluation principal. Ce résultat est soutenu par une analyse *per protocole*. Bien qu'une différence soit observée entre les doses d'insuline, celle-ci n'est toutefois pas jugée cliniquement significative. Quant au poids des patients, aucune différence n'est notée entre les deux groupes. Concernant les hypoglycémies, le devis ouvert de l'étude ainsi que l'absence de précision quant au moment d'administration de l'insuline glargine limite l'interprétation de ce paramètre.

L'essai SWITCH 1 est une étude en chassé-croisé, à répartition aléatoire et à double insu. Elle a pour but d'évaluer principalement l'innocuité de l'insuline dégludec comparativement à l'insuline glargine, toutes deux en association avec l'insuline aspart. D'une durée totale de 65 semaines, elle comprend deux périodes de 32 semaines de traitement suivies d'une semaine d'observation. Chaque période de traitement est constituée d'une phase de titration et d'une phase d'entretien d'une durée de 16 semaines chacune. L'étude regroupe 501 adultes diabétiques de type 1 dont la glycémie était non

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).

contrôlée malgré une insulinothérapie intensive. Les patients devaient également présenter au moins un facteur de risque d'hypoglycémie à leur inclusion. Une titration des doses d'insuline était effectuée afin d'atteindre une cible glycémique à jeun entre 4,0 et 5,0 mmol/l. Le paramètre principal d'évaluation est le taux d'épisodes d'hypoglycémie symptomatique globale durant les phases d'entretien. Il est convenu que la non-infériorité est démontrée entre les deux insulines si la limite supérieure de l'IC95 % du rapport des taux d'épisodes d'hypoglycémie symptomatique globale est inférieure ou égale à 1,10. Une fois que la non-infériorité est démontrée, la supériorité est évaluée. Celle-ci est satisfaite lorsque la borne supérieure de l'IC95 % pour ce même paramètre est inférieure à 1,0. Une analyse dégressive prédéfinie est appliquée aux paramètres évaluant les hypoglycémies, à condition que les deux insulines aient atteint un même contrôle glycémique. Les principaux résultats selon une analyse sur la population en intention de traitement pour les périodes d'entretien sont les suivants.

Principaux résultats de l'étude SWITCH 1 (Lane 2017)

Paramètre d'évaluation	**Insuline dégludec/ insuline aspart 100 U/ml n = 249**	**Insuline glargine/ insuline aspart 100 U/ml n = 252**	**Rapport des taux[a] (IC95 %)**
Hypoglycémie symptomatique globale[b]	2 200,9	2 462,7	0,89 (0,85 à 0,94) p < 0,001
Hypoglycémie symptomatique nocturne[c]	277,1	428,6	0,64 (0,56 à 0,73) p < 0,001
Hypoglycémie grave[d]	69,1	92,2	0,65 (0,48 à 0,89) p = 0,007

$HbA1_c$: Hémoglobine glyquée; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Rapport des taux exprimé pour 100 patients par année.

b Hypoglycémie symptomatique confirmée par une concentration de glucose sanguin < 3,1 mmol/l ou par une hypoglycémie grave définie par l'assistance d'une autre personne.

c Hypoglycémie symptomatique confirmée par une concentration de glucose sanguin < 3,1 mmol/l ou par une hypoglycémie grave définie par l'assistance d'une autre personne, et survenant entre minuit une et six heures du matin.

d Hypoglycémie nécessitant l'assistance d'une autre personne pour l'administration des glucides, du glucagon ou d'autres mesures correctives ou hypoglycémie nécessitant une récupération neurologique selon l'*American Diabetes Association* (ADA).

Il s'agit d'une étude dont le niveau de preuve est élevé et dont la qualité méthodologique est robuste. Le devis en chassé-croisé permet la comparaison des deux insulines dans des groupes homogènes. Les caractéristiques de base des patients sont comparables entre les deux groupes d'insuline. À leur inclusion, les patients présentaient une $HbA1_c$ moyenne de 7,6 %, un IMC d'environ 28 kg/m^2 et un diabète d'une durée moyenne de 23 ans. Il est possible que le risque de présenter un épisode d'hypoglycémie soit augmenté en raison de la sélection de sujets présentant un haut risque d'hypoglycémie. De plus, l'atteinte d'une cible glycémique à jeun entre 4,0 et 5,0 mmol/l est plus exigeante que celle utilisée en clinique.

La non-infériorité, de même que la supériorité de l'insuline dégludec par rapport à l'insuline glargine pour la fréquence des épisodes d'hypoglycémie symptomatique globale sont démontrées. Ces conclusions s'appliquent également aux épisodes d'hypoglycémie symptomatique nocturne ou grave. Ainsi, l'insuline dégludec comparativement à l'insuline glargine diminue de façon cliniquement significative les épisodes d'hypoglycémie de tous types. En effet, le nombre de patients à traiter afin d'éviter un épisode d'hypoglycémie (NNT, *number needed to treat*), en particulier les hypoglycémies

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).

graves, est considéré comme faible. Par ailleurs, les doses moyennes d'insuline basale sont jugées semblables entre les deux groupes.

Diabète de type 2

Parmi les publications analysées, l'étude BEGIN Basal-Bolus Type 2 (Garber 2012), SWITCH 2 (Wysham 2017), BEGIN : COMPARE (Bode 2014) et DEVOTE (Marso 2017) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'essai BEGIN Basal-Bolus Type 2 est une étude de non-infériorité, à répartition aléatoire et à devis ouvert, d'une durée de 52 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'insuline dégludec à celles de l'insuline glargine, toutes deux en association avec l'insuline aspart. Elle a été réalisée chez 1 006 diabétiques de type 2 qui recevaient une insuline depuis au moins 3 mois, avec ou sans antidiabétiques oraux. Le paramètre d'évaluation principal est la variation d'$HbA1_c$ après 52 semaines de traitement par rapport à sa valeur initiale. Le critère de non-infériorité est défini par une différence d'$HbA1_c$ de 0,4 % ou moins entre les deux insulines. Les principaux résultats, selon l'analyse sur la population en intention de traitement, sont les suivants.

- La différence d'$HbA1_c$ entre l'association insuline dégludec/insuline aspart et celle de l'insuline glargine/insuline aspart est 0,08 %.
- Le ratio estimé de la différence entre les doses moyennes d'insuline basale est 1,08 (IC95 % : 1,01 à 1,15).

Il s'agit d'une étude dont le niveau de preuve est élevé et dont la qualité méthodologique est acceptable malgré l'absence d'insu. Les résultats démontrent que le critère de non-infériorité est satisfait. Ainsi, l'insuline dégludec assure un contrôle glycémique semblable à celui de l'insuline glargine, en association avec une insuline à courte action. De plus, les doses d'insuline basale utilisées sont jugées similaires entre les deux groupes.

L'essai SWITCH 2 est une étude en chassé-croisé, à répartition aléatoire et à double insu, dont le protocole est semblable à celui de l'étude SWITCH 1. Elle a pour but de comparer l'innocuité et l'efficacité de l'insuline dégludec à celles de l'insuline glargine. Elle regroupe 721 diabétiques de type 2 qui utilisaient une insuline basale avec ou sans antidiabétiques oraux. Le paramètre principal d'évaluation est le taux des épisodes d'hypoglycémie symptomatique globale pendant les périodes d'entretien. Une analyse dégressive prédéfinie est appliquée aux paramètres évaluant les hypoglycémies, à condition que les deux insulines aient atteint un même contrôle glycémique. Les principaux résultats selon une analyse sur la population en intention de traitement pour les périodes d'entretien 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 SWITCH 2 (Wysham 2017)

Paramètre d'évaluation	Insuline dégludec 100 U/ml n = 361	Insuline glargine 100 U/ml n = 360	Rapport des taux[a] (IC95 %)
Hypoglycémie symptomatique globale[b]	186	265	0,70 (0,61 à 0,80) p < 0, 001
Hypoglycémie symptomatique nocturne[c]	55	94	0,58 (0,46 à 0,74) p < 0, 001
Hypoglycémie grave[d]	5	9	0,54 (0,21 à 1,42) p = 0,35

$HbA1_c$: Hémoglobine glyquée; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Rapport des taux exprimé pour 100 patients par année.

b Hypoglycémie symptomatique confirmée par une concentration de glucose sanguin < 3,1 mmol/l ou par une hypoglycémie grave définie par l'assistance d'une autre personne.

c Hypoglycémie symptomatique confirmée par une concentration de glucose sanguin < 3,1 mmol/l ou par une hypoglycémie grave définie par l'assistance d'une autre personne, et survenant entre minuit une et six heures du matin.

d Hypoglycémie nécessitant l'assistance d'une autre personne pour l'administration des glucides, du glucagon ou d'autres mesures correctives ou hypoglycémie nécessitant une récupération neurologique selon l'*American Diabetes Association* (ADA).

Il s'agit d'une étude dont le niveau de preuve est élevé et dont la qualité méthodologique est robuste. Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et similaires entre les groupes. La répartition aléatoire est adéquate. À l'entrée dans l'étude, les patients présentaient une $HbA1_c$ moyenne de 7,6 %, un IMC d'environ 32 kg/m^2 et un diabète d'une durée moyenne de 14 ans. Il est possible que le risque de présenter un épisode d'hypoglycémie soit augmenté en raison de la sélection de diabétiques présentant un haut risque d'hypoglycémie. De plus, l'atteinte d'une cible glycémique à jeun entre 4,0 et 5,0 mmol/l est plus exigeante que celle utilisée en clinique.

Les résultats démontrent que l'insuline dégludec entraîne moins d'épisodes d'hypoglycémie symptomatique globale et nocturne que l'insuline glargine chez les patients atteints de diabète de type 2. Cependant, aucune différence n'est démontrée entre les deux groupes quant aux hypoglycémies graves, ce qui rend incertain l'effet clinique de ces résultats. En effet, les hypoglycémies graves sont celles qui suscitent le plus d'inquiétudes. En outre, le nombre de patients à traiter afin d'éviter un épisode d'hypoglycémie (NNT, *number needed to treat*), en particulier les hypoglycémies graves, est considéré comme important. Pour ces raisons, la supériorité clinique de l'insuline dégludec par rapport à l'insuline glargine sur les hypoglycémies ne peut être reconnue. Par ailleurs, la variation du poids des patients ne diffère pas entre ces deux insulines.

Teneur de 200 U/ml

L'essai BEGIN : COMPARE est une étude de non-infériorité, à répartition aléatoire et à devis ouvert, d'une durée de 22 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'insuline dégludec à la teneur de 200 U/ml à celles de 100 U/ml chez 373 diabétiques de type 2. Ces patients recevaient une insuline basale associée à au moins un antidiabétique oral. Le paramètre d'évaluation principal est la variation d'$HbA1_c$ par rapport aux valeurs de base. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de la différence d'$HbA1_c$ entre les deux teneurs est égale ou inférieure à 0,4 %. Les résultats démontrent que la teneur de 200 U/ml est non inférieure à celle de 100 U/ml. De plus, les épisodes d'hypoglycémie globale ou nocturne sont semblables entre ces groupes. Pour les patients atteints de diabète nécessitant des doses élevées

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'insuline, la teneur de 200 U/ml est pertinente puisqu'elle fournit la dose thérapeutique désirée avec la moitié du volume d'injection par rapport à la teneur de 100 U/ml.

Événements cardiovasculaires
L'essai DEVOTE est une étude de non-infériorité, à répartition aléatoire et à double insu. Elle a pour but de comparer l'effet sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires de l'insuline dégludec à celui de l'insuline glargine, et ce, en ajout aux traitements standards tels que les antihypertenseurs, les hypolipémiants, les antidiabétiques et les anticoagulants. D'une durée médiane de 24 mois, elle regroupe 7 637 diabétiques de type 2 qui présentent un haut risque de maladie cardio-vasculaire. Le paramètre d'évaluation principal est un critère composé défini par la survenue d'un décès de cause cardiovasculaire, d'un infarctus du myocarde non fatal ou d'un accident vasculaire cérébral non fatal. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'IC95 % du rapport de risque instantané (RRI) est inférieure à 1,3. Si ce critère est satisfait, la supériorité de l'insuline dégludec quant aux épisodes d'hypoglycémie grave est évaluée. Celle-ci est satisfaite lorsque la borne supérieure de l'IC95 % du RRI est inférieure à 1,0.

Les résultats démontrent que l'insuline dégludec est non inférieure à l'insuline glargine pour le critère composé, car la borne supérieure de l'IC95 % du RRI est égale à 1,06. L'insuline dégludec entraîne moins d'épisodes d'hypoglycémie grave que l'insuline glargine; cependant, cette différence est jugée non cliniquement significative. En effet, il est nécessaire de traiter un nombre important de patients pour constater cette différence. De bonne qualité méthodologique, cette étude révèle que l'incidence d'événements cardio-vasculaires est similaire chez les patients recevant l'insuline dégludec ou l'insuline glargine, en association aux traitements standards chez les diabétiques de type 2.

Besoin de santé
Des épisodes d'hypoglycémie sont possibles avec l'utilisation des agents antidiabétiques. Ils peuvent nuire à la qualité de vie et à la productivité des patients. Les insulines basales actuellement inscrites aux listes sont une option de traitement lorsque les insulines intermédiaires entraînent des hypoglycémies fréquentes ou graves. L'insuline dégludec entraîne moins d'épisodes d'hypoglycémie que l'insuline glargine chez les diabétiques de type 1 qui présentent un facteur de risque d'hypoglycémie. Chez les diabétiques de type 1 sans facteur de risque d'hypoglycémie, tout comme chez les diabétiques de type 2, l'insuline dégludec ne comble pas un besoin de santé, mais constitue un choix de traitement supplémentaire.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'insuline dégludec satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du diabète de type 1 et de type 2.

Motifs de la position unanime
Diabète de type 1
- L'insuline dégludec est non inférieure à l'insuline glargine quant au contrôle glycémique.
- Pour un même contrôle glycémique, l'insuline dégludec entraîne moins d'épisodes d'hypoglycémie symptomatique globale, nocturne et grave que l'insuline glargine chez les diabétiques de type 1 avec un facteur de risque d'hypoglycémie

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'insuline dégludec ne comble pas un besoin de santé chez l'ensemble des diabétiques de type 1, mais constitue un choix additionnel d'insuline basale.

Diabète de type 2
- L'insuline dégludec est non inférieure à l'insuline glargine quant au contrôle glycémique.
- Les épisodes d'hypoglycémies de tous types sont similaires entre ces deux insulines.
- L'insuline dégludec ne comble pas un besoin de santé, mais représente un choix supplémentaire parmi les insulines basales.

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

Le prix de vente garanti d'un stylo prérempli d'insuline dégludec contenant 3 ml de 100 U/ml est de 19,74 $ et celui contenant 3 ml de 200 U/ml est de 39,47 $. Le prix d'une unité d'insuline dégludec est de 0,0658 $. Il est identique à celui de l'insuline détémir, mais supérieur à celui de l'insuline glargine (Basaglar[MC]) qui est de 0,0464 $.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse non publiée. Elle a pour objectif principal d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'insuline dégludec comparativement à l'insuline glargine de marque Lantus[MC] dans le traitement du diabète. Cette analyse a notamment été effectuée chez les patients ayant le diabète de type 1 et ceux de type 2 recevant de l'insuline basale et des antidiabétiques oraux. L'analyse du fabricant :
- se base sur un modèle dans lequel seul l'effet différentiel des hypoglycémies (nocturnes non graves, diurnes non graves et graves) entre les traitements est considéré;
- porte sur un horizon temporel d'une année;
- s'appuie, entre autres, sur les données d'efficacité et d'innocuité des études SWITCH 1 et SWITCH 2;
- inclut un décrément d'utilité spécifique à chacun des types d'hypoglycémie, qui provient de la documentation scientifique;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts directs (ressources et interventions médicales liées à la gestion des épisodes d'hypoglycémies selon leur sévérité et acquisition des médicaments) et indirects (perte de productivité des patients).

Selon le fabricant, pour la population atteinte de diabète de type 1, l'insuline dégludec comparativement à Lantus[MC] est [redacted]. Quant aux patients atteints de diabète de type 2, le ratio coût-utilité incrémental s'établit à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY).

Diabète de type 1

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse pharmacoéconomique 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 :
- Comparateur : Lantus[MC] ne peut pas être retenu comme comparateur, car les cartouches et stylos préremplis de ce produit ne sont plus inscrits à la *Liste des médicaments.* Basaglar[MC] ainsi que Levemir[MC] seraient plutôt les comparateurs adéquats, aux bénéfices cliniques jugés similaires à ceux de Lantus[MC]. Toutefois, étant donné l'inscription très récente de Basaglar[MC] et le retrait simultané de Lantus[MC], les statistiques de facturation de la RAMQ portant sur les produits inscrits

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).

aux listes font état d'une situation où Levemir[MC] aurait la quasi-totalité du marché comparativement à Basaglar[MC]. Cela ne correspond pas au portrait représentatif du marché actuel, dans lequel l'insuline glargine est le leader du marché devant l'insuline détémir. Pour cette raison, l'approche considérant le coût moyen pondéré n'a pas été privilégiée; une approche conservatrice est donc retenue, avec Basaglar[MC] comme comparateur en scénario de base.

- Dose d'insuline : L'INESSS juge que les différences de doses entre l'insuline glargine et l'insuline dégludec ne sont pas cliniquement significatives. Aucune différence de dose n'est considérée.
- Ressources et interventions médicales : La fréquence d'utilisation des ressources et interventions pour la prise en charge des hypoglycémies graves est jugée surestimée. Des hypothèses alternatives, selon l'avis d'experts, ont été retenues afin de revoir ces estimations à la baisse.

Une limite importante à l'analyse a été relevée au regard de l'horizon temporel. Étant donné que la fréquence des hypoglycémies induites par les traitements peut varier dans le temps, la courte durée de la modélisation ne permet pas d'apprécier sur une longue période l'effet différentiel de l'insuline dégludec. Ceci pourrait donc affecter les résultats obtenus.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'insuline dégludec aux insulines basales pour le traitement du diabète de type 1

Perspective sociétale	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT			
SCÉNARIO DE BASE	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS			
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[b]			
1. Comparateur : Basaglar[MC]	0,0181	-355	dominant[a]
2. Comparateur : Levemir[MC]	0,0181	-642	dominant[a]
3. Dose d'insuline	0,0181	-502	dominant[a]
4. Ressources et interventions médicales	0,0181	-122	dominant[a]
5. Perspective MSSS	0,0181	-504	dominant[a]
SCÉNARIO DE BASE			
1+3+4	0,0181	87	4 829
BORNE INFÉRIEURE			
1[c]+2[c]+3+4	0,0181	-198	dominant[a]
BORNE SUPÉRIEURE			
1+3+4+5	0,0181	119	6 564
ANALYSES DE SENSIBILITÉS PROBABILISTES	La probabilité est de : 84 % que le ratio soit ≤ à 50 000 $/QALY gagné et de 93 % qu'il soit ≤ à 100 000 $/QALY gagné		

ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a Stratégie avec une meilleure innocuité et étant moins coûteuse que son comparateur.

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

c Coût du traitement comparateur pondéré selon les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1er octobre 2016 au 30 septembre 2017, en considérant seulement Levemir[MC] (99,5 %) et Basaglar[MC] (0,5 %).

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental de l'insuline dégludec selon la perspective sociétale pour la population diabétique de type 1 est de 4 829 $/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, les résultats varient de dominant à

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).

6 564 $/QALY gagné. De plus, la probabilité que ce coût soit inférieur ou égal à 50 000 $/QALY gagné et 100 000 $/QALY gagné est de 84 % et 93 %, respectivement. L'insuline dégludec est donc jugée une option efficiente chez les diabétiques de type 1.

Diabète de type 2

Selon l'INESSS, pour les patients atteints du diabète de type 2 recevant de l'insuline basale et utilisant des antidiabétiques oraux, une analyse coût-utilité ne constitue pas un devis adéquat. Cette constatation s'appuie sur le fait que l'efficacité et l'innocuité de l'insuline dégludec sont jugées semblables à celles de l'insuline glargine. Il considère également que l'insuline détémir constituerait un comparateur adéquat, dont les bénéfices cliniques ont été jugés similaires à ceux de l'insuline glargine et, par ricochet, à ceux de l'insuline dégludec. L'INESSS a alors retenu un devis d'analyse de minimisation des coûts. Toutefois, en raison des éléments mentionnés précédemment pour le diabète de type 1, la méthode considérant le coût moyen pondéré n'est pas retenue. Ainsi, le comparateur le plus pertinent pour apprécier l'efficience de l'insuline dégludec est Basaglar^MC^.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant l'insuline dégludec à l'insuline glargine pour le traitement du diabète de type 2 (INESSS)

Médicament	Prix par unité	Coût mensuel[a]
Insuline dégludec (Tresiba^MC^ FlexTouch^MC^)	0,0658 $	109 $
Insuline glargine (Basaglar^MC^)	0,0464 $	77 $

a Selon une posologie quotidienne moyenne de 55 unités, où seuls les coûts d'acquisition en médicament sont considérés.

On constate que l'insuline dégludec est environ 40 % plus chère que l'insuline glargine Basaglar^MC^, ce qui en fait une option jugée non efficiente.

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

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire basée sur les réclamations des insulines à action prolongée. Les principales hypothèses retenues par le fabricant et l'INESSS sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

PARAMÈTRES	FABRICANT	INESSS
Marché et traitements comparateurs		
Parts de marché de Tresiba^MC^ FlexTouch^MC^ (3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	2 %, 5 % et 8 %
Provenance des parts de marché	Basaglar^MC^, Lantus^MC^, Levemir^MC^ ([redacted])	Basaglar^MC^, Lantus^MC^, Levemir^MC^ (proportionnellement)
Décroissance annuelle de Lantus^MC^	[redacted] %	9 %
Projections des parts de marché de Basaglar^MC^	À partir des données de Lantus^MC^	À partir des statistiques de facturation de la RAMQ
Coût de traitement		
Coût de Tresiba^MC^ FlexTouch^MC^	[redacted] $ par réclamation	0,0658 $ par unité d'insuline

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 le fabricant, un impact budgétaire net sur trois ans d'environ [redacted] M$ est estimé sur le budget de la RAMQ, pour un total de [redacted] ordonnances. Toujours d'après ses estimations, des économies d'environ [redacted] $ pourraient être réalisées, en raison de la diminution de tests d'automesure de la glycémie.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié certains paramètres, notamment :

- Parts de marché de Tresiba[MC] FlexTouch[MC] : L'INESSS juge que les parts de marché sont surestimées. Selon l'avis d'experts, elles sont revues à la baisse. Cela diminue les estimations par rapport à celles du fabricant.
- Projections des parts de marché de Basaglar[MC] : Le fabricant utilise les données de Lantus[MC] tandis que l'INESSS estime les parts de marché de Basaglar[MC] en se basant sur les récentes statistiques de facturation de la RAMQ. Cela est jugé plus réaliste de la pénétration du marché de ce dernier.

Impacts budgétaires de l'inscription de Tresiba[MC] FlexTouch[MC] à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT[a]				
RAMQ	700 737 $	1 836 933 $	3 090 373 $	5 628 043 $
Nombre de stylos[b]	26 626	69 799	117 427	213 853
IMPACT NET[c]				
Diabète de type 1[d]	22 426 $	70 099 $	135 140 $	227 665 $
Diabète de type 2[d]	51 235 $	160 149 $	308 742 $	520 126 $
RAMQ (total)	73 661 $	230 248 $	443 882 $	747 791 $
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles[e]			721 954 $
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés[f]			1 121 686 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Correspond au nombre de stylos préremplis d'insuline et provient à 50 % de la teneur de 100 U/ml et 50 % de celle de 200 U/ml.
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 proportion de 30 % pour le diabète de type de 1 et 70 % pour le type 2, basée sur des données épidémiologiques et l'avis d'experts.
e Les estimations sont réalisées en considérant une diminution annuelle de Lantus[MC] de 12 %.
f Les estimations sont réalisées en considérant une augmentation de 50 % des parts de marché de Tresiba[MC] FlexTouch[MC].

Ainsi, selon l'INESSS, il est prévu que l'inscription de Tresiba[MC] FlexTouch[MC] pourrait générer des coûts d'environ 750 000 $ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années, soit 230 000 $ pour le diabète de type 1 et 520 000 $ pour le diabète de type 2. Il convient de noter que des économies liées à la diminution des tests d'automesure de glycémie pourraient être obtenues avec l'usage de l'insuline dégludec chez les diabétiques de type 1. Cependant, celles-ci sont jugées marginales et difficilement quantifiables.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Diabète de type 1

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Tresiba[MC] FlexTouch[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète de type 1.

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).

Motifs de la position unanime

- L'insuline dégludec est non inférieure à l'insuline glargine quant au contrôle glycémique.
- L'insuline dégludec entraîne moins d'épisodes d'hypoglycémie symptomatique globale, nocturne et grave que l'insuline glargine chez les diabétiques de type 1 avec un facteur de risque d'hypoglycémie.
- L'insuline dégludec ne comble pas un besoin de santé, mais constitue un choix additionnel d'analogue d'insuline basale chez l'ensemble des diabétiques de type 1.
- Comparativement à Basaglar[MC], l'insuline dégludec représente une option jugée efficiente avec un ratio de 4 829 $/QALY gagné selon la perspective sociétale.
- L'inscription de l'insuline dégludec engendrait des coûts d'environ 230 000 $ sur le budget de la RAMQ durant les trois premières années.

Diabète de type 2

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de ne pas inscrire Tresiba[MC] FlexTouch[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète de type 2.

Motifs de la position unanime

- L'insuline dégludec est non inférieure à l'insuline glargine quant au contrôle glycémique.
- Les épisodes d'hypoglycémies de tous types sont similaires entre ces deux insulines.
- L'insuline dégludec ne comble pas un besoin de santé, mais représente un choix supplémentaire parmi les insulines basales.
- Comparativement à Basaglar[MC], l'insuline dégludec représente une option jugée non efficiente, sur la base d'un coût de traitement plus élevé.
- Des coûts d'environ 520 000 $ sont estimés au budget de la RAMQ durant les trois années suivant son inscription.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis soumis par les fabricants et ne tiennent pas compte de l'entente d'inscription confidentielle pour Basaglar[MC]. Un rabais ou une ristourne sur ce médicament réduirait l'efficience de l'insuline dégludec (diabète de type 1) ou augmenterait son inefficience (diabète de type 2).
- Chaque réduction de 1 % du prix de l'insuline dégludec réduit l'impact budgétaire net sur trois ans de 59 939 $. Inversement, chaque réduction de 1 % du prix de Basaglar[MC] augmente cet impact budgétaire de 9 533 $.
- Advenant une entente d'inscription pour Tresiba[MC] FlexTouch[MC], l'indication reconnue pour le paiement proposée pour le diabète de type 1 pourrait être modifiée afin d'inclure la population atteinte de diabète de type 2, comme suit :
  - pour le traitement du diabète~~,~~ lorsqu'un essai préalable avec une insuline à action intermédiaire n'a pas permis de contrôler de façon adéquate le profil glycémique sans causer un épisode d'hypoglycémie grave ou de fréquents épisodes d'hypoglycémie.

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

- **Bode BW, Chaykin LB, Sussman AM, et Coll**. Efficacy and safety of insulin degludec 200 u/ml and insulin degludec 100 u/ml in patients with type 2 diabetes (BEGIN : COMPARE)**.** Endocrine Practice 2014;20(8):785-91.
- **Garber A, King A, Del Prato S, et Coll**. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet 2012;379:1498–507.
- **Heller S, Buse J, Fisher M, et Coll**. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet 2012;379:1489–97.
- **Lane W, Bailey TS, Gerety G, et Coll.** Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;318(1):33-44.
- **Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et Coll**. Design of DEVOTE (trial comparing cardiovascular safety of insulin degludec vs insulin glargine in patients with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular events) - DEVOTE 1. Am Heart J 2016;179:175-83.
- **Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et Coll**. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: The SWITCH 2 randomized clinical trial. JAMA 2017;318(1):45-56.

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).

VEMLIDY[MC] – Hépatite B chronique

Avis transmis au ministre en mars 2018

Marque de commerce : Vemlidy
Dénomination commune : Ténofovir alafénamide (hémifumarate de)
Fabricant : Gilead
Forme : Comprimé
Teneur : 25 mg

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Vemlidy[MC] sur les listes des médicaments.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le ténofovir alafénamide (TAF) est un promédicament du ténofovir, un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) qui exerce une action spécifique sur les virus de l'hépatite B (VHB) et de l'immunodéficience humaine (VIH) en inhibant leur réplication. Il est indiqué « pour le traitement d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B chez les adultes présentant une maladie hépatique compensée ». Un autre promédicament du ténofovir, le ténofovir disoproxil fumarate (TDF, Viread[MC] et versions génériques), figure sur les listes des médicaments, de même qu'un autre antiviral de première intention, l'entécavir (Baraclude[MC] et versions génériques). Il s'agit de la première évaluation de Vemlidy[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Plusieurs publications ont été portées à l'attention de l'INESSS en soutien à la demande d'inscription du TAF pour le traitement de l'hépatite B. Parmi celles-ci, les études de Buti (2016), de Chan (2016) et l'abrégé de Chan (2017) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Les publications de Buti et de Chan (2016) présentent les résultats à 48 semaines de deux essais de non-infériorité de phase III, dont la durée de suivi totale est de 384 semaines. Il était prévu au protocole que ces études comportent deux étapes. La première étape consiste en un essai à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de 96 semaines, ayant pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité du TAF à celles du TDF. La deuxième étape est une phase de prolongation à devis ouvert durant laquelle tous les patients reçoivent le TAF. Ces essais regroupent des adultes atteints d'hépatite B chronique ayant déjà reçu, ou non, un traitement antiviral. Pour être admissibles, les patients devaient notamment présenter une charge virale d'au moins 20 000 UI/ml, une augmentation des aminotransférases, une clairance de la créatinine estimée à 50 ml/min ou plus et un test négatif (Buti) ou positif (Chan 2016) pour l'antigène-e du VHB (AgHBe), un marqueur de la réplication virale. Les patients ont été répartis

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 recevoir, dans une proportion de 2:1, une dose quotidienne de 25 mg de TAF ou de 300 mg de TDF. Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients présentant une charge virale inférieure à 29 UI/ml à la semaine 48. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) est supérieure à -10 % pour la différence d'efficacité entre les traitements. Les principaux résultats, selon une analyse statistique séquentielle hiérarchique portant sur la population en intention de traiter (ITT), sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Principaux résultats à 48 semaines des études de Buti (2016) et de Chan (2016)

Paramètre d'évaluation	Étude de Buti		Étude de Chan	
	TAF (n = 285)	TDF (n = 140)	TAF (n = 581)	TDF (n = 292)
EFFICACITÉ[a]				
Charge virale < 29 UI/ml	94 %	93 %	64 %	67 %
Différence (IC95 %)	1,8 % (-3,6 % à 7,2 %)		-3,6 % (-9,8 % à 2,6 %)	
Normalisation du taux d'ALT sérique[b]	50 %	32 %	45 %	36 %
Différence; valeur p	17,9 %; p = 0,0005		8,7 %; p = 0,014	
INNOCUITÉ[c]				
Variation de la DMO[d] : hanche	-0,29 %	-2,16 %	-0,10 %	-1,72 %
Différence; valeur p	1,87 %; p < 0,0001		1,62 %; p < 0,0001	
Variation de la DMO[d] : colonne vertébrale	-0,88 %	-2,51 %	-0,42 %	-2,29 %
Différence; valeur p	1,64 %; p < 0,0001		1,88 %; p < 0,0001	
Variation de la créatinine sérique	+0,01 mg/dl	+0,02 mg/dl	+0,01 mg/dl	+0,03 mg/dl
Valeur p	p = 0,32[e]		p = 0,02	

ALT : Alanine aminotransférase; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; TAF : Ténofovir alafénamide; TDF : Ténofovir disoproxil fumarate.

a Proportion des patients ayant atteint cet objectif.
b Selon les critères de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD, Terrault 2016).
c Différence par rapport aux valeurs initiales.
d Résultat exprimé en pourcentage de variation de la densité minérale osseuse.
e Le seuil de signification statistique est établi à 0,02.

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

- Ces études sont de bonne qualité méthodologique en ce qui concerne cette étape de suivi à double insu de 48 semaines.
- À la semaine 48, il y a peu de pertes au suivi.
- Le nombre de sujets est justifié et la répartition aléatoire tient compte de la charge virale initiale et de l'essai préalable d'antiviraux.
- L'analyse des caractéristiques initiales des patients de chaque groupe montre que la répartition aléatoire est adéquate, à l'exception de l'âge des patients. Dans chacune des études, la proportion de patients de moins de 50 ans est numériquement plus élevée dans le groupe TAF que dans le groupe TDF. Cette situation peut avoir contribué à sous-estimer la toxicité du TAF sur la densité osseuse et la fonction rénale.

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 majorité des patients inclus dans ces études est d'origine asiatique, mais à part cette considération, les experts consultés jugent que dans l'ensemble, les populations évaluées sont représentatives de celle traitée pour cette indication au Québec.
- Le paramètre d'évaluation principal et le seuil de suppression virologique exigés sont pertinents. En effet, la cible de 29 UI/ml correspond à la limite de quantification du test.
- Le choix et la justification de la marge de non-infériorité de -10 % sont adéquats.
- L'utilisation du TDF à titre de traitement comparateur est appropriée puisque le TAF a été développé dans l'objectif de réduire la toxicité rénale et osseuse à long terme observée avec le TDF.

À la semaine 48, les résultats démontrent que le TAF est non inférieur au TDF quant à la proportion de patients présentant une charge virale inférieure à 29 UI/ml. De plus, ces résultats sont confirmés par les résultats de l'analyse *per protocole*. En outre, la proportion de patients ayant obtenu une normalisation de leur niveau d'alanine aminotransférase (ALT), selon les critères de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD, Terrault 2016), est plus grande dans les groupes TAF que les groupes TDF. Cependant, pour chaque étude, la variation des concentrations moyennes d'ALT observées dans chaque groupe à 48 semaines est similaire :

- Pour l'étude de Buti, la différence par rapport aux valeurs initiales pour la concentration moyenne d'ALT est de -66,8 U/l dans le groupe TAF et de -62,4 U/l dans le groupe TDF (p = 0,68) (EMA 2016).
- Pour l'étude de Chan (2016), la différence par rapport aux valeurs initiales pour la concentration moyenne d'ALT est de de -84,4 U/l dans le groupe TAF et de -84,2 U/l dans le groupe TDF (p = 0,95) (EMA 2016).

La différence d'efficacité entre les traitements en matière de régularisation des niveaux d'ALT n'est donc pas jugée cliniquement significative.

En ce qui concerne l'innocuité, les résultats à 48 semaines montrent que les pourcentages d'effets indésirables rapportés par les patients recevant le TAF ou le TDF sont de 74 % et de 71 %, respectivement, pour l'étude de Buti et de 69 % et de 66 %, respectivement, pour l'étude de Chan (2016). Les abandons pour cause d'effet indésirable sont peu fréquents (1 %, quel que soit le groupe de patients) et aucun lien de cause à effet n'a été établi entre l'usage des traitements et l'incidence d'un effet indésirable grave, dont la prévalence était de l'ordre de 5 %.

Après 48 semaines, la diminution de la densité minérale osseuse de la hanche et de la colonne vertébrale est moins prononcée chez les patients des groupes TAF que celle observée chez les patients des groupes TDF. La signification clinique de cette différence est faible et l'effet à long terme du TAF sur les fractures n'est pas confirmé. On observe, par ailleurs, une augmentation plus marquée de la créatinine sérique dans le groupe TDF de l'étude de Chan (2016). Néanmoins, la différence entre les traitements est modeste et la signification clinique d'un tel résultat sur la fonction rénale reste à démontrer.

Les patients inclus dans ces deux études ont poursuivi leur participation. Les résultats préliminaires portant sur une partie des patients après 96 semaines et 120 semaines de suivi sont présentés dans l'abrégé de Chan (2017). Il était prévu au protocole que la période de double insu soit de 96 semaines 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).

qu'elle soit suivie d'une phase de prolongation à devis ouvert durant laquelle tous les patients reçoivent le TAF. La densité minérale osseuse, la clairance de la créatinine et la charge virale étaient évaluées à 24 semaines d'intervalle. Toutefois, l'interprétation des données est entravée par la présence de plusieurs limites méthodologiques, notamment :

- Les données démographiques et les valeurs initiales des sous-populations retenues pour cette analyse ne sont pas présentées.
- Les raisons pour lesquelles certains patients ont été retenus, ou pas, pour cette analyse sont inconnues.
- Les résultats regroupent les données obtenues pour des patients provenant de populations hétérogènes : elles diffèrent quant à l'âge des patients (l'âge moyen des patients des groupes TAF était de 45 ans dans l'étude de Buti et de 38 ans dans l'étude de Chan [2016]) et, selon le statut sérologique de l'AgHBe, du degré d'activité de la maladie.
- Le protocole des études a été amendé après le début des essais, à la demande de la FDA, afin de prolonger la période de double insu à 144 semaines et de permettre une meilleure appréciation de l'efficacité et de l'innocuité comparatives du TAF et du TDF.

En conséquence, l'INESSS juge que les résultats de Chan (2017) ne peuvent être retenus.

Besoin de santé

Bien qu'on dispose de quelques options de traitement, le besoin de nouveaux antiviraux est bien présent. En effet, les principales options de traitement sont le TDF et l'entécavir, le peginterféron alfa-2a (Pegasys[MC]) devant être réservé à des cas bien particuliers et l'usage de la lamivudine (Heptovir[MC]) et de l'adéfovir (Hepsera[MC]) étant limité par le risque de développement de résistances aux antiviraux. De plus, le risque de toxicité rénale et osseuse du TDF est reconnu et son utilisation n'est pas recommandée en présence de certaines comorbidités. Chez les patients présentant une maladie rénale, l'entécavir est la seule option de première intention recommandée. Par conséquent, l'accès à des médicaments présentant moins de toxicité à long terme reste un enjeu. Toutefois, les données actuelles sont insuffisantes pour déterminer si le profil d'innocuité à long terme du TAF est supérieur à celui du TDF et s'il comble ce besoin. Il n'en demeure pas moins qu'avec une efficacité et une innocuité semblables à celle du TDF, le TAF pourrait représenter une option thérapeutique additionnelle.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que le TAF satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B.

Motifs de la position unanime

- La non-infériorité du TAF par rapport au TDF est démontrée pour la réduction de la charge virale à 48 semaines.
- Le TAF semble bien toléré et son profil d'effets indésirables ressemble à celui du TDF.
- Bien que les résultats portent à croire que la diminution de la densité minérale osseuse et de certains marqueurs de la fonction rénale est moindre avec le TAF qu'avec le TDF, la signification clinique de cette différence est faible et l'effet à long terme du TAF sur le risque d'insuffisance rénale ou de fracture reste à démontrer.
- L'INESSS considère que le TAF représente tout au plus une option thérapeutique

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).

supplémentaire dans le traitement des adultes atteints d'hépatite B chronique.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de 25 mg de TAF est de [redacted] $. Son coût de traitement pour 30 jours, à raison d'un comprimé par jour, est de [redacted] $. Il est plus élevé que celui du TDF (147 $) et de l'entécavir (165 $ à 330 $).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse minimisation des coûts non publiée soumise par le fabricant est retenue. Celle-ci repose sur la reconnaissance d'une similarité d'efficacité et d'innocuité entre le TAF et le TDF, fondée sur les résultats des études de Buti et de Chan (2016). Il ressort de cette analyse que le coût de traitement du TAF est [redacted] à celui de la version novatrice du TDF.

Selon l'INESSS, l'entécavir représente également un comparateur adéquat étant un traitement de première intention tout comme le TDF. Tel que statué antérieurement, l'efficacité et l'innocuité de ces deux options seraient globalement jugées comparables (INESSS 2017). Puisque, par extension, elles seraient également semblables à celles du TAF, le devis d'analyse de minimisation des coûts est justifié. De plus, il considère que la méthode du prix le plus bas s'applique pour établir le coût des médicaments lorsque des versions génériques sont disponibles.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le ténofovir alafénamide au ténofovir disoproxil fumarate et à l'entécavir pour le traitement de l'hépatite B chronique (INESSS)

MÉDICAMENT	Coût mensuel[a]	Parts de marché[b]
Ténofovir alafénamide	[redacted] $	s.o.
Coût moyen pondéré	173 $	
Ténofovir disoproxil fumarate	147 $	84 %
Entécavir	165 $ à 330 $	16 %

s.o. : Sans objet.

a Selon une perspective du système public de soins de santé et de services sociaux, seuls les coûts d'acquisition en médicament sont considérés.

b Parts obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1er janvier 2017 au 31 décembre 2017, selon le nombre d'ordonnances standardisées pour 30 jours.

Il ressort de cette analyse que le coût mensuel de traitement par le TAF est plus élevé de [redacted] $ par rapport à celui pondéré de ses comparateurs, ce qui en fait une stratégie non efficiente.

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

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire pour le remboursement du TAF pour le traitement des patients atteints d'hépatite B chronique. Elle repose sur des données de facturation, ainsi que sur des postulats appuyés par des écrits scientifiques et l'avis d'experts. Les principales hypothèses de son analyse sont répertoriées 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).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

PARAMÈTRE	Fabricant	INESSS
Population admissible au traitement		
Nombre de bénéficiaires recevant un antiviral (3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	s.o.
Nombre d'ordonnances standardisées sur 30 jours de TDF et d'entécavir (3 ans)	s.o.	17 262, 18 275 et 19 289
Marché et traitements comparateurs		
Prises de parts de marché du TAF (3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	43 %, 62 % et 71 %
Provenance des parts de marché	TDF	TDF et entécavir
Coût de traitement		
Coût annuel moyen avec le TAF[a]	[redacted] $	[redacted] $
Coût annuel moyen avec le TDF[a]	[redacted] $	1 982 $
Coût annuel moyen avec l'entécavir[a]	s.o.	4 170 $

s.o. : Sans objet; TAF : Ténofovir alafénamide; TDF : Ténofovir disoproxil fumarate.

a Coût calculé en incluant le coût moyen des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon le fabricant, pour le traitement de [redacted], [redacted] et [redacted] patients au cours des 3 prochaines années, un impact budgétaire net [redacted] est estimé sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié certains paramètres. Notons que l'approche par ordonnances standardisées de 30 jours retenue par l'INESSS, bien que différente de celle du fabricant, modifie marginalement la taille du marché. Les hypothèses présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Coût annuel moyen avec le TDF : L'INESSS considère que la méthode du prix le plus bas s'applique pour établir le coût des médicaments lorsque des versions génériques sont disponibles. Cette modification accroît considérablement les coûts.
- Prises de part de marché : Celles-ci ont été rehaussées, notamment sur la base de scénarios faisant une analogie avec les situations dans lesquelles un traitement incluant du TAF a remplacé un autre avec du TDF. Cette modification accentue les coûts.
- Provenance des parts de marché : Celles-ci proviennent également de l'entécavir. Les parts de marché prises sont proportionnelles à la taille du marché détenu par chacun.

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).

Impacts budgétaires de l'inscription de Vemlidy[MC] à la *Liste des médicaments* pour le traitement de l'hépatite B chronique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT[a]				
RAMQ	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre d'ordonnances	7 344	11 310	13 668	32 322
IMPACT NET[b]				
RAMQ	2 694 562 $	4 139 500 $	4 991 324 $	11 825 386 $
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles[c]			8 708 226 $
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés[d]			14 942 546 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations sont réalisées en tenant compte de prises de parts de marché abaissées à 34 %, 45 % et 51 % aux années 1, 2 et 3.
d Les estimations sont réalisées en tenant compte de prises de parts de marché augmentées à 51 %, 79 % et 91 % aux années 1, 2 et 3.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'inscription du TAF engendrerait des coûts sur le budget de la RAMQ estimés à environ 11,8 M$ au cours des trois prochaines années.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis de ne pas inscrire Vemlidy[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B.

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

Motifs de la position unanime

- La non-infériorité du TAF par rapport au TDF est démontrée pour la réduction de la charge virale à 48 semaines.
- Le TAF semble bien toléré et son profil d'effets indésirables ressemble à celui du TDF.
- Bien que les résultats portent à croire que la diminution de la densité minérale osseuse et de certains marqueurs de la fonction rénale est moindre avec le TAF qu'avec le TDF, la signification clinique de cette différence est faible et l'effet à long terme du TAF sur le risque d'insuffisance rénale ou de fracture reste à démontrer.
- L'INESSS considère que le TAF représente tout au plus une option thérapeutique supplémentaire dans le traitement des adultes atteints d'hépatite B chronique.
- Bien que son efficacité et son innocuité soient considérées comme étant similaires à celles du TDF et de l'entécavir, le TAF est inefficient puisque celui-ci est plus coûteux.
- L'inscription du TAF sur les listes des médicaments induirait un coût de 11,8 M$ sur 3 ans sur le budget de la RAMQ.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Pour chaque baisse de 1 % du prix du TAF, l'impact budgétaire net sur 3 ans est réduit de 178 541 $.

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

- **Agence de la santé publique du Canada (ASPC**). Soins primaires de l'hépatite B — Aide-mémoire. Mars 2013. [En ligne. Page consultée le 11 décembre 2017] https://www.liver.ca/wp-content/uploads/2017/09/HBV-QR-FR-FINAL_Web.pdf
- **Buti M, Gane E, Seto WK, et coll.** Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2016;1(3):196-206.
- **Chan HLY, Fung S, Seto WK, et coll.** Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2016;1(3):185-95.
- **Chan HL, Fung S, Seto WK, et coll.** Improved bone and renal safety of switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide: preliminary results from 2 phase 3 studies in HBeAg-positive and HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B. J Hepatol 2017;66(1):S25.
- **European Medicines Agency (EMA)**. Vemlidy : EPAR - Public assessment report. EMA/793580/2016. 10 Novembre 2016 [En ligne. Page consultée le 11 décembre 2017] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004169/WC500223216.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Baraclude[MC] – Hépatite B chronique. Québec, Qc : INESSS;2017. Disponible à : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2017/Baraclude_2017_06.pdf
- **Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et coll**. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology 2016;63(1):261-83.

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).

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LES DEMANDES D'AJOUT DE FORMATS POUR DES PANSEMENTS DÉJÀ INSCRITS

Nom commercial	Fabricant	Recommandation
Exufiber Ag+MC (5 cm x 5 cm – 25 cm^2)	Mölnlycke	Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception
Exufiber Ag+MC (10 cm x 10 cm – 100 cm^2)	Mölnlycke	Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception
Exufiber Ag+MC (20 cm x 30 cm – 600 cm^2)	Mölnlycke	Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception

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).

RECOMMANDATION CONCERNANT LE « PROGRAMME DE GRATUITÉ DES MÉDICAMENTS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES TRANSMISSIBLES SEXUELLEMENT (MTS) »

Auparavant, une monothérapie à l'azithromycine (2 g en dose unique) était recommandée comme option de traitement des personnes infectées par *Neisseria gonorrhoeae* qui rapportent des antécédents de réaction allergique aux pénicillines. Toutefois, la résistance à l'azithromycine des souches de *N. gonorrhoeae* a connu une forte progression au Québec au cours des dernières années, passant de moins de 2 % (entre 2008 et 2013) à 20 % (en 2016). De plus, les lignes directrices canadiennes et américaines les plus récentes recommandent de ne plus utiliser l'azithromycine en monothérapie comme alternative de traitement des infections à *N. gonorrhoeae* (même à plus forte dose). Le retrait de la spectinomycine du marché canadien, un antibiotique autrefois recommandé comme option de traitement, vient limiter davantage les options disponibles en présence d'antécédents de réaction allergique aux pénicillines. Une revue systématique effectuée par l'INESSS a permis de montrer une efficacité élevée pour le traitement combinant la gentamicine et l'azithromycine. Un traitement combinant la gentamicine (240 mg en dose unique) et l'azithromycine (2 g en dose unique) est donc maintenant recommandé chez les personnes rapportant des antécédents de réaction allergique aux pénicillines ou aux céphalosporines dans la mise à jour du guide d'usage optimal de l'INESSS sur le traitement des infections non compliquées à *Chlamydia trachomatis* ou à *N. gonorrhoeae*.

Par conséquent, l'INESSS recommande l'ajout du produit suivant à la liste des médicaments couverts par le « Programme de gratuité des médicaments pour le traitement des maladies transmissibles sexuellement (MTS) ». Il convient de noter que ce médicament est déjà inscrit à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* du régime général.

Fabricant	Dénomination commune, Marque de commerce, Forme(s)	Teneur
Sandoz	Gentamicine (sulfate de) Gentamicine Injection Sol. Inj.	40 mg/ml (2 ml)

IMPACT BUDGÉTAIRE

En se basant sur le nombre d'ordonnances d'une dose unique de 2 g d'azithromycine remboursées depuis 2013 par la RAMQ dans le cadre du programme de gratuité, et en émettant l'hypothèse que la totalité de ces personnes recevrait aussi à l'avenir 240 mg de gentamicine, il est estimé qu'environ 1 160 ordonnances de gentamicine seraient remboursées au cours de la prochaine année. À un coût de 92,08 $ par traitement (incluant la marge bénéficiaire du grossiste et le coût moyen des services professionnels du pharmacien), un impact budgétaire net annuel de 107 000 $ est anticipé sur le budget de la RAMQ. Il est à noter que des coûts supplémentaires pour l'administration intramusculaire de la gentamicine pourraient s'ajouter à ces prévisions.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence de la santé publique du Canada (ASPC).** Traitement des infections gonococciques par suite du retrait du marché de la spectinomycine : Déclaration d'orientation pour les traitements de remplacement. Ottawa : ASPC; 2017.

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).

- **Blouin K, Venne S et Lambert G.** Portrait des infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS) au Québec : Année 2016 et projections 2017. Institut national de santé publique (INSPQ); 2017.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Traitement pharmacologique des infections transmissibles sexuellement et par le sang - Infections à *Chlamydia trachomatis* et à *Neisseria gonorrhoeae* : Revue systématique. Rapport rédigé par Frédéric St-Pierre. Québec (Qc) : INESSS; 2018.
- **Lefebvre B et Labbé A-C.** Surveillance des souches de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes aux antibiotiques dans la province de Québec : Rapport 2015. Institut national de santé publique (INSPQ); 2016.
- **Workowski KA et Bolan GA.** Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. Centers for Disease Control and Prevention, MMWR Recomm Rep 2015;64(RR-03):1-137.

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).

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

Avis transmis au ministre le 12 mars 2018

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation
ACTAVIS	Oxytrol	oxybutynine	Timbre cut.	36 mg	Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception
ASTELLAS	Myrbetriq	mirabegron	Co. L.A.	25 mg	Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception
ASTELLAS	Myrbetriq	mirabegron	Co. L.A.	50 mg	Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception
DUCHESNAY	Mictoryl	propivérine (chlorhydrate de)	Caps. L.A.	30 mg	Avis de modification d'une indication reconnue aux listes - Médicament d'exception- Avec conditions
DUCHESNAY	Mictoryl	propivérine (chlorhydrate de)	Caps. L.A.	45 mg	Avis de modification d'une indication reconnue aux listes - Médicament d'exception- Avec conditions
GILEAD	Vemlidy	ténofovir alafénamide	Co.	25 mg	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments
JANSS. INC.	Ditropan XL	oxybutynine (chlorure d')	Co. L.A.	10 mg	Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception
JANSS. INC.	Ditropan XL	oxybutynine (chlorure d')	Co. L.A.	5 mg	Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception
JAZZ	Defitelio	défibrotide sodique	Sol. Perf. I.V.	80 mg/mL (2,5 mL)	Avis d'inscription à la Liste Établissements - Médicament d'exception
LILLY	Basaglar KwikPen (80 U)	insuline glargine	Sol. Inj. S.C.	100 U/mL (3 mL)	Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception
MERCK	Keytruda	pembrolizumab	Pd. Perf. I.V.	50 mg	Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue à la Liste Établissements - Médicament d'exception
MERCK	Keytruda	pembrolizumab	Sol. Perf. I.V.	25 mg/mL (4 mL)	Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue à la Liste Établissements - Médicament d'exception
MÖLNLYCKE	Exufiber Ag+ (10 cm x 10 cm - 100 cm²)	pansement antimicrobien - argent	Pans.	100 cm² à 201 cm² (surface active)	Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception
MÖLNLYCKE	Exufiber Ag+ (20 cm x 30 cm - 600 cm²)	pansement antimicrobien - argent	Pans.	Plus de 500 cm² (surface active)	Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception
MÖLNLYCKE	Exufiber Ag+ (5 cm x 5 cm - 25 cm²)	pansement antimicrobien - argent	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception
N. NORDISK	Tresiba FlexTouch	insuline dégludec (diabète de type 1)	Sol. Inj. S.C.	100 U/mL (3 mL)	Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception
N. NORDISK	Tresiba FlexTouch	insuline dégludec (diabète de type 1)	Sol. Inj. S.C.	200 U/mL (3 mL)	Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception
N. NORDISK	Tresiba FlexTouch	insuline dégludec (diabète de type 2)	Sol. Inj. S.C.	100 U/mL (3 mL)	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments
N. NORDISK	Tresiba FlexTouch	insuline dégludec (diabète de type 2)	Sol. Inj. S.C.	200 U/mL (3 mL)	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments
NOVARTIS	Rydapt	midostaurine	Caps.	25 mg	Avis d'inscription à la Liste Établissements - Médicament d'exception
PFIZER	Toviaz	fésotérodine (fumarate de)	Co. L.A.	4 mg	Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception
PFIZER	Toviaz	fésotérodine (fumarate de)	Co. L.A.	8 mg	Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception
PHMSCIENCE	Glatect	glatiramère (acétate de)	Sol. Inj. S.C. (ser)	20 mg/mL (1 mL)	Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception
SUNOVION	Trosec	trospium (chlorure de)	Co.	20 mg	Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception

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