AVIS À LA MINISTRE

DE

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

AVIS TRANSMIS À LA MINISTRE EN NOVEMBRE 2018

Date de transmission à la ministre de la Santé et des Services sociaux :
12 novembre 2018

Québec

Avis transmis à la ministre le 12 novembre 2018

TABLE DES MATIÈRES

BIKTARVY[MC] – Infection par le VIH 4

EUCRISA[MC] – Dermatite atopique 14

KYPROLIS[MC] – Myélome multiple 19

NUCYNTA[MC] Libération prolongée – Douleur chronique 22

OPDIVO[MC] – Carcinome hépatocellulaire 27

TAGRISSO[MC] – Cancer du poumon non à petites cellules 35

XOLAIR[MC] – Urticaire chronique idiopathique 50

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

Annexe I : Tableau des avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux transmis à la ministre le 12 novembre 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 à la ministre en vertu de l'article 5 de cette loi. Toutefois, l'INESSS est également soumis à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1). Conséquemment, certaines informations sont soustraites de la publication en conformité aux restrictions au droit d'accès. Ces dernières ont donc été caviardées en conformité avec la Loi.

CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'INESSS

Président

M. Roger Paquet, consultant

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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, pharmacien, chef adjoint au département de pharmacie, services pharmaceutiques – 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

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

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

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

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

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

Membres citoyens

Mme Rosanna Baraldi

Mme Marie-France Boudreault

Spécialité des autres experts consultés : anesthésiologie, dermatologie, hématologie et oncologie médicale, immunologie clinique et allergie, microbiologie infectiologie et pneumologie.

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.

BIKTARVY[MC] – Infection par le VIH

Avis transmis à la ministre en novembre 2018

Marque de commerce : Biktarvy
Dénomination commune : Bictégravir sodique/emtricitabine/ténofovir alafénamide (hémifumarate de)
Fabricant : Gilead
Forme : Comprimé
Teneur : 50 mg – 200 mg – 25 mg

Inscription – Avec conditions

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 à la ministre d'inscrire Biktarvy[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), si la condition suivante est respectée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Biktarvy[MC] est un comprimé d'association à doses fixes de bictégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. Le bictégravir est un antirétroviral de la classe des inhibiteurs de l'intégrase (INI) alors que l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide sont des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH-1 (INTI). Biktarvy[MC] est indiqué comme traitement complet contre l'infection par le VIH-1 chez les adultes qui ne présentent aucune substitution connue associée à une résistance aux composants individuels de ce médicament.

Les combinaisons d'antirétroviraux préconisées au Québec pour le traitement de première intention de l'infection par le VIH-1 incluent deux INTI combinés à un INI, de préférence, ou encore à un inhibiteur de protéase (IP) ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH-1.

Actuellement, six associations à doses fixes d'antirétroviraux sont inscrites sur les listes des médicaments comme traitement complet de l'infection par le VIH-1 : Atripla[MC] (emtricitabine/éfavirenz/ténofovir disoproxil), Complera[MC] (emtricitabine/rilpivirine/ténofovir disoproxil), Genvoya[MC] (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide), Odefsey[MC] (emtricitabine/rilpivirine/ténofovir alafénamide), Stribild[MC] (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir disoproxil) et Triumeq[MC] (dolutégravir/abacavir/lamivudine).

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'autres antirétroviraux, combinés à un traitement de base optimisé, peuvent également être administrés, tels que l'atazanavir (Reyataz[MC]), le darunavir (Prezista[MC]), le dolutégravir (Tivicay[MC]), le raltégravir (Isentress[MC] et Isentress[MC] HD) et la rilpivirine (Edurant[MC]). Les associations emtricitabine/ténofovir disoproxil (Truvada[MC] et versions génériques) et abacavir/lamivudine (Kivexa[MC] et versions génériques) sont les traitements de base optimisés les plus souvent utilisés et ceux préconisés au Québec. Il s'agit de la première évaluation de Biktarvy[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études 1489 (Gallant 2017), 1490 (Sax 2017), 1878 (Daar 2018) et 1844 (Molina 2018) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Patients n'ayant jamais été traités

Les études 1489 et 1490 sont des essais de non-infériorité de phase III multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 144 semaines. Elles ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de Biktarvy[MC] à celles du traitement complet Triumeq[MC] (étude 1489) ou à celles de Tivicay[MC] pris en association avec le traitement de base optimisé Descovy[MC] (étude 1490). Elles ont été réalisées sur 1 274 adultes infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux. Les patients inclus avaient une charge virale d'au moins 500 copies/ml et ne devaient pas présenter de résistance virale à l'emtricitabine, au ténofovir, à l'abacavir et à la lamivudine. De plus, les sujets de l'étude 1489 ne devaient pas être co-infectés par le virus de l'hépatite B. Ces patients étaient toutefois admissibles à l'étude 1490. Quant aux patients co-infectés par le virus de l'hépatite C, ils avaient la possibilité de participer aux deux études.

La répartition aléatoire a été effectuée par stratification, notamment selon la charge virale initiale et le décompte de cellules CD4. L'objectif d'évaluation principal est la proportion de patients dont la charge virale est inférieure à 50 copies/ml à la semaine 48. Il est convenu que la non-infériorité est démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de la différence entre les groupes est supérieure à -12 %. Les principaux résultats obtenus après 48 semaines, selon l'ensemble d'analyse intégrale, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats des études 1489 et 1490 (Gallant 2017 et Sax 2017)

Paramètre d'évaluation à la semaine 48	**Étude 1489**		**Étude 1490**	
	Biktarvy[MC] (n = 314)	**Triumeq[MC] (n = 315)**	**Biktarvy[MC] (n = 320)**	**Tivicay[MC]/ Descovy[MC] (n = 325)**
Charge virale inférieure à 50 copies/ml[a]	92 %	93 %	89 %	93 %
Différence (IC95 %)	-0,6 % (-4,8 % à 3,6 %)[b]	s.o.	-3,5 % (-7,9 % à 1,0 %)[b]	s.o.
Échec virologique[a,c]	0,6 %	1,9 %	1 %	< 1 %

Biktarvy[MC] : bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide; Descovy[MC] : emtricitabine/ténofovir alafénamide; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; s.o. : Sans objet; Tivicay[MC] : dolutégravir; Triumeq[MC] : dolutégravir/abacavir/lamivudine.

a Résultat exprimé en pourcentage de patients.

b Il est convenu que la non-infériorité est démontrée pour ce paramètre si la limite inférieure de l'IC95 % de la différence entre les groupes est supérieure à -12 %.

c L'échec virologique est défini par une charge virale de 50 copies/ml ou plus.

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 éléments clés relevés durant l'analyse des études sont les suivants :

- Ces études sont de bonne qualité méthodologique.
- Elles incluent un nombre approprié de sujets et la répartition aléatoire est adéquate.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées et comparables entre les groupes : la majorité sont des hommes (environ 90 %) de race caucasienne (près de 60 %) et près de 90 % d'entre eux sont asymptomatiques. Il aurait cependant été souhaitable qu'une proportion plus importante de femmes et de patients co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C soit incluse afin de mieux refléter la situation observée au Québec. Hormis cela, la population étudiée correspond à celle qui serait traitée en pratique clinique, ce qui appuie la validité externe.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent.
- Triumeq^MC^ et Tivicay^MC^/Descovy^MC^ sont des comparateurs appropriés puisqu'il s'agit d'options utilisées en première intention de traitement de l'infection par le VIH-1 au Québec.
- La marge de non-infériorité de -12 % sélectionnée pour l'objectif d'évaluation principal est adéquate.

Les résultats de ces études démontrent la non-infériorité de Biktarvy^MC^ par rapport à Triumeq^MC^ et à Tivicay^MC^/Descovy^MC^, pour ce qui est de l'atteinte d'une charge virale inférieure à 50 copies/ml à 48 semaines. Les résultats de l'analyse selon la population *per protocole* confirment aussi la non-infériorité de Biktarvy^MC^ par rapport à Triumeq^MC^ et à Tivicay^MC^/Descovy^MC^ sur ce paramètre d'évaluation, avec une différence entre les groupes de 0,7 % (IC95 % : -1,4 % à 2,8 %) et de -0,7 % (IC95 % : -2,6 % à 1,2 %) respectivement.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés incluent la diarrhée, les céphalées, les nausées et l'infection des voies respiratoires supérieures. De façon générale, leur incidence est comparable entre les études, à l'exception des nausées qui ont été rapportées à une fréquence plus élevée chez les patients du groupe Triumeq^MC^. Les abandons de la thérapie sont rares. Il n'y a eu aucun arrêt de traitement lié à la toxicité rénale, ni de développement de résistance aux composants des traitements étudiés. Par ailleurs, les résultats de l'étude 1489 montrent que la variation moyenne de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne vertébrale à la semaine 48, par rapport à la valeur de base, est comparable entre Biktarvy^MC^ et Triumeq^MC^, avec des valeurs de -0,83 % et -0,60 %, respectivement (p = 0,39). Il en est de même pour la DMO de la hanche, avec une variation moyenne de -0,78 % et -1,02 % (p = 0,23).

Patients recevant une thérapie antirétrovirale et transférant à Biktarvy^MC^

Les études 1878 et 1844 sont des essais de non-infériorité de phase III, multicentriques et à répartition aléatoire. Les 48 premières semaines ont été réalisées en devis ouvert pour le premier essai, mais en double insu pour le second. Ces études ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Biktarvy^MC^ par rapport au maintien de la thérapie antirétrovirale. Les patients inclus sont des adultes infectés par le VIH-1 présentant une suppression virologique (charge virale inférieure à 50 copies/ml) depuis au moins six mois pour l'étude 1878, et au moins trois mois pour l'étude 1844.

Plus spécifiquement, les sujets de la première étude prenaient l'un des quatre traitements suivants : Reyataz^MC^/Truvada^MC^, Reyataz^MC^/Kivexa^MC^, Prezista^MC^/Truvada^MC^ ou Prezista^MC^/Kivexa^MC^ combiné au cobicistat ou au ritonavir. Ils ne devaient pas avoir reçu de traitement antirétroviral incluant un INI, ni présenter de résistance virale aux composants de Truvada^MC^ et de Kivexa^MC^. Pour ce qui est des sujets de

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

l'essai 1844, ils prenaient le traitement Triumeq[MC] ou Tivicay[MC]/Kivexa[MC] et ne devaient pas avoir de résistance à leurs constituants. Les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B recevant un traitement incluant du ténofovir pouvaient participer à l'étude 1878. Quant aux sujets co-infectés par le virus de l'hépatite C, ils étaient admissibles aux deux essais.

L'objectif d'évaluation principal est la proportion de patients ayant un échec virologique, défini par une charge virale de 50 copies/ml ou plus, à la semaine 48. Il est convenu que la non-infériorité est démontrée si la limite supérieure de l'IC95 % de la différence entre les groupes est inférieure à 4 %. Les principaux résultats obtenus après 48 semaines, selon l'ensemble d'analyse intégrale, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats des études 1878 et 1844 (Daar 2018 et Molina 2018)

Paramètre d'évaluation à la semaine 48	**Étude 1878**		**Étude 1844**	
	Biktarvy[MC] (n = 290)	**IP potentialisé[a] (n = 287)**	**Biktarvy[MC] (n = 282)**	**Triumeq[MC] ou Tivicay[MC]/Kivexa[MC] (n = 281)**
Échec virologique[b,c]	2 %	2 %	1 %	< 1 %
Différence (IC95 %)	0,0 % (-2,5 % à 2,5 %)[d]	s.o.	0,7 % (-1,0 % à 2,8 %)[d]	s.o.
Charge virale inférieure à 50 copies/ml[b]	92 %	89 %	94 %	95 %
Valeur p	0,20	s.o.	0,59	s.o.

Biktarvy[MC] : bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; IP : Inhibiteur de protéase; Kivexa[MC] : abacavir/lamivudine; s.o. : Sans objet; Tivicay[MC] : dolutégravir; Triumeq[MC] : dolutégravir/abacavir/lamivudine.

a Regroupe les traitements Reyataz[MC]/Truvada[MC], Reyataz[MC]/Kivexa[MC], Prezista[MC]/Truvada[MC] et Prezista[MC]/Kivexa[MC] combinés au cobicistat ou au ritonavir.

b Résultat exprimé en pourcentage de patients.

c L'échec virologique est défini par une charge virale de 50 copies/ml ou plus.

d Il est convenu que la non-infériorité est démontrée pour ce paramètre si la limite supérieure de l'IC95 % de la différence entre les groupes est inférieure à 4 %.

Les éléments clés relevés durant l'analyse des études sont les suivants :

- Ces études sont de bonne qualité méthodologique.
- Elles incluent un nombre suffisant de sujets et la répartition aléatoire est adéquate.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées et similaires entre les groupes. Dans l'ensemble, la population étudiée correspond à celle qui serait traitée au Québec, ce qui appuie la validité externe.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent puisqu'il s'agit d'une étude visant à évaluer l'effet du transfert d'une thérapie antirétrovirale à une autre.
- Les comparateurs choisis sont appropriés, car ils correspondent aux options thérapeutiques recommandées pour le traitement de l'infection par le VIH-1 au Québec.
- La marge de non-infériorité de 4 % sélectionnée pour l'objectif d'évaluation principal est adéquate.

Les résultats de ces études démontrent la non-infériorité de Biktarvy[MC] par rapport au maintien de la thérapie antirétrovirale, pour ce qui est de la proportion de patients ayant un échec virologique à la semaine 48. Les résultats de l'analyse selon la population *per protocole* confirment la non-infériorité de Biktarvy[MC] par rapport au maintien de la thérapie antirétrovirale sur ce paramètre, avec une différence

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

entre les groupes de 0,3 % (IC95 % : -1,9 % à 2,5 %) et de 0,4 % (IC95 % : -1,1 % à 2,2 %) respectivement. La proportion de patients dont la charge virale se maintient à un seuil inférieur à 50 copies/ml à 48 semaines est semblable entre les groupes comparés.

En ce qui a trait à l'innocuité, les arrêts de la thérapie en raison d'effets indésirables sont rares. Il n'y a eu aucun abandon lié à la toxicité rénale, ni de développement de résistance aux composants des traitements. Plus spécifiquement pour l'étude 1878, la proportion d'effets indésirables liés au traitement est de plus grande ampleur chez les patients recevant Biktarvy^MC (19 %) que chez ceux ayant poursuivi leur traitement antirétroviral (2 %). La situation inverse est observée dans l'étude 1844, où la fréquence des effets indésirables liés au traitement est plus élevée chez les patients maintenus sur leur thérapie (16 % contre 8 %). Étant donné que les patients prenaient leur traitement depuis environ cinq ans et demi à l'inclusion dans l'étude 1878 et que cette dernière a été réalisée en devis ouvert, cela a pu influencer le taux d'effets indésirables rapportés pour les patients du groupe Biktarvy^MC. Par ailleurs, les résultats de l'étude 1844 montrent que la variation moyenne de la DMO de la colonne vertébrale observée à la semaine 48, par rapport à la valeur de base, est comparable entre les patients ayant poursuivi leur thérapie et ceux ayant transféré à Biktarvy^MC, avec des valeurs de 0,69 % et 0,42 %, respectivement (p = 0,33). Il en est de même pour la DMO de la hanche, avec une variation moyenne de 0,30 % et 0,16 % (p = 0,47).

Besoin de santé

Bien que plusieurs antirétroviraux soient actuellement inscrits aux listes pour le traitement de cette infection chronique, il existe un besoin de nouveaux agents aux propriétés améliorées. En effet, considérant que les personnes infectées par le VIH-1 ont maintenant une espérance de vie qui s'apparente à celle de la population générale, l'accessibilité à un arsenal thérapeutique diversifié constitue un avantage certain. Le choix du traitement est guidé notamment par son profil de toxicité, de résistance et d'interaction médicamenteuse, ainsi que par les comorbidités du patient.

Biktarvy^MC représente une option thérapeutique additionnelle qui pourrait répondre à ce besoin de santé chez les patients n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux, ainsi que chez ceux ayant une suppression virologique stable, mais présentant notamment une intolérance à l'un des composants de leur thérapie.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que Biktarvy^MC satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'infection par le VIH-1.

Motifs de la position unanime

- Les résultats démontrent que Biktarvy^MC est non inférieur à Triumeq^MC et à Tivicay^MC/Descovy^MC pour ce qui est de l'efficacité virologique chez les patients n'ayant jamais été traités avec des antirétroviraux.
- L'efficacité thérapeutique est maintenue chez les patients qui présentent une suppression virologique stable avec Triumeq^MC, Tivicay^MC/Kivexa^MC ou une thérapie incluant un IP potentialisé, et qui transfèrent à Biktarvy^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).

- Biktarvy[MC] présente un profil d'innocuité comparable à celui d'autres traitements de l'infection par le VIH-1 préconisés au Québec.
- Biktarvy[MC] représenterait une option thérapeutique additionnelle pour les patients n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux, ainsi que chez ceux ayant une suppression virologique stable et développant notamment, une intolérance à l'un des composants de leur thérapie.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de Biktarvy[MC] est de 39,22 $, ce qui porte le coût de traitement mensuel à 1 186 $. Celui-ci se situe dans l'intervalle de coût des associations à doses fixes recommandées par les lignes directrices du *Department of Health and Human Services* (DHHS 2018) (687 $ à 1 329 $), lesquelles sont toutes inscrites sur la *Liste des médicaments*, mis à part Descovy[MC]. Le coût de Biktarvy[MC] est toutefois supérieur à celui des combinaisons d'antirétroviraux recommandées par le DHHS en traitement initial (626 $ à 927 $), à l'exception de celle constituée du darunavir, du ritonavir et du raltégravir (1 347 $). Tous ces coûts incluent ceux des services professionnels du pharmacien.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a notamment pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité différentiel de Biktarvy[MC] comparativement à Triumeq[MC] et à Genvoya[MC]. Cette analyse s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité d'une méta-analyse en réseau non publiée. Toutefois, en vertu des essais cliniques évalués, l'INESSS juge plutôt que Biktarvy[MC] est non inférieur aux traitements antirétroviraux comparés, dont Triumeq[MC]. De plus, le choix du traitement antirétroviral étant individualisé selon les caractéristiques et les facteurs de risque de chaque patient, aucun avantage thérapeutique vis-à-vis des autres régimes thérapeutiques n'est reconnu. C'est pourquoi, sur la base de ces éléments, il ne retient pas l'analyse du fabricant ni les conclusions qui en découlent.

Dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité de Biktarvy[MC] comparables à celles des traitements d'initiation recommandés par les lignes directrices du DHHS, l'INESSS a effectué une analyse de minimisation des coûts par rapport à ceux-ci. Le coût moyen pondéré a été calculé en fonction des parts de marché de chacun de ces médicaments, tirées des statistiques de facturation de la RAMQ.

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

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Biktarvy[MC] à différentes thérapies antirétrovirales pour le traitement de l'infection par le VIH-1, selon les lignes directrices du DHHS (2018) (INESSS)

Médicament	Coût mensuel[a]	Parts de marché[b]
Biktarvy[MC]	1 186 $	s.o.
Coût moyen pondéré[c]	1 119 $	
Tivicay[MC] + Truvada[MC]	792 $	11 %
Prezista[MC]/Norvir[MC] + Kivexa[MC]	836 $	2 %
Isentress[MC] + Kivexa[MC]	888 $	4 %
Reyataz[MC]/Norvir[MC] + Kivexa[MC]	587 $	2 %
Isentress[MC] + Prezista[MC]/Norvir[MC]	1 347 $	6 %
Complera[MC]	1 186 $	6 %
Genvoya[MC]	1 323 $	20 %
Atripla[MC]	687 $	9 %
Triumeq[MC]	1 226 $	35 %
Stribild[MC]	1 329 $	3 %

DHHS : *Department of Health and Human Services*; s.o. : Sans objet.

a Les coûts considérés incluent ceux de l'acquisition en médicament ainsi qu'en services professionnels du pharmacien.

b Parts obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1er août 2017 au 31 juillet 2018 selon le nombre d'ordonnances standardisées pour 30 jours.

c Aux fins de simplification, seuls les traitements ayant des parts de marché d'au moins 2 % sont présentés. Ainsi, bien qu'ils aient été considérés dans le calcul du coût moyen pondéré, les antirétroviraux suivants n'y figurent pas : Isentress[MC] + Truvada[MC], Kaletra[MC] + 3TC[MC], Odefsey[MC], Prezista[MC]/Norvir[MC] + Truvada[MC] ainsi que Reyataz[MC]/Norvir[MC] + Truvada[MC].

Il ressort de cette analyse que le coût de traitement mensuel de Biktarvy[MC] (1 186 $) est supérieur au coût moyen pondéré des thérapies antirétrovirales initiales recommandées pour le traitement du VIH-1 (1 119 $). Par conséquent, l'INESSS considère que Biktarvy[MC] ne constitue pas une option 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)

Certains traitements antirétroviraux requièrent que des tests de laboratoire, tels que la détection de l'allèle HLA-B*-5701 pour les traitements incluant de l'abacavir et la détermination du statut de co-infection par le virus de l'hépatite B, soient réalisés avant de les instaurer. Ce n'est pas le cas de Biktarvy[MC] puisqu'il peut être commencé le jour même du diagnostic. Notons toutefois qu'il est déjà possible de faire de même, notamment avec Genvoya[MC] et Stribild[MC]. Cette particularité n'est donc pas exclusive à Biktarvy[MC].

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire basée sur les données de facturation. Les comparateurs choisis sont les régimes thérapeutiques faisant l'objet d'une recommandation de grade A ou B par les plus récentes lignes directrices du DHHS (2018) pour le traitement initial de l'infection par le VIH-1. Les principales hypothèses retenues par le fabricant et l'INESSS sont présentées 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 d'ordonnances standardisées (3 ans) Total Patients expérimentés Patients naïfs	 [redacted], [redacted] et [redacted] s.o. s.o.	 s.o. 63 053, 75 466 et 88 625 4 249, 4 433 et 4601
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de Biktarvy[MC] (3 ans) Total Patients expérimentés Patients naïfs	 [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % s.o. s.o.	 s.o. 1 %, 2 % et 3 % 10,5 %, 16,2 % et 19,7 %
Choix des comparateurs	Atripla[MC], Complera[MC], Genvoya[MC], Stribild[MC], Triumeq[MC], Prezista[MC] ou Tivicay[MC] + Kivexa[MC], Isentress[MC] ou Prezista[MC] ou Reyataz[MC] + Truvada[MC]	Traitements initiaux recommandés par les lignes directrices du DHHS (2018).
Provenance des parts de marché	[redacted] % Genvoya[MC] [redacted] % Triumeq[MC] [redacted] % Tivicay[MC] + Truvada[MC] [redacted] pour les autres	Expérimentés : proportionnelle aux parts occupées par chacun Naïfs : 50 % Genvoya[MC], 30 % Triumeq[MC], proportionnalité pour les autres comparateurs

DHHS : *Department of Health and Human Services*; s.o. : Sans objet.

Une économie budgétaire nette sur trois ans de [redacted] $ sur le budget de la RAMQ est estimée par le fabricant, représentant un total de [redacted] ordonnances standardisées à 30 jours.

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

- Provenance des parts de marché : Le fabricant a considéré que les parts de Biktarvy[MC] proviendraient de l'ensemble des ordonnances des antirétroviraux. L'INESSS a plutôt supposé qu'elles proviendraient particulièrement des ordonnances destinées aux patients naïfs, c'est-à-dire ceux qui n'ont jamais été traités. De fait, selon les experts, les changements spontanés vers Biktarvy[MC] sont difficilement estimables et représenteraient vraisemblablement peu de patients. Ainsi, l'INESSS a décomposé le marché des traitements de l'infection par le VIH-1 en deux populations, soit celui des patients naïfs et celui des patients expérimentés. Une légère prise des parts de marché a été maintenue pour les patients expérimentés. Ces modifications ont influencé à la baisse les économies budgétaires.
- Choix des comparateurs : Le fabricant a sélectionné un échantillon des traitements recommandés par les lignes directrices DHHS (2018). L'INESSS y a ajouté les régimes thérapeutiques manquants, soit ceux qui correspondent à un niveau de recommandation dit optionnel.

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 Biktarvy[MC] à la *Liste des médicaments* (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	1 266 842 $	2 620 919 $	4 194 691 $	8 082 452 $
Nombre d'ordonnances	1 077	2 227	3 565	6 869
IMPACT NET[b]				
RAMQ	-3 376 $	-47 826 $	-129 827 $	-181 029 $
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles[c]			-150 679 $
	Pour 3 ans, économies les plus élevés[d]			-455 779 $

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 parts de marché plus faibles (patients naïfs : 8,4 %, 13 % et 15,8 %; patients expérimentés : 0,7 %, 1,6 % et 2,4 %).
d Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché plus élevées chez les patients expérimentés (5 %, 7 % et 10 %).

Selon l'INESSS, des économies d'environ 181 029 $ sont estimées pour le budget de la RAMQ dans les trois années suivant l'inscription de Biktarvy[MC], pour un total de 6 869 ordonnances standardisées à 30 jours. Celles-ci découlent du fait que, bien que Biktarvy[MC] soit plus coûteux que la moyenne des comparateurs actuellement inscrits à la liste, des agents plus chers sont appelés à prendre des parts de marché dès la prochaine année si la tendance se maintient. Cela fait que l'inscription de Biktarvy[MC] serait vraisemblablement associée à une croissance moindre des coûts du traitement pharmacologie de l'infection par le VIH-1.

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 Biktarvy[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'infection par le VIH-1, si certaines conditions sont remplies.

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

Motifs de la position unanime

- Biktarvy[MC] est non inférieur à Triumeq[MC] et à Tivicay[MC]/Descovy[MC] pour ce qui est de l'efficacité virologique chez les patients n'ayant jamais été traités avec des antirétroviraux.
- Chez les patients dont la suppression virologique est stable, Biktarvy[MC] est non inférieur à la poursuite de la thérapie antirétrovirale en cours, pour ce qui est du maintien de l'efficacité thérapeutique.
- Biktarvy[MC] est aussi bien toléré que d'autres traitements de l'infection par le VIH-1 préconisés au Québec.
- Biktarvy[MC] représenterait un choix de traitement supplémentaire, tant pour les patients n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux que pour ceux qui présentent une suppression virologique.
- Bien que des économies d'environ 181 000 $ soient anticipées au cours des trois prochaines années suivant l'inscription de Biktarvy[MC], celui-ci est tout de même jugé non efficient. Cela repose sur le fait que son coût de traitement mensuel est supérieur au coût

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).

moyen pondéré actuel de ses comparateurs.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'inscription de Biktarvy[MC] à la *Liste des médicaments* constituerait une décision responsable, juste et équitable si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Au regard de l'analyse pharmacoéconomique et de celle de l'impact budgétaire, l'INESSS décrivait auparavant les comparateurs retenus comme étant les régimes thérapeutiques recommandés ou de rechange. Cela visait à s'arrimer avec la terminologie employée dans les lignes directrices du DHHS de 2016. La dernière mise à jour de celles-ci (2018) modifie la description des régimes thérapeutiques recommandés et l'INESSS s'aligne en conséquence. Il ne s'agit que d'une modification de terminologie, qui n'affecte pas la rationalité du choix des comparateurs employés jusqu'à aujourd'hui.
- À chaque baisse de prix de 1 % de Biktarvy[MC], les économies attendues sur le budget de la RAMQ augmentent de 86 078 $ sur trois ans.
- Les comparateurs appelés à prendre des parts de marché importantes dans les trois prochaines années, qui expliquent l'augmentation du coût moyen pondéré du marché des antirétroviraux dans l'analyse d'impact budgétaire, sont Triumeq[MC] et Genvoya[MC].
- Le ministre a sursis à sa décision concernant l'inscription de Descovy[MC]. Advenant que celui-ci soit ajouté sur les listes, il deviendrait un comparateur pertinent. Son intégration dans les analyses n'aurait pas eu d'influence sur l'efficience de Biktarvy[MC], en raison de parts de marché actuelles nulles, mais aurait pu augmenter les économies budgétaires estimées sur les trois prochaines années.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Daar ES, DeJesus E, Ruane P, et coll.** Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV 2018;5(7):e347-56.
- **Department of Health and Human Services.** Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. May 2018. [En ligne. Page consultée le 1er août 2018]: https://aidsinfo.nih.gov/guidelines
- **Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et coll.** Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GSUS-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. Lancet 2017;390:2063-72.
- **Molina JM, Ward D, Brar I, et coll.** Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV 2018;5(7):e357-65.
- **Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et coll.** Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2017;390:2073-82.

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).

EUCRISA[MC] – Dermatite atopique

Avis transmis à la ministre en novembre 2018

Marque de commerce : Eucrisa
Dénomination commune : Crisaborole
Fabricant : Pfizer
Forme : Pommade topique
Teneur : 2 %

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas inscrire Eucrisa[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la dermatite atopique légère à modérée, car sa valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Eucrisa[MC] est une pommade topique contenant du crisaborole à 2 % qui agit en inhibant la phosphodiestérase de type 4. L'inhibition de cette dernière entraînerait une diminution de la libération de certaines cytokines pro-inflammatoires qui seraient impliquées dans la dermatite atopique. Le crisaborole est indiqué « pour le traitement topique de la dermatite atopique légère ou modérée chez les patients âgés de 2 ans ou plus ». Actuellement, différentes formulations à base de corticostéroïdes sont inscrites sur les listes des médicaments. De plus, deux inhibiteurs de la calcineurine, soit le tacrolimus (Protopic[MC]) ainsi que le pimécrolimus (Élidel[MC]), figurent sur les listes à la section des médicaments d'exception. Il s'agit de la première évaluation d'Eucrisa[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Analyse des données

Parmi les données analysées, les études AD-301 et AD-302 (Paller 2016), des données de prolongation à 48 semaines de ces dernières (Eichenfield 2017), de même qu'une affiche (Boguniewicz 2017) présentant des données sur la qualité de vie ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau non publiée.

Les études AD-301 et AD-302 sont deux essais de phase III au devis identique, multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu. Ils ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une pommade de crisaborole à 2 % à celles de son véhicule chez des patients de 2 ans ou plus atteints de dermatite atopique légère ou modérée. Les patients inclus devaient avoir 5 % ou plus de leur surface corporelle atteinte de dermatite atopique et avoir un score initial au *Investigator's Static Global Assessment* (ISGA) de 2 ou 3. Les patients ont été répartis selon un ratio 2:1 et devaient appliquer localement sur toutes les régions atteintes soit du crisaborole à 2 % ou le véhicule 2 fois par jour durant 28 jours. Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients ayant obtenu un score 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).

l'échelle ISGA correspondant à un grade clair ou presque clair (0 ou 1) ainsi qu'une diminution d'au moins 2 points de ce score par rapport à la valeur initiale. Les principaux résultats d'efficacité, selon l'analyse sur la population en intention de traitement, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats des études AD-301 et AD-302 (Paller 2016)

Paramètre d'évaluation (Jour 29)	**Étude AD-301** (n = 763)		**Étude AD-302** (n = 764)	
	Crisaborole (n = 503)	**Véhicule** (n = 256)	**Crisaborole** (n = 513) Valeur p	**Véhicule** (n = 250)
Proportion de répondants selon l'échelle ISGA[a,b]	32,8 % p = 0,038	25,4 %	31,4 % p < 0,001	18,0 %
Proportion de patients ayant un score de 0 ou 1 à l'échelle ISGA[a]	51,7 % p = 0,005	40,6 %	48,5 % p < 0,001	29,7 %
DONNÉES GROUPÉES DES ÉTUDES AD-301 ET AD-302				
	Crisaborole		**Véhicule**	
Temps avant l'amélioration du prurit[c,d]	1,37 jour p = 0,001		1,7 jour	
Proportion de patients ayant une amélioration à l'échelle de gravité du prurit[c,d]	63 % p = 0,002		53 %	

a L'*Investigator's Static Global Assessment* (ISGA) est une évaluation globale statique effectuée par l'investigateur qui a pour but de déterminer la gravité globale des signes cutanés de la dermatite atopique. C'est une échelle de 0 à 4 points et l'obtention d'un score de 0 correspond à un grade clair alors que le score de 4 correspond à un grade sévère.

b Les patients obtenant une réponse sont définis par l'atteinte d'un score à l'échelle ISGA correspondant à un grade clair ou presque clair (0 ou 1) ainsi qu'une amélioration de 2 points ou plus par rapport à la valeur initiale.

c L'échelle de gravité du prurit est une échelle de 0 à 3 points et l'obtention d'un score de 0 correspond à l'absence de prurit. L'évaluation est réalisée par le patient, un parent ou un proche aidant.

d L'amélioration du prurit est définie par l'atteinte d'un score de 0 ou 1 à l'échelle de gravité du prurit ainsi qu'une diminution d'au moins un point par rapport à la valeur initiale.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Elle inclut un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté.
- Les taux d'abandon sont jugés acceptables, variant de 6 % à 17 % selon les groupes.
- La durée de l'étude est considérée comme courte, mais tout de même acceptable dans le contexte de cette maladie.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées. Plus de 85 % des patients sont âgés de moins de 18 ans, environ 18 % de la surface corporelle est affectée par la dermatite atopique et 60 % à 64 % des patients ont une atteinte modérée selon l'échelle ISGA. De façon générale, la population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec.
- L'utilisation antérieure de corticostéroïdes topiques ou d'inhibiteurs topiques de la calcineurine n'est pas rapportée; l'effet du crisaborole chez une population traitée antérieurement avec ces agents ne peut donc pas être déterminé.
- Le choix des paramètres d'évaluation est approprié et inclut notamment ceux évaluant le prurit, qui est un des symptômes importants de cette maladie.
- Cette étude ne nous renseigne pas sur l'efficacité et l'innocuité comparatives du crisaborole par rapport aux traitements actuellement disponibles, ce qui est déploré par 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).

Les résultats démontrent que la proportion de patients obtenant une réponse selon l'échelle ISGA est plus élevée dans le groupe recevant le crisaborole par rapport à celle recevant le véhicule. Toutefois, cette différence est considérée comme cliniquement modeste. Il en est de même pour le paramètre évaluant la proportion de patients ayant atteint un score de 0 ou 1 à cette échelle. Par ailleurs, la différence entre le crisaborole et le véhicule sur le pourcentage de patients qui obtient une amélioration du prurit est de faible ampleur. De plus, le crisaborole ne permet pas de réduire le prurit plus rapidement que le véhicule de façon cliniquement significative. Or, le prurit est un symptôme notable de la maladie et la diminution de celui-ci est considérée comme un paramètre important en pratique clinique. Finalement, bien que le faible bénéfice clinique du crisaborole par rapport au véhicule puisse être lié à l'efficacité marquée de ce dernier, une plus grande différence d'effet entre ces deux groupes aurait été attendue.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables rapportés sont peu fréquents, généralement de sévérité légère à modérée et ils ont rarement conduit à l'arrêt du traitement. La douleur au site d'application est l'effet indésirable lié au traitement le plus fréquemment observé avec le crisaborole par rapport au véhicule (4,4 % contre 1,2 %). Pour ce qui est des infections cutanées par staphylocoque, elles sont plus fréquentes avec le véhicule. Le profil d'innocuité est acceptable dans le cas d'une application pendant une courte période.

Données de qualité de vie

L'affiche de Boguniewicz présente des données groupées portant sur la qualité de vie des patients ayant participé aux études AD-301 et AD-302. Les résultats portent notamment sur le changement au jour 29, par rapport à la valeur initiale, du score à l'échelle *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) pour les patients de 2 à 15 ans et sur l'échelle *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) chez ceux âgés de 16 ans ou plus. Bien que ces échelles soient reconnues et validées pour cette condition et que la différence de score entre le groupe recevant le crisaborole et celui recevant le véhicule soit statistiquement significative, elle est de faible ampleur et n'a pas été considérée comme cliniquement significative.

Données d'innocuité à long terme (48 semaines)

La publication d'Eichenfield rapporte les résultats d'une phase de prolongation en mode ouvert et sans groupe comparateur, ayant pour but d'évaluer l'innocuité du crisaborole à long terme. Les patients ayant participé aux études AD-301 et AD-302 pouvaient être inclus dans la phase de prolongation, selon certaines conditions. Seulement 517 patients l'ont été, soit environ le tiers de ceux ayant participé aux études pivots, ce qui représente peu de patients. Les sujets ont été évalués tous les 28 jours selon l'échelle ISGA. Si leur score était de 2 points ou plus, ils appliquaient le crisaborole 2 fois par jour pendant 28 jours sur les zones atteintes. Si celui-ci était de 1 point ou moins, ils arrêtaient le traitement jusqu'à la prochaine évaluation. Le traitement était cessé définitivement s'il n'y avait pas d'amélioration sur l'échelle ISGA après 3 périodes consécutives de 28 jours de traitement.

Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés sont la douleur au site d'application (2,3 %), l'infection au site d'application (1,2 %) et l'aggravation de la dermatite atopique (3,1 %). La fréquence de ceux-ci n'a pas augmenté au fil du temps et aucun effet indésirable grave considéré comme lié au traitement n'a été rapporté. Seulement 1,7 % des patients ont abandonné le

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).

traitement à cause d'un effet indésirable. Le profil d'innocuité à long terme du crisaborole est considéré comme acceptable.

Bien que l'objectif de cette étude fût d'évaluer l'innocuité, certaines données cliniques étaient également colligées. Parmi celles-ci, il a été rapporté que près de 69 % des patients ont été traités pendant au moins 2 périodes de 28 jours consécutives durant les 12 premières semaines de la phase de prolongation. Les experts sont d'avis qu'il s'agit d'une proportion de patients plus élevée que celle qui serait attendue.

Méta-analyse en réseau

La méta-analyse en réseau non publiée a pour but de comparer l'efficacité, l'innocuité et l'effet sur la qualité de vie de la pommade de crisaborole 2 % à ceux du tacrolimus 0,03 % et 0,1 % en pommade ainsi qu'à ceux du pimécrolimus 1 % en crème. La méta-analyse inclut les résultats de neuf études portant sur les médicaments faisant l'objet de l'analyse. Le paramètre d'évaluation principal d'efficacité est l'obtention d'un score de 0 ou 1 sur une échelle d'évaluation globale par l'investigateur au jour 28 ou 29.

L'appréciation de l'INESSS concernant cette méta-analyse en réseau est la suivante :

- La méthode d'analyse inclut une approche bayésienne avec un modèle à effet aléatoire et un modèle à effet fixe, ce qui est jugé adéquat.
- La description de la revue de littérature est présentée.
- Seule l'efficacité comparative des traitements a été évaluée par la méta-analyse en réseau puisque les données ne permettent pas de comparer leur effet sur l'innocuité et la qualité de vie.
- Certaines des études incluses comparent le traitement actif au véhicule, toutefois, celui-ci diffère à travers les études. Cela entraîne de l'hétérogénéité puisque l'ampleur de l'effet peut varier selon le véhicule. Même si certaines analyses ont été effectuées en lien avec cette hétérogénéité, il a été considéré que cet élément peut influencer les résultats.
- D'autres sources d'hétérogénéité ont été relevées entre les études, notamment l'âge moyen des patients, la gravité de la maladie et la surface corporelle atteinte. De plus, les échelles d'évaluation diffèrent entre certaines des études et elles sont inconnues pour deux des études retenues.

Les conclusions retenues par le fabricant indiquent que les différents agents topiques comparés dans la méta-analyse auraient une efficacité relativement similaire. Or, les experts consultés sont plutôt d'avis que le tacrolimus a une efficacité supérieure au pimécrolimus en pratique clinique. Ainsi, en tenant compte des limites de la méta-analyse, l'INESSS estime que les résultats présentent trop d'incertitude pour qu'ils puissent être retenus.

Besoin de santé

Il existe présentement plusieurs options thérapeutiques inscrites sur les listes des médicaments pour le traitement de la dermatite atopique, notamment différentes formulations topiques à base de corticostéroïdes. Dans le cas d'un échec à celles-ci, les patients peuvent recevoir une formulation topique de tacrolimus ou de pimécrolimus, selon certaines conditions. Le crisaborole pourrait représenter une option de traitement supplémentaire. Cependant, en raison du manque de données comparatives par rapport aux traitements disponibles et vu l'absence de données d'efficacité quand il

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 utilisé en deuxième intention, après un échec ou en cas d'intolérance aux corticostéroïdes topiques, il n'est pas possible de déterminer la place du crisaborole dans la thérapie. Par conséquent, les données actuelles ne démontrent pas qu'il comblerait un besoin de santé.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du crisaborole pour le traitement de la dermatite atopique légère ou modérée n'est pas reconnue.

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

Motifs de la position unanime

- La différence d'efficacité entre le crisaborole et le véhicule selon l'échelle ISGA est considérée comme modeste.
- Le crisaborole se distingue peu du véhicule en ce qui concerne la diminution du prurit et la différence entre ces deux groupes n'est pas cliniquement significative en ce qui concerne le délai d'amélioration du prurit. Ces résultats sont préoccupants considérant qu'il s'agit d'un symptôme important de la maladie.
- Le crisaborole ne permet pas d'améliorer de façon cliniquement significative la qualité de vie comparativement au véhicule.
- Puisqu'aucune donnée comparative n'est disponible par rapport aux traitements actuellement utilisés, il n'est pas possible de déterminer la place du crisaborole dans la thérapie.
- Les données actuelles ne démontrent pas que le crisaborole comblerait un besoin de santé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Boguniewicz M, Simpson EL, Paller AS, et coll.** Crisaborole ointment, 2%, resulted in clinically significant improvement in the quality of life of patients with mild to moderate atopic dermatitis and their families. Affiche présentée au Maui Derm for Dermatologists, Maui, Hawaii, 20-27 Mars 2017.
- **Eichenfield LF, Call RS, Forsha DW, et coll**. Long-term safety of crisaborole ointment 2% in children and adults with mild to moderate atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2017;77(4):641-9.
- **Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, et coll.** Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. J Am Acad Dermatol 2016;75(3):494-503.

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).

KYPROLIS[MC] – Myélome multiple

Avis transmis à la ministre en novembre 2018

Marque de commerce : Kyprolis
Dénomination commune : Carfilzomib
Fabricant : Amgen
Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse
Teneurs : 10 mg, 30 mg et 60 mg

Modification d'une indication reconnue

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 à la ministre de modifier l'indication reconnue de Kyprolis[MC], en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du myélome multiple récidivant. L'indication reconnue deviendrait la suivante.

Indication reconnue proposée

- en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple récidivant chez les personnes :

  - dont la maladie a progressé à la suite d'un à trois traitements pharmacologiques;
    et
  - dont la maladie n'est pas réfractaire au lénalidomide;
    et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 3 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 de l'International Myeloma Working Group.

  La maladie est en progression dès qu'un des éléments est présent :

  - une augmentation ≥ 25 % (par rapport au résultat le plus bas (nadir)) de :
    - la protéine monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être ≥ 5 g/l);
      ou
    - la protéine monoclonale urinaire (l'augmentation absolue doit être ≥ 200 mg par 24 heures);
      ou
    - la différence entre les chaînes légères libres (l'augmentation absolue doit être ≥ 100 mg/l);

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).

ou
  - des plasmocytes médullaires (l'augmentation absolue doit être ≥ 10 %);
- une augmentation des lésions osseuses ou des plasmocytomes;
- l'apparition d'une hypercalcémie définie par une calcémie corrigée > 2,8 mmol/l sans autre cause apparente.

Le carfilzomib est administré pour un maximum de 18 cycles de 28 jours.

Évaluation

DESCRIPTION DES MÉDICAMENTS

Le carfilzomib est un inhibiteur sélectif du protéasome de deuxième génération. Il agit en bloquant l'activité des protéasomes, un complexe cellulaire impliqué principalement dans la dégradation et l'élimination des protéines inutiles, anormales ou endommagées qui peuvent s'accumuler dans la cellule. L'inhibition du protéasome perturbe le fonctionnement normal des cellules et plus particulièrement celui des cellules tumorales, ce qui mène à leur mort par apoptose. Ce médicament est notamment indiqué « en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple récidivant qui ont reçu d'un à trois traitements antérieurs ». Il est inscrit à la *Liste des médicaments – Établissements*, à la section des médicaments d'exception, pour cette indication.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit d'une réévaluation de l'indication reconnue, réalisée à l'initiative de l'INESSS dans un but de clarification et de cohérence avec l'indication reconnue actuelle du lénalidomide à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du myélome multiple récidivant. Celle-ci précise qu'il est administré en association avec le carfilzomib, sur une durée maximale de 18 cycles. Or, cette précision n'est pas mentionnée dans l'indication reconnue du carfilzomib, ce qui peut être source de confusion.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du carfilzomib en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone a déjà été reconnue par l'INESSS.

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

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

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

En ce qui concerne l'impact budgétaire net, selon l'INESSS, la modification recommandée à l'indication reconnue n'aurait pas d'impact financier sur le budget des établissements.

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

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé à la ministre de modifier l'indication reconnue de Kyprolis[MC], en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple récidivant. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La révision de l'indication reconnue permet d'assurer une cohérence avec celle du lénalidomide, en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone, à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du myélome multiple récidivant.
- Ce changement n'entraînerait pas de modification des constats pharmacoéconomiques antérieurs et n'engendrerait pas d'impact budgétaire différentiel.

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).

NUCYNTA[MC] Libération prolongée – Douleur chronique
Avis transmis à la ministre en novembre 2018

Marque de commerce : Nucynta Libération prolongée
Dénomination commune : Tapentadol (chlorhydrate de)
Fabricant : Paladin
Forme : Comprimé longue action
Teneurs : 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg et 250 mg

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas inscrire Nucynta[MC] Libération prolongée (LP) sur les listes des médicaments pour le soulagement de la douleur chronique, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Nucynta[MC] Libération prolongée est un opioïde dont l'efficacité serait attribuable à son action agoniste sur les récepteurs mu-opioïdes et à l'inhibition de la recapture de la noradrénaline. Il est indiqué pour la prise en charge de la douleur suffisamment sévère pour nécessiter un traitement opioïde quotidien, continu et à long terme lorsque la douleur répond aux opioïdes et qu'elle n'est pas soulagée efficacement par d'autres options thérapeutiques. Plusieurs opioïdes à longue action dont l'hydromorphone (Hydromorph Contin[MC]), la morphine (Kadian[MC], MS Contin[MC] et M-Eslon[MC]) et l'oxycodone (OxyNEO[MC] et versions génériques) sont inscrits sur les listes des médicaments, avec ou sans condition. Il s'agit de la première évaluation de Nucynta[MC] Libération prolongée par l'INESSS. Il a déjà évalué Nucynta[MC] à libération contrôlée (LC) à deux reprises.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2011	Avis de refus – Valeur thérapeutique
Juin 2012	Avis de refus – Valeur thérapeutique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Évaluations antérieures

Dans ses dernières évaluations, l'INESSS n'a pas reconnu la valeur thérapeutique du tapentadol LC pour le traitement de la douleur chronique. Cette recommandation était principalement basée sur les études d'Afilalo (2010), de Buynak (2010) et du manuscrit de Serrie (2017), des essais à répartition aléatoire et en double insu, d'une durée de 15 semaines. Ces données comparaient le tapentadol LC et l'oxycodone LP à un placebo pour le soulagement de la douleur modérée ou grave liée à l'arthrose du genou ou à la lombalgie. Les résultats de ces essais indiquent que l'ampleur du bénéfice clinique du tapentadol LC sur la diminution de la douleur se distingue à peine de celle du placebo. De plus, les

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).

abandons de traitement ont été très nombreux, ce qui amène une incertitude dans l'interprétation de l'ensemble des résultats. Finalement, une revue systématique (Riemsma 2011) dont le but est d'évaluer l'effet du tapentadol LC sur les douleurs nociceptives, neuropathiques ou d'origine cancéreuse avait été évaluée. Les résultats de celle-ci étaient difficilement appréciables, en raison de la présence de plusieurs limites méthodologiques importantes, dont l'inclusion des études précédemment citées; l'efficacité comparative du tapentadol par rapport aux autres opioïdes n'a donc pas pu être évaluée.

Évaluation actuelle

Parmi les données analysées, les publications de Baron (2016a), de Baron (2016b) et de Steigerwald (2013) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Douleur chronique au bas du dos avec composante neurologique

Les publications de Baron rapportent les données d'une étude de non-infériorité, à répartition aléatoire, à devis ouvert et contrôlée par l'association oxycodone/naloxone. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du tapentadol LP à celle de l'association oxycodone/naloxone chez 256 patients atteints de douleur chronique au bas du dos, associée à une composante neurologique, et qui ne prenaient pas d'opioïdes. Cette étude, d'une durée de 12 semaines, comprend une période de titration de 3 semaines puis une période d'entretien de 9 semaines. Au moment de la répartition, les patients devaient notamment présenter un score moyen de 6 points ou plus au *Numerical rating scale-3* (NRS-3) ainsi qu'un résultat non négatif au questionnaire d'évaluation de la douleur neuropathique, le *PainDETECT Questionnaire* (PD-Q). Pendant l'étude, la prise concomitante d'acétaminophène, d'anti-inflammatoire non stéroïdien ou d'inhibiteur de la recapture de la sérotonine était permise, à certaines conditions. Les deux paramètres d'évaluation principaux sont la variation de la douleur moyenne évaluée selon le NRS-3 et la variation au *Patient Assessment of Constipation Symptoms* (PAC-SYM), par rapport aux valeurs de base.

Le critère de non-infériorité pour le paramètre évaluant la douleur (NRS-3) est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % (IC97,5 %) de la différence entre les deux traitements est inférieure à 1,3. Le critère de non-infériorité pour le paramètre évaluant la constipation (PAC-SYM) est satisfait lorsque la borne supérieure de l'IC97,5 % de la différence entre les deux traitements est inférieure à 0,7. Si un critère de non-infériorité était satisfait, alors la supériorité était évaluée. Celle-ci était démontrée si la borne supérieure était inférieure à 0. Les principaux résultats selon l'ensemble d'analyse intégrale 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 des études Baron (2016a) et Baron (2016b) à 12 semaines

Paramètre d'évaluation	Tapentadol LP n = 130	Oxycodone/naloxone n = 128	Différence[a] (IC97,5 %)
Variation au NRS-3[b,c]	-3,7	-2,8	-0,9 (-1,7 à -0,2)
Variation au PAC-SYM[b,d]	0,07	0,14	-0,07 (-0,26 à 0,12)

IC97,5 % : Intervalle de confiance à 97,5 %; LP : Libération prolongée.

a Différence des moindres carrés.

b Variation par rapport aux valeurs de base de la moyenne des moindres carrés.

c Le NRS-3 (*Numerical rating scale-3*) est une échelle de 11 points qui mesure l'intensité moyenne de la douleur du patient pendant les 3 jours qui précèdent une évaluation (0 = pas de douleur et 10 = pire douleur imaginable). Une différence négative indique une amélioration de la douleur.

d Le PAC-SYM (*Patient Assessment of Constipation Symptoms*) est un questionnaire autoadministré de 12 questions, qui évalue la gravité des symptômes liés à la fonction intestinale. Plus le score est élevé, plus sévères sont les symptômes.

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

- Cette étude est de faible niveau de preuve. En effet, son devis est ouvert, ce qui est préoccupant dans le cadre de l'évaluation d'un paramètre subjectif tel que la douleur.
- En tout temps, les patients du groupe oxycodone/naloxone pouvaient cesser cette association en cas d'intolérance ou de manque d'efficacité, pour utiliser le tapentadol LP. Par contre, les patients recevant le tapentadol LP ne pouvaient changer de groupe.
- Pendant l'étude, 34 % des patients du groupe recevant le tapentadol LP ont cessé leur traitement alors que 63 % des sujets recevant l'oxycodone/naloxone ont arrêté le leur. Le pourcentage d'abandon est jugé très élevé, ce qui amène une incertitude dans l'interprétation des résultats malgré l'application d'une mesure d'imputation des données manquantes.
- L'outil d'évaluation, le NRS-3 est reconnu et validé. Toutefois, il aurait été pertinent de mesurer l'état fonctionnel des patients. Le PAC-SYM, qui évalue les symptômes liés à la constipation, est une échelle validée, mais peu utilisée au Québec.
- Les analyses effectuées sur les paramètres secondaires sont toutes de nature exploratoire.
- Plus de 20 % des sujets à l'étude n'ont pas de confirmation d'une composante neurologique.
- Aucune information n'est disponible quant à la proportion de patients qui consommaient des analgésiques non opioïdes, ou à la dose reçue. Par conséquent, on ne peut conclure que les patients aient reçu un traitement analgésique optimisé avant de recevoir un opioïde.
- La population étudiée ne prenait pas d'opioïdes; en cela, elle diffère de celle qui serait traitée avec le tapentadol au Québec.

Les résultats montrent que le tapentadol LP est non inférieur à l'association oxycodone/naloxone, pour soulager la douleur chronique au bas du dos avec composante neuropathique ainsi que pour diminuer les symptômes liés à la constipation. La supériorité a également été démontrée sur ces paramètres. Toutefois, les validités interne et externe de cette étude sont entachées par la présence d'importantes et nombreuses limites. Par conséquent, les résultats sont incertains et l'INESSS ne peut statuer sur l'efficacité et l'innocuité comparatives du tapentadol LP à celles de l'association oxycodone/naloxone.

Les effets indésirables les plus fréquents dans les deux groupes sont compatibles avec le profil d'innocuité connu des opioïdes. Ainsi, les problèmes gastro-intestinaux tels que nausée et constipation,

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).

ainsi que ceux liés aux désordres du système nerveux central, principalement les vertiges, sont les effets indésirables les plus prévalents.
En ce qui concerne la qualité de vie, les résultats d'un questionnaire le *Short-form-12* montrent davantage d'amélioration chez les patients qui utilisent le tapentadol LP plutôt que l'association oxycodone/naloxone. Cependant, ces résultats ne peuvent être retenus, en raison de leur nature exploratoire et des limites méthodologiques de l'étude.

Usage préalable d'autres opioïdes
L'essai de Steigerwald est une étude multicentrique et à devis ouvert. Cette étude, d'une durée de 12 semaines, a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du tapentadol LP pour contrôler la douleur liée à l'arthrose du genou. Les 63 sujets ont reçu un opioïde jugé efficace pour réduire leur douleur telle que définie par un résultat de 5 ou moins à l'échelle NRS-3. Cependant, ce traitement était mal toléré. Les patients ont donc cessé leur opioïde et ont tous reçu le tapentadol LP à des doses variant de 50 mg à 250 mg deux fois par jour pendant une période de titration de cinq semaines, suivie d'une période d'entretien de sept semaines. L'usage du tapentadol à courte action était permis, à certaines conditions. Le paramètre d'évaluation principal est le pourcentage de patients dont la douleur à la semaine 6 est semblable ou inférieure aux valeurs de base.

Les résultats montrent que chez 94,3 % des sujets, le contrôle de la douleur est demeuré le même ou s'est amélioré. Le score moyen de la douleur était de 2,5 sur l'échelle NRS-3 à la fin de l'étude, comparativement à 4,7 au début de l'étude. Bien que les résultats montrent que le tapentadol LP pourrait s'avérer une alternative en cas d'intolérance à d'autres opioïdes, la faiblesse méthodologique de cette étude ne permet pas d'en apprécier l'usage pour cette population. En effet, cette étude est de faible niveau de preuve. Son devis est ouvert, ce qui est particulièrement préoccupant dans le cadre de l'évaluation d'un paramètre subjectif tel que la douleur. De plus, il n'y a pas de comparateur actif. Finalement, l'usage d'un opioïde non inscrit sur les listes, le tapentadol à courte action, ainsi que le recours à d'autres opioïdes que ceux habituellement utilisés au Québec, telles la buprénorphine ou la méthadone, entachent la validité externe de cette étude.

Besoin de santé
Le traitement de la douleur chronique est un défi complexe. Il nécessite souvent l'usage de différents médicaments, dont des opioïdes. Ceux-ci sont envisagés comme traitement de dernier recours, en cas de douleur réfractaire, en raison de leur profil d'effets indésirables incommodants, de leur potentiel élevé d'abus ou d'usage illicite. Plusieurs opioïdes sont inscrits sur les listes des médicaments. Il existe un besoin de traitements plus efficaces, mieux tolérés et au potentiel d'abus moins important. Or, les données évaluées n'ont pas permis à l'INESSS de statuer sur l'efficacité et l'innocuité comparatives du tapentadol LP par rapport aux autres opioïdes pour le traitement de la douleur chronique. De plus, les données disponibles suggèrent que cet opioïde présente un potentiel d'abus semblable à celui des autres produits actuellement sur le marché, tels que l'hydromorphone, l'oxycodone et la morphine (WHO 2015). Par conséquent, le tapentadol ne répond pas à un besoin de santé en ce qui concerne les attentes concernant un nouveau médicament analgésique opioïde.

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 Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que le tapentadol LP ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la douleur chronique.

Motifs de la position unanime

- L'efficacité et l'innocuité du tapentadol LP comparativement à celles d'un autre opioïde ne peuvent être évaluées. En effet, le niveau de preuve du devis des études présentées est jugé trop faible et plusieurs limites importantes ont été relevées.
- Le tapentadol LP ne répond pas à un besoin de santé. En effet, plusieurs opioïdes sont inscrits sur les listes des médicaments. De plus, les données disponibles suggèrent que cet opioïde présente un potentiel d'abus.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, et coll.** Efficacy and safety of tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. Clin Drug Investig 2010;30(8):489-505.
- **Baron R, Likar R, Martin-Mola E, et coll**. Effectiveness of tapentadol prolonged release (PR) compared with oxycodone/naloxone PR for the management of severe chronic low back pain with a neuropathic component: A randomized, controlled, open-label, phase 3b/4 study. Pain Pract 2016a;16:580-99.
- **Baron R, Jansen JP, Binder A, et coll**. **Tolerability, Safety, and Quality of Life** with tapentadol prolonged release (PR) compared with oxycodone/naloxone PR in patients with severe chronic low back pain with a neuropathic component: A randomized, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. Pain Pract 2016b;16:600-19.
- **Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, et coll.** Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. Expert Opin Pharmacother 2010;11(11):1787-804.
- **Riemsma R, Forbes C, Harker J, et coll.** Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. Curr Med Res Opin 2011;27:1907-30.
- **Serrie A, Lange B, Steup A**. Tapentadol prolonged-release for moderate-to-severe chronic osteoarthritis knee pain: a double-blind, randomized, placebo- and oxycodone controlled release-controlled study. Curr Med Res Opin 2017;33(8):1423-32.
- **Steigerwald I, Schenk M, Lahne U, et coll**. Effectiveness and tolerability of tapentadol prolonged release compared with prior opioid therapy for the management of severe, chronic osteoarthritis pain. Clin Drug Investig 2013;33:607-19.
- **World Health Organization (WHO).** WHO expert committee on drug dependence thirty-sixth report. WHO Technical Report Series 991, 2015. Disponible sur : http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21771en/s21771en.pdf.

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).

OPDIVO[MC] – Carcinome hépatocellulaire

Avis transmis à la ministre en novembre 2018

Marque de commerce : Opdivo
Dénomination commune : Nivolumab
Fabricant : B.M.S.
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneurs : 10 mg/ml (4 ml et 10 ml)

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Opdivo[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) ayant déjà été traités avec le sorafenib, car la valeur thérapeutique n'est pas démontrée.

À l'intention du public

Opdivo[MC] est un médicament qui est notamment indiqué pour traiter le cancer du foie à un stade avancé, suivant l'usage de Nexavar[MC], un autre traitement anticancéreux. Malheureusement, jusqu'à présent aucune option thérapeutique n'est disponible à ce stade de la maladie; les meilleurs soins de soutien sont offerts aux patients et leur espérance de vie est d'environ huit mois. Santé Canada a accepté qu'Opdivo[MC] puisse être donné à ces patients à la condition d'obtenir dans les prochaines années des données pour confirmer ses bienfaits cliniques.

L'INESSS a analysé une étude qui évalue l'efficacité et l'innocuité d'Opdivo[MC] chez les personnes atteintes d'un cancer du foie à un stade avancé et qui ont présenté un échec ou une intolérance à Nexavar[MC]. Il juge que cette étude est de trop faible qualité et qu'elle comporte beaucoup trop de lacunes pour confirmer les bienfaits de ce traitement sur le cancer du foie. En conséquence, en raison des preuves insuffisantes de son efficacité, l'INESSS n'est pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique d'Opdivo[MC].

Puisque la valeur thérapeutique d'Opdivo[MC] n'est pas reconnue, les quatre autres aspects prévus par la loi (justesse du prix, rapport entre le coût et l'efficacité du traitement, conséquences de l'inscription du médicament à la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et des services sociaux, ainsi que l'opportunité de l'inscription du médicament à la liste au regard de l'objet du régime général) n'ont pas été évalués.

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

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).

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

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

Santé Canada a émis un avis de conformité conditionnel pour le nivolumab, dans l'attente des résultats d'études permettant notamment d'avérer son bienfait clinique, pour l'indication suivante : « en monothérapie chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif ou à des mesures thérapeutiques locales) ou métastatique qui présentent une intolérance au sorafenib ou dont la maladie a progressé pendant un traitement par le sorafenib ». Il s'agit de la première évaluation d'Opdivo[MC] par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le CHC est une tumeur maligne des cellules du parenchyme hépatique et représente plus de 90 % des cas de cancer du foie (Llovet 2016). La Société canadienne du cancer estime qu'en 2017, 660 nouveaux cas de cancer du foie ont été diagnostiqués au Québec et que 285 personnes sont décédées des suites de cette maladie. Plus de 80 % des CHC sont associés à une cirrhose hépatique dont l'étiologie est le plus souvent liée à une hépatite virale B (HVB), à une hépatite virale C (HVC) ou à l'abus d'alcool (Llovet). Il s'agit d'un type de cancer agressif qui ne provoque généralement des symptômes qu'à un stade avancé de la maladie. Par conséquent, la plupart des personnes atteintes sont diagnostiquées tardivement et présentent un mauvais pronostic (Block 2010, Daher 2018).

Le CHC de stade avancé non résécable ou métastatique est incurable. Son pronostic dépend alors non seulement du stade de la maladie, mais aussi du statut fonctionnel hépatique et de l'état général du patient. Lorsque les patients ne peuvent bénéficier d'une thérapie locorégionale palliative (embolisation, chimioembolisation ou radioembolisation), une thérapie ciblée avec le sorafenib, un inhibiteur de multiples récepteurs à activité tyrosine kinase, est actuellement le traitement de référence. Ce dernier n'est pas inscrit aux listes des médicaments, mais il est disponible pour certains patients par l'entremise de la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Il n'existe pas de traitement standard à la suite d'un échec avec le sorafenib. Le CHC répond généralement peu à la chimiothérapie cytotoxique (Daher).

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude CheckMate 040 (Crocenzi 2017, El-Khoueiry 2017, EMA 2017) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Il s'agit d'un essai de phase I/II multicentrique, sans groupe comparateur, sans insu et à cohorte multiple, qui a pour but d'estimer l'activité

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).

antitumorale et d'évaluer l'innocuité du nivolumab en monothérapie ou en association, en première ou deuxième intention de traitement du CHC avancé.

La population d'intérêt selon l'indication octroyée par Santé Canada correspond à une sous-population de la phase d'expansion (cohorte 2) de l'étude CheckMate 040. Les 145 sujets composant cette sous-population sont atteints d'un CHC de stade B ou C selon le Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), ne se prêtant pas à une thérapie curative ou à un traitement locorégional et ayant déjà été traités avec le sorafenib. Ils devaient notamment présenter une progression pendant un traitement au sorafenib ou une intolérance à ce dernier, une fonction hépatique non altérée (stade Child-Pugh A) ainsi qu'un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. Les patients étaient admis sans égard au niveau d'expression de PD-L1 ou à la présence d'une HVB ou d'une HVC. Le nivolumab était administré à raison d'une dose de 3 mg/kg toutes les deux semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La poursuite du traitement au nivolumab était toutefois permise après la progression initiale, et ce, à la discrétion des investigateurs. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, son administration pouvait être interrompue temporairement, mais la dose ne pouvait être réduite.

Le paramètre d'évaluation principal est le taux de réponse objective confirmée, déterminée par un comité indépendant. Les principaux résultats, obtenus après des suivis médian et minimum de 10,6 mois et de 15 mois, respectivement, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité chez la population intolérante ou réfractaire au sorafenib de la cohorte d'expansion de l'étude CheckMate 040 (EMA 2017, Crocenzi 2017)

Paramètre d'efficacité[a]	Nivolumab (n = 145)	
	Pourcentage de patients ou durée	Intervalle de confiance à 95 %
ANALYSE RÉALISÉE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 10,6 MOIS (8 AOÛT 2016)[b]		
Réponse objective[c]	14,5 %	9,2 % à 21,3 %
Réponse complète[d]	0,7 %	0,0 % à 3,8 %
Maîtrise de la maladie[e]	55,2 %	46,7 % à 63,4 %
Survie médiane sans progression	2,8 mois	2,6 mois à 4,0 mois
ANALYSE RÉALISÉE APRÈS UN SUIVI MINIMUM DE 15 MOIS (17 MARS 2017)[f]		
Durée médiane de la réponse	16,6 mois	3,2 mois à non estimable
Survie médiane globale	15,6 mois	13,2 mois à 18,9 mois

a Déterminé par un comité indépendant.
b Ces données proviennent de l'European Medicines Agency (EMA 2017).
c Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation RECIST v1.1 (Eisenhauer 2009).
d Pourcentage de patients ayant une réponse complète déterminée selon les critères d'évaluation RECIST v1.1 (Eisenhauer).
e Pourcentage de patients ayant une réponse complète, une réponse partielle ou une maladie stable déterminée selon les critères d'évaluation RECIST v1.1 (Eisenhauer).
f Ces données proviennent de la présentation de Crocenzi (2017).

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

- Il s'agit d'une étude de très faible niveau de preuve : étude de phase I/II, sans insu et sans traitement comparateur. Elle comporte de nombreuses faiblesses méthodologiques et les risques de biais, notamment celui de sélection, sont très élevés, ce qui limite la portée des résultats. L'INESSS déplore l'absence d'une étude comparative, celle-ci étant réalisable.
- L'évaluation repose sur une analyse non planifiée qui porte sur une petite sous-population de patients de la cohorte d'expansion (phase Ib), définie *a posteriori* et évaluée de façon rétrospective. Cette analyse *post hoc* ne peut être considérée qu'à titre exploratoire, afin de générer des hypothèses, et les résultats ne peuvent être interprétés qu'avec une extrême prudence.
- Un biais de sélection favorisant l'inclusion de patients atteints d'une maladie relativement indolente est possible. En effet, le délai entre le diagnostic et le début de l'étude était supérieur à 5 ans chez plus de 20 % des patients. Les experts consultés sont d'avis que cette proportion est très élevée pour ce type de cancer, ce qui pourrait avoir influencé les résultats de survie globale.
- Aucun plan statistique adéquat n'a été élaboré pour la cohorte d'expansion de cette étude. Les analyses d'efficacité sont exploratoires et descriptives, ce qui augmente l'incertitude associée à l'appréciation des résultats.
- Bien que le paramètre d'évaluation principal soit acceptable pour une étude de phase Ib, les experts sont d'avis que dans le contexte du CHC et à l'intention de traitement visée, le taux 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).

réponse objective ne peut témoigner que de l'activité biologique d'un traitement, et non de son efficacité, d'autant plus qu'il n'y avait pas de traitement comparateur. Par ailleurs, la corrélation entre la survie globale, le paramètre clinique d'intérêt, et la réponse tumorale n'a pas été démontrée pour ce type de cancer.

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

- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci, majoritairement des hommes (77 %) et des Asiatiques (52 %), avaient un âge médian de 63 ans et présentaient un statut de performance selon l'ECOG de 0 (64 %). L'ensemble présentait une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et la plupart étaient atteints d'un CHC de stade C (87 %) selon la classification du BCLC, et ils étaient intolérants (8,3 %) ou réfractaires (91 %) au sorafenib. Environ 34 % avaient une HVB, 30 % une HVC et 19 % une maladie hépatique liée à l'alcool.
- La population étudiée est très hétérogène, notamment au regard de l'étiologie du cancer, et elle est hautement sélectionnée puisqu'elle n'inclut que les sujets présentant un bon état général ainsi qu'une fonction hépatique préservée. En pratique clinique, les patients présentent assez souvent une atteinte hépatique plus importante et un état de santé plus détérioré. Toutefois, hormis le pourcentage élevé d'Asiatiques, les experts consultés considèrent que la population semble somme toute assez représentative de celle qui serait traitée au nivolumab au Québec à ce stade de la maladie.

Les résultats obtenus chez la sous-population de la cohorte d'expansion semblent indiquer que le nivolumab entraîne une réponse objective chez près de 15 % des patients atteints d'un CHC, réfractaires ou intolérants au sorafenib. L'INESSS juge ce résultat intéressant, du fait qu'il est supérieur aux taux de réponse observés dans cette pathologie avec les inhibiteurs de tyrosine kinase (2 % à 11 % selon les critères utilisés) (Abou-Alfa 2018, Bruix 2017, Llovet 2008). De plus, ces réponses semblent durables. Toutefois, l'Institut considère que les données doivent être interprétées avec une extrême prudence, en raison de la faiblesse de la preuve et des nombreuses limites méthodologiques énumérées précédemment. Il en est de même pour la médiane de survie globale, qui, bien que prometteuse, pourrait avoir été influencée positivement par plusieurs facteurs confusionnels, notamment la petite taille de l'échantillon ainsi que l'hétérogénéité et le pronostic de la population étudiée. D'ailleurs, selon une analyse exploratoire, la médiane de survie globale est de 16,3 mois (intervalle de confiance à 95 % : 13,8 à 19,4) chez les patients n'ayant pas répondu (réponse complète ou partielle) au nivolumab après 4,5 mois de traitement (EMA 2017). L'INESSS est d'avis que le devis et l'objectif de l'étude permettent uniquement de constater une activité antitumorale et non d'apprécier l'ampleur de l'efficacité potentielle du nivolumab.

Quant à l'innocuité, les effets indésirables de grades 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés avec le nivolumab dans la population d'intérêt sont l'élévation des enzymes hépatiques AST (9,7 %) et ALT (6,2 %), la douleur abdominale (3,4 %) et la fatigue (2,8 %). Le pourcentage de patients ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables (2,1 %) ou l'ayant arrêté temporairement (6,9 %) est faible et aucun décès attribuable au traitement n'est survenu. En somme, la toxicité du nivolumab est acceptable et il est généralement bien toléré, notamment sur le plan de la toxicité hépatique, ce qui est rassurant pour une population souffrant d'hépatopathie.

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

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

Le CHC avancé est un cancer agressif, mais très hétérogène. Bien que son pronostic soit généralement mauvais, il varie selon les patients. Après l'usage du sorafenib, les options de traitement sont très limitées et les patients ne répondent généralement pas bien aux chimiothérapies cytotoxiques. Aussi de nouveaux traitements sont nécessaires. Le nivolumab, traitement dont l'efficacité est démontrée dans plusieurs types de cancer et dont la toxicité est acceptable, aurait pu être une option intéressante. Malgré des données qui semblent indiquer que le nivolumab exerce une activité antitumorale sur le CHC après l'usage du sorafenib, le but des traitements à ce stade de la maladie est de prolonger la vie des patients. La corrélation entre la survie globale et la réponse tumorale n'a pas été démontrée pour cette pathologie. De plus, sans groupe comparateur, il appert très difficile de se prononcer sur l'ampleur du bénéfice potentiel. Des données de meilleure qualité et comparatives sont requises pour mieux évaluer l'effet réel du nivolumab en deuxième intention de traitement ou plus du CHC.

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

Les personnes atteintes d'un CHC au stade avancé et dont la maladie a progressé à la suite d'un traitement au sorafenib sont confrontées à un pronostic sombre, leur espérance de vie étant généralement estimée à moins d'un an. La qualité de vie de ces personnes est fortement détériorée, principalement en raison de la fatigue, de la douleur abdominale et de la nausée. D'autres facteurs affectant leur qualité de vie incluent la perte d'appétit, la diarrhée, les troubles dermatologiques et l'alopécie. Ces symptômes peuvent nuire au patient, à sa capacité à remplir ses obligations familiales ainsi qu'à accomplir ses activités quotidiennes. De plus, ces personnes sont en proie à des ascites récurrentes (accumulation de liquide dans l'abdomen) qui nécessitent de multiples paracentèses (élimination du liquide de l'abdomen) difficiles à supporter. Les patients s'affaiblissent progressivement et maigrissent. Ils peuvent également développer des jaunisses et des encéphalopathies hépatiques (dégradation de la fonction cérébrale) qui peuvent s'avérer très pénibles pour eux et leurs proches aidants. Par ailleurs, ce type de cancer est difficile à traiter puisqu'il résulte généralement d'une maladie hépatique sous-jacente préexistante et progressive affectant déjà le fonctionnement des patients. Les douleurs importantes provoquées par la maladie sont en conséquence difficiles à soulager, car les opioïdes sont contre-indiqués chez les patients présentant une insuffisance hépatique avancée. Mentionnons également que les traitements disponibles au stade avancé de la maladie (la chimioembolisation et le sorafenib) sont difficiles à tolérer. Les patients rapportent que les effets indésirables qu'ils provoquent, notamment la douleur, la fatigue, le prurit, les vomissements et les étourdissements sont souvent débilitants et diminuent d'autant plus leur qualité de vie. Par conséquent, ils témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies efficaces et sécuritaires. Avoir accès à un médicament au profil d'innocuité acceptable est considéré comme essentiel.

Besoin de santé
Les patients atteints d'un CHC avancé non résécable ou métastatique dont la maladie a progressé pendant un traitement avec le sorafenib ou qui lui sont intolérants ont peu d'options thérapeutiques.

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).

Actuellement, aucun traitement n'est inscrit aux listes des médicaments à ce stade de la maladie. De plus, ce type de cancer est généralement réfractaire aux chimiothérapies cytotoxiques. Par conséquent, le besoin de santé est très important. Bien que le nivolumab représente une nouvelle option de traitement, les données évaluées ne permettent pas d'établir qu'il pourrait combler ce besoin.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le nivolumab ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du CHC, chez les patients ayant déjà été traités au sorafenib.

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

Motifs de la position unanime

- Les données proviennent d'une étude de très faible niveau de preuve; elles ne permettent pas de statuer sur les bénéfices cliniques du nivolumab, en raison de limites méthodologiques trop importantes.
- Bien que le taux de réponse objective obtenu soit intéressant, dans le contexte du CHC à l'intention de traitement visée, il ne permet que de constater une activité biologique sans toutefois être en mesure de confirmer l'efficacité du nivolumab dans cette pathologie.
- En absence de traitement comparateur, l'hétérogénéité de la population et le pronostic variable des patients atteints de CHC rendent impossible la quantification de l'ampleur des résultats obtenus dans l'étude.
- Il existe un besoin de santé important à ce stade de la maladie, mais les données évaluées sont insuffisantes et ne permettent pas d'affirmer que le nivolumab comblerait ce besoin.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et coll.** Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2018;379(1):54-63.
- **Block T, Mehta AS et London WT.** Hepatocellular carcinoma of the liver. Cancer Biomark 2010;9(1-6):375-83.
- **Bruix J, Qin S, Merle P, et coll.** Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017;389:56-66.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer**: Statistiques canadiennes sur le cancer, 2017. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2017.
- **Crocenzi TS, El-Khoueiry AB, Yau T, et coll**. Nivolumab in sorafenib-naive and –experienced patients with advanced hepatocellular carcinoma: CheckMate 040 study. [Abstract 4013]. Présentation orale effectuée au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2017; 2-6 juin; Chicago, Illinois, USA.
- **Daher S, Massarwa M, Benson AA, et coll.** Current and future treatment of hepatocellular carcinoma: an updated comprehensive review. J Clin Transl Hepatol 2018;6(1):69-78.
- **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.
- **El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et coll**. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. Lancet 2017;389(10088):2492-502.

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).

- **European Medicines Agency**. Withdrawal assessment report for nivolumab (Opdivo). EMEA/H/C/003985/II/0029. 22 juin 2017. Disponible à: http://www.ema.europa.eu.
- **Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et coll.** Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008;359(4):378-90.
- **Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et coll.** Hepatocellular carcinoma. Nat Rev Dis Primers 2016;2:16018.

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).

TAGRISSO[MC] – Cancer du poumon non à petites cellules
Avis transmis à la ministre en novembre 2018

Marque de commerce : Tagrisso
Dénomination commune : Osimertinib
Fabricant : AZC
Forme : Comprimé
Teneurs : 40 mg et 80 mg

Inscription – Avec conditions

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 à la ministre d'inscrire Tagrisso[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade localement avancé ou métastatique, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue proposée pour l'osimertinib

- pour le traitement de première intention des personnes atteintes d'un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé non résécable ou métastatique présentant une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 1.

  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 confirmée par imagerie.

  Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 80 mg.

À l'intention du public

Tagrisso[MC] est utilisé pour traiter le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé ou qui s'est propagé à d'autres organes et qui présente une anomalie génétique nommée mutation de l'EGFR. Il s'agit d'un type de cancer peu fréquent et grave. La maladie a souvent déjà atteint le cerveau au moment du diagnostic. Sans traitement, les patients souffrant de cette maladie vivent rarement plus de cinq ans. Malheureusement, à ce stade de la maladie, il n'existe aucun traitement pour guérir ce type de cancer. Tagrisso[MC], comme les autres traitements offerts (Iressa[MC] et Giotrif[MC]), vise à ralentir la progression de la maladie et à améliorer le confort des patients.

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

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de Tagrisso[MC] repose principalement sur une étude de bonne qualité. Les résultats démontrent que Tagrisso[MC] retarde la progression de la maladie d'environ 9 mois par rapport aux traitements standards. Malheureusement, on ne sait pas, pour le moment, si cette thérapie prolonge la vie, mais elle ne semble pas nuire à la qualité de vie et serait un peu moins toxique que les thérapies standards. Tagrisso[MC] représenterait donc une nouvelle option de traitement à ce stade de la maladie.

Le coût du traitement avec Tagrisso[MC] est très élevé, bien supérieur à celui des traitements standards. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est, lui aussi, très élevé. Par ailleurs, l'INESSS estime que dans les trois prochaines années, Tagrisso[MC] entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 51,5 millions de dollars sur le budget de la RAMQ, pour le traitement de ces patients.

L'INESSS est conscient de l'importance, pour les patients et leurs proches, de retarder la progression de la maladie et de maintenir une bonne qualité de vie, et ce, le plus longtemps possible. Dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. C'est pourquoi l'INESSS recommande à la ministre d'inscrire Tagrisso[MC], à la condition qu'il le soit à la section des médicaments d'exception des listes et que le fabricant contribue à réduire le fardeau économique pour le système de santé.

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

L'osimertinib est un inhibiteur sélectif et irréversible du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). L'activation de la tyrosine kinase de l'EGFR déclenche une cascade de signalisation intracellulaire qui a un effet sur la prolifération et la survie des cellules tumorales ainsi que l'angiogenèse.

Santé Canada a émis un avis de conformité, notamment « pour le traitement de première intention des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif) ou métastatique porteur d'une délétion dans l'exon 19 ou d'une mutation de substitution dans l'exon 21 (L858R) du gène du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) (soit seule ou en association avec d'autres mutations de l'EGFR) ». Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS de Tagrisso[MC] pour cette indication, celle-ci ayant commencé avant l'octroi de l'avis de conformité.

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).

Par ailleurs, Tagrisso[MC] a fait l'objet d'une recommandation par l'INESSS, en juin 2017, pour le traitement de deuxième intention ou plus du CPNPC au stade localement avancé ou métastatique, porteur de la mutation T790M de l'EGFR; le ministre a reporté sa décision en raison d'un processus de négociation d'une entente d'inscription.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du poumon est une maladie grave. Il représente le cancer le plus fréquemment diagnostiqué ainsi que la première cause de décès par cancer au Québec. En 2017, il est estimé qu'environ 8 700 nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués et que 6 700 personnes sont décédées des suites de cette maladie. Le CPNPC représente 80 % à 85 % des cas de cancers du poumon et la majorité de ceux-ci sont détectés au stade localement avancé ou métastatique de la maladie. Le taux de survie relative à cinq ans à ce stade est de 17 %. Environ 15 % des patients atteints d'un CPNPC seraient porteurs de mutations de l'EGFR; la délétion de l'exon 19 (del19) et la mutation L858R comptent pour 90 % de celles-ci. Au Québec, les principaux traitements offerts aux patients ayant un CPNPC porteur d'une mutation de l'EGFR en première intention sont le géfitinib et l'afatinib, deux inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR. Un autre ITK de l'EGFR, l'erlotinib, est aussi disponible. Cependant, l'INESSS n'a pas évalué ce médicament à cette intention.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude FLAURA (Soria 2018), complétée par des données de qualité de vie (Leighl 2018), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude FLAURA 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 l'osimertinib à celles d'un traitement standard, soit le géfitinib ou l'erlotinib au choix de l'investigateur. Elle a été réalisée chez 556 adultes atteints d'un CPNPC au stade localement avancé non résécable ou métastatique, non préalablement traités et qui présentaient une del19 ou une mutation L858R du gène codant pour l'EGFR. Ces patients devaient présenter un indice fonctionnel selon l'OMS de 0 ou 1 et pouvaient avoir des métastases cérébrales si elles étaient stables. La stratification a été effectuée selon l'origine ethnique et le sous-type de mutation activatrice de l'EGFR (del19 ou L858R). Les sujets ont été répartis pour recevoir par voie orale l'osimertinib à la dose de 80 mg, le géfitinib à 250 mg ou l'erlotinib à 150 mg, tous administrés une fois par jour. Le traitement était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, le décès ou une toxicité inacceptable. La poursuite de tous les traitements était permise après la première progression, et ce, à la discrétion des investigateurs, notamment si ces derniers estimaient que des bénéfices cliniques supplémentaires pouvaient être attendus. À la suite d'un amendement du protocole, les patients assignés au traitement standard ont pu recevoir l'osimertinib une fois que la progression était documentée par un comité indépendant, et la mutation T790M objectivée (*crossover*).

L'objectif d'évaluation principal est la survie sans progression évaluée par les investigateurs. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), le paramètre principal ainsi que les paramètres secondaires clés ont été testés selon l'approche hiérarchisée suivante : survie sans progression, survie globale, puis survie sans progression au système nerveux central (SNC). Puisque deux analyses de la survie globale étaient prévues au protocole, il a été déterminé à l'aide de la méthode d'O'Brien-

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).

Flemming, que le niveau de signification soit de 0,0015 pour cette première analyse intermédiaire. Les principaux résultats obtenus après un suivi médian pour la survie sans progression de 15,0 mois pour l'osimertinib et de 9,7 mois pour le traitement standard dans la population à l'étude sont présentés dans le tableau suivant. Ils ont été obtenus selon l'ensemble d'analyse intégral.

Principaux résultats de l'étude FLAURA (Soria 2018)

Paramètre d'efficacité	**Osimertinib (n = 279)**	**Traitement standard (erlotinib ou géfitinib)[a] (n = 277)**	**RRI, RC (IC95 %) ou valeur p**
Survie médiane sans progression selon les investigateurs	18,9 mois	10,2 mois	0,46 (0,37 à 0,57)[b] p < 0,001
Survie médiane sans progression selon le comité indépendant[c]	17,7 mois	9,7 mois	0,45 (0,36 à 0,57)[b] p < 0,001
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	0,63 (0,45 à 0,88)[b,d] p = 0,007[e]
Survie médiane sans progression selon les investigateurs chez les patients avec métastases cérébrales[f]	15,2 mois (n = 53)	9,6 mois (n = 63)	0,47 (0,30 à 0,74)[b,f]
Réponse tumorale objective selon les investigateurs[g]	80 %	76 %	1,27 (0,85 à 1,90)[h] p = 0,24
Durée de la réponse selon les investigateurs	17,2 mois	8,5 mois	n.d.

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; n.d. : Non disponible; RC : Rapport de cotes; RRI : Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*).

a Les résultats des patients ayant reçu l'erlotinib ne peuvent être isolés de ceux des sujets ayant pris le géfitinib.
b Rapport des risques instantanés et intervalle de confiance à 95 %.
c Il s'agit d'un résultat découlant d'une analyse de sensibilité.
d Le rapport des risques instantanés pour un intervalle de confiance à 99,85 % est de 0,63 (0,37 à 1,08).
e Ce résultat est non statistiquement significatif puisque la valeur p est plus élevée que le seuil prédéterminé de 0,0015.
f L'analyse statistique de ce paramètre est exploratoire.
g Résultat exprimé en pourcentage de patients ayant eu une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009).
h Rapport de cotes et intervalle de confiance à 95 %.

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

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et est jugée de bonne qualité méthodologique.
- Les patients sont généralement bien répartis entre les groupes et la stratification a été effectuée selon des éléments considérés comme appropriés.
- L'objectif d'évaluation principal est jugé pertinent pour évaluer l'efficacité d'un traitement de première intention du CPNPC, car il permet d'éviter la contamination des résultats par les traitements subséquents. De plus, ce paramètre d'évaluation a été souvent privilégié dans les études évaluant les autres traitements du CPNPC à cette intention.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Les sujets à l'étude sont d'un âge médian de 64 ans, avec une légère majorité de femmes. La plupart des patients avaient un indice fonctionnel selon l'OMS de 1 et un cancer à un stade métastatique. Environ 20 % des patients avaient des métastases au SNC au moment de la répartition aléatoire.
- Malgré la forte proportion de patients asiatiques inclus, la population étudiée est somme toute représentative de celle qui serait traitée au Québec. À cet égard, selon les experts, il n'est pas

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

attendu que les patients asiatiques répondent différemment de la population caucasienne au traitement étudié.

- Le scan cérébral n'était pas réalisé de façon systématique chez tous les patients au moment du diagnostic et pendant les suivis. Cela peut sous-estimer la proportion de patients avec une atteinte cérébrale et retarder leur détection. Bien que cela reflète la pratique, les résultats des analyses concernant le SNC sont par conséquent moins robustes.
- Les traitements comparateurs, soit l'erlotinib et le géfitinib, sont considérés comme adéquats. En effet, le géfitinib est actuellement l'option la plus souvent utilisée en première intention de traitement au Québec. De plus, dans l'étude FLAURA, la majorité des patients du groupe ayant reçu le traitement standard ont eu le géfitinib (66 %). Bien que l'erlotinib ne soit pas inscrit aux listes en première intention de traitement du CPNPC, l'INESSS juge que son efficacité est semblable à celle du géfitinib. Cela est appuyé par une méta-analyse en réseau (Batson 2017).
- Concernant les traitements subséquents, 29 % des patients du groupe osimertinib et 47 % des sujets du groupe ayant reçu le traitement standard ont eu au moins un traitement anticancéreux administré après la progression de la maladie. De ceux-ci, 43 % des patients du groupe traitement standard ont reçu l'osimertinib. Les résultats sur la survie globale peuvent donc être entachés par l'effet des traitements subséquents.

Les résultats obtenus démontrent que l'osimertinib prolonge la survie sans progression comparativement au traitement standard, chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, dont la tumeur présente une del19 ou une mutation L858R du gène codant pour l'EGFR. Le gain de survie sans progression de 8,7 mois est jugé cliniquement significatif. L'ampleur de l'effet de l'osimertinib sur la survie sans progression a été globalement uniforme dans tous les sous-groupes. Les courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression montrent que les patients avec des métastases cérébrales à la répartition aléatoire ont un risque de progression avec l'osimertinib semblable à ceux qui n'en avaient pas. Cependant, il s'agit d'une analyse exploratoire. Le taux de réponse objective obtenu avec l'osimertinib n'est pas statistiquement différent de celui observé avec le traitement standard. Toutefois, la durée de la réponse semble prolongée dans le groupe osimertinib (17,2 mois contre 8,5 mois). En raison de la maturité des données d'environ 25 % au moment de l'analyse, la médiane de la survie globale n'est pas atteinte dans les deux groupes de traitement. La proportion de patients en vie à 18 mois est de 83 % avec l'osimertinib et de 71 % avec le traitement standard. Ce résultat est toutefois non statistiquement significatif, au seuil de signification de 0,0015.

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables de tous grades ayant la plus grande incidence dans le groupe osimertinib sont notamment les stomatites (29 % contre 20 %), la dyspnée (13 % contre 7 %), les céphalées (12 % contre 7 %) et la fièvre (10 % contre 4 %). Ce médicament est mieux toléré que le traitement standard en ce qui concerne certains effets indésirables tels que le rash (58 % contre 78 %), l'augmentation des AST/ALT (9 %/6 % contre 25 %/27 %) et l'alopécie (7 % contre 13 %). De plus, les effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été moins fréquents dans le groupe traité à l'osimertinib (32 % contre 41 %). Les pourcentages d'effets indésirables qui ont mené à une diminution de la dose dans le groupe osimertinib sont moins importants que dans le groupe ayant reçu le traitement standard (13 % contre 18 %). Les interruptions de traitement et les réductions de dose en raison de la toxicité sont semblables dans les deux groupes. En conclusion, le profil d'innocuité de l'osimertinib est considéré comme acceptable et jugé légèrement favorable par les experts consultés, par rapport à celui du traitement standard.

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 de qualité de vie (Leighl) sont issues des questionnaires *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire Core 30 items* (EORTC QLQ-C30) et *Supplementary Lung Cancer Module* (QLQ-LC13), qui sont des outils reconnus et validés. Les patients répondaient électroniquement à ces questionnaires, hebdomadairement pendant les six premières semaines, puis toutes les trois semaines. Une différence de 10 points était considérée comme cliniquement significative. Le taux de réponse aux questionnaires a atteint 90 % en début d'étude, alors qu'au total, il se situait au-dessus de 60 %. Globalement, les patients ont rapporté une amélioration de la plupart de leurs symptômes avec l'osimertinib et le traitement standard, sans que la différence entre les deux groupes soit cliniquement significative. Cela pourrait s'expliquer par la réponse tumorale objective similaire observée dans les deux groupes de traitement. Le délai de détérioration de certains symptômes était similaire dans les deux groupes. Dans l'ensemble, les experts reconnaissent une qualité de vie similaire aux patients traités à l'osimertinib et par le traitement standard.

Perspective du clinicien

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

Le CPNPC porteur d'une mutation du gène codant pour l'EGFR est un cancer agressif et de mauvais pronostic. En première intention, un ITK de l'EGFR est administré aux patients. Son usage est toutefois limité par l'apparition, en l'espace d'un an environ, d'une résistance, généralement due à l'apparition de la mutation T790M dans le gène de l'EGFR. Aussi de nouveaux traitements sont nécessaires. L'osimertinib prolonge de presque neuf mois la survie sans progression des patients, par rapport au traitement standard, ce qui permettrait de retarder le délai de recours à un traitement de deuxième intention. De plus, il est intéressant de constater que l'osimertinib a aussi un effet favorable chez les patients avec des métastases cérébrales. Il est à noter que la séquence optimale des traitements pour le CPNPC avec la mutation EGFR demeure incertaine, soit l'administration de l'osimertinib en première ou en deuxième intention.

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 aux listes des médicaments. Le médecin doit donc prendre en considération la décision ministérielle et proposer l'usage de la mesure du patient d'exception s'il juge qu'il s'agit du meilleur traitement disponible pour ce dernier. La demande est alors étudiée par la RAMQ et la décision rendue est individualisée selon les conditions établies par règlement. Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources qui en résultent et qui ont des conséquences directes sur les soins. Dans ce contexte, ils considèrent qu'un suivi étroit est requis.

Perspective du patient

Pendant l'évaluation de l'osimertinib, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patients ou de groupes de patients. Par conséquent, les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent 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).

littérature grise, notamment de forums sur le cancer du poumon et de sites Web de groupes de défense des patients atteints de ce type de cancer.

Les personnes atteintes d'un CPNPC inopérable au stade localement avancé ou métastatique sont confrontées à un pronostic sombre, leur espérance de vie étant de moins de cinq ans. La majorité des personnes dont le cancer est porteur d'une mutation du gène codant pour l'EGFR ont éprouvé une incompréhension totale à l'annonce du diagnostic, car elles n'ont jamais fumé ou très peu. De plus, celles-ci indiquent que la maladie provoque une symptomatologie très lourde, caractérisée notamment par de la fatigue, une perte d'appétit, de l'essoufflement, de la toux, de la douleur et des crachats sanguinolents. En outre, les patients ayant des métastases au SNC souffrent de céphalées, de déficits cognitifs, d'ataxie, de convulsions ainsi que de problèmes de vision et de langage. Tous ces symptômes, qui contraignent ces personnes à restreindre leurs activités, à abandonner leur emploi ou à demeurer à la maison, peuvent également nuire à leur capacité à faire de l'exercice, à remplir leurs obligations familiales et à accomplir leurs activités quotidiennes; ils contribuent à la détérioration de leur qualité de vie. Environ la moitié de ces patients évoquent également de graves difficultés financières. Leur santé mentale et émotionnelle est affectée à différents degrés, mais la plupart mentionnent que les incertitudes liées à l'avenir et à l'accessibilité à de nouveaux médicaments engendrent stress, anxiété et dépression, sans compter les conséquences sur leur vie familiale. Par ailleurs, bien qu'il existe des options thérapeutiques en première intention, une récidive de la maladie en cours de traitement survient rapidement avec celles-ci. Les patients se disent prêts à tolérer certains effets indésirables pour faire régresser la maladie ou, du moins, en ralentir l'évolution et en diminuer les symptômes. Toutefois, avoir accès à un médicament moins toxique que ceux administrés actuellement est un avantage. L'osimertinib correspond donc au besoin thérapeutique à combler.

Besoin de santé

Les CPNPC ayant des mutations de l'EGFR se disséminent souvent au SNC. 25 à 40 % des patients atteints de ce cancer développeraient des métastases au cerveau au cours de la maladie (Abdallah 2018). Les ITK actuellement utilisés, soit le géfitinib et l'afatinib, ne parviennent pas à franchir efficacement la barrière hémato-encéphalique. De plus, une progression tumorale survient généralement après une période médiane de 9 à 13 mois, en raison de l'apparition d'une résistance secondaire à ces ITK (Sullivan 2016, Sun 2017). Chez 50 % à 60 % des patients, celle-ci est liée à l'apparition de la mutation T790M du gène codant pour l'EGFR (Kuiper 2014). Les objectifs de l'ajout d'un nouveau traitement à l'arsenal thérapeutique en première intention sont donc l'absence de résistance acquise en lien avec la mutation T790M, un ralentissement de la progression des métastases cérébrales, l'obtention d'une réponse durable et l'absence d'effets indésirables significatifs favorisant alors une meilleure qualité de vie des patients. À ce stade de la maladie, l'osimertinib représente une nouvelle option thérapeutique qui traverse la barrière hémato-encéphalique plus efficacement que les autres inhibiteurs de l'EGFR actuellement disponibles (Hochmair 2018). Jusqu'à maintenant, le mécanisme de résistance acquise à l'osimertinib est inconnu. Toutefois, il ne semble pas impliquer la mutation T790M (Ramalingam 2018). Compte tenu de sa bonne pénétration au SNC et des résultats obtenus dans l'étude FLAURA, l'osimertinib comblerait un besoin de santé en première intention.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que l'osimertinib satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de première intention du CPNPC présentant une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR au stade localement avancé ou métastatique.

Motifs de la position unanime

- L'étude FLAURA démontre que l'osimertinib permet d'améliorer la survie médiane sans progression des patients, comparativement au traitement standard (l'erlotinib et le géfitinib). Le gain de survie sans progression de 8,7 mois est jugé cliniquement important.
- Chez les patients qui obtiennent une réponse tumorale objective, celle-ci semble de plus longue durée avec l'osimertinib qu'avec le traitement standard.
- Bien qu'exploratoires, les résultats de la survie sans progression chez les patients avec métastases cérébrales sont prometteurs.
- En l'absence de données de survie globale suffisamment matures, une incertitude demeure quant à un gain potentiel en faveur de l'osimertinib.
- Ce médicament présente un profil d'innocuité acceptable et jugé légèrement favorable par rapport à celui du traitement standard.
- Compte tenu de sa bonne pénétration au SNC, du gain sur la survie sans progression qu'il semble générer chez les patients avec ou sans métastases cérébrales et de l'obtention d'une réponse durable, l'osimertinib comblerait un besoin de santé à ce stade de la maladie.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de 80 mg d'osimertinib est de 294,68 $. À raison d'un comprimé par jour, son coût de traitement mensuel est de 8 840 $. Ce dernier est supérieur à celui de ses comparateurs, le géfitinib et l'afatinib (1 869 $ et 1 736 $, respectivement).

Du point de vue pharmacoéconomique, deux analyses non publiées ont été soumises par le fabricant. Elles ont entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'osimertinib comparativement au géfitinib et à l'afatinib, pour le traitement de première intention du CPNPC localement avancé ou métastatique, porteur d'une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR. L'analyse principale du fabricant repose sur un modèle de Markov à quatre états de santé alors que son analyse exploratoire est un modèle de survie partitionnée à trois états de santé. Seule cette deuxième analyse est retenue par l'INESSS, notamment en raison du fait que la modélisation des intrants cliniques est jugée comme étant source d'une moins grande incertitude. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la survie après 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 FLAURA. Les données de survie sans progression et de survie globale sont extrapolées sur l'ensemble de l'horizon temporel à partir de modèles paramétriques;

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).

- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-dimensional* (EQ-5D) et tirées d'une étude non publiée portant sur 265 patients atteints d'un CPNPC avec altération du gène codant pour l'EGFR. Parmi eux, 157 recevaient un ITK en première intention et 58 en deuxième intention;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments et de leur administration, du suivi médical, des traitements subséquents, des analyses biomédicales, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables, des soins de fin de vie ainsi que de perte de productivité.

Ses ratios coût-utilité incrémentaux s'établissent à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY) et à [redacted] $/QALY gagné comparativement au géfitinib et à l'afatinib, respectivement. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, ces ratios pourraient se situer entre [redacted] $/QALY gagné et [redacted] $/QALY gagné et entre [redacted] $/QALY gagné et [redacted] $/QALY gagné, respectivement. Par ailleurs, la probabilité que les résultats de chacune des comparaisons soient inférieurs ou égaux 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. Le géfitinib et l'afatinib sont les principaux traitements au Québec à ce stade de la maladie. Étant donné que ces derniers ont une efficacité et un coût de traitement comparables, seule la comparaison de l'osimertinib avec le géfitinib sera présentée, puisqu'il est le plus utilisé. De plus, il a relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité incrémental et il a apporté notamment les modifications suivantes :

- Survie globale : Un gain modélisé de [redacted] mois en faveur de l'osimertinib est estimé par le fabricant. Or, comme décrit précédemment, les données de l'étude FLAURA sont immatures et ses résultats ne permettent pas de formellement conclure à un bénéfice de survie en faveur des patients ayant reçu l'osimertinib. Bien que l'absence d'un gain de survie globale ne puisse être écartée, l'INESSS ne peut exclure non plus l'hypothèse selon laquelle l'osimertinib aurait la capacité d'en générer un. Cela s'appuie sur :
  - la présence d'un gain de survie sans progression statistiquement significatif d'environ neuf mois;
  - la présence d'un rapport des risques instantanés non statistiquement significatif, mais très favorable à l'osimertinib (0,63) pour la survie globale;
  - la présence d'une plausibilité d'effet sur les métastases du système nerveux central, appuyée par les résultats d'une analyse exploratoire;
  - le fait que la molécule puisse traverser la barrière hémato-encéphalique;
  - la présence de la contamination d'une fraction des données du groupe ayant reçu le traitement standard par le recours de l'osimertinib en deuxième intention de traitement.
- Durée des traitements : L'INESSS a considéré la durée préalable à l'abandon du traitement plutôt que le délai de progression de la maladie pour ce paramètre, car il l'estime plus représentative des durées moyennes de traitement par patient.
- Valeurs d'utilité : Le fabricant a retenu des valeurs différentes pour les patients selon le traitement reçu, en plus de considérer des décréments d'utilité en lien avec les effets indésirables de chacun. En absence de données probantes appuyant une telle différence entre les traitements

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

pour un même état de santé, l'INESSS a plutôt retenu une seule valeur (Labbé 2017), à laquelle il ajoute également un décrément d'utilité advenant la survenue d'un effet indésirable.

Des limites importantes à l'analyse ont été relevées :

- Absence de correction du *crossover* : Dans l'étude FLAURA, des patients du groupe ayant reçu le traitement standard ont reçu l'osimertinib après progression en traitement. Aucune correction statistique n'a été effectuée par le fabricant. Bien que cette utilisation puisse refléter la pratique actuelle au Québec, l'osimertinib n'est pas inscrit aux listes. L'INESSS a donc exploré, en analyse de sensibilité, un scénario excluant les coûts liés au recours à l'osimertinib en deuxième intention de traitement. Le corolaire de cette modification serait de corriger aussi les effets du *crossover* sur les bénéfices de santé du groupe contrôle.
- Survie globale : L'extrapolation des données retenues prévoit que la survie à 5 ans avec l'osimertinib [redacted] par rapport au géfitinib (passant de [redacted] % à [redacted] %) et qu'en fin de compte, le gain de survie globale serait d'environ [redacted] mois. Bien que l'ampleur de cet avantage soit incertaine, l'INESSS est en mesure de conclure que la diminution de ce gain augmenterait le ratio coût-utilité incrémental de sa borne inférieure proposée. Le modèle pharmacoéconomique ne permet toutefois pas d'effectuer cette modification.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'osimertinib au géfitinib pour le traitement de première intention du CPNPC localement avancé ou métastatique, porteur d'une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR

Perspective MSSS	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a]				
1. Survie globale	0,00	0,18	136 181	741 246
2. Durée des traitements	0,98	0,83	171 826	206 662
3. Valeurs d'utilité	0,98	0,77	143 186	186 240
4. Coût de l'osimertinib en deuxième intention	0,98	0,83	171 899	206 749
BORNE INFÉRIEURE				
2+3	0,98	0,77	171 826	223 493[b]
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2+3	0,00	0,08	164 821	2 013 687[b]
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; CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique; 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 La perspective de l'analyse a un impact marginal sur les résultats : le ratio coût-utilité différentiel selon une perspective sociétale est d'environ 2 163 000 $/QALY et 238 223 $/QALY selon le scénario considéré.

À la suite des modifications effectuées, la borne inférieure du ratio coût-utilité incrémental comparativement au géfitinib est de 223 493 $/QALY gagné, alors que la borne supérieure se situe quant à elle à 2 013 687 $/QALY gagné. En considérant l'afatinib comme traitement comparateur, les ratios respectifs seraient 216 953 $/QALY gagné et 1 951 002 $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité

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).

que ce ratio soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné est quasi nulle pour les deux bornes, que l'osimertinib soit comparé au géfitinib ou à l'afatinib. En se fondant sur ces constats, il est considéré que l'osimertinib ne représente pas une stratégie efficiente pour le traitement de première intention du CPNPC localement avancé ou métastatique.

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 recherche des mutations de l'EGFR est faite de routine au diagnostic d'un CPNPC localement avancé ou métastatique. Cela ne serait donc pas un frein à l'utilisation de l'osimertinib en première intention, advenant son inscription aux listes des médicaments. Cependant, il est possible que son inscription en première intention diminue le nombre d'analyses pour la mutation T790M. Celle-ci est actuellement demandée à la suite d'un échec d'un inhibiteur de l'EGFR de première ou de deuxième génération.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant, visant le remboursement d'une indication reconnue à l'osimertinib pour le traitement de première intention du CPNPC localement avancé ou métastatique, porteur d'une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR. Elle repose notamment sur des données de facturation, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	FABRICANT		INESSS	
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT				
Moment d'arrivée des nouveaux patients pour l'instauration du traitement	Instantané au 1er jour		Graduel au cours de l'année	
Nombre de patients qui commencent le traitement d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, porteur d'une altération du gène codant pour l'EGFR (3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]		258, 283 et 309	
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS				
Parts de marché de l'osimertinib (3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %		50 %, 75 % et 85 %	
Principale provenance de ces parts de marché	Géfitinib et afatinib [redacted]		Géfitinib et afatinib (proportionnellement)	
COÛT DES TRAITEMENTS				
Coût moyen annuel des principaux traitements (3 ans)	Osimertinib	Géfitinib[a]	Osimertinib	Géfitinib[a]
An 1	[redacted] $	[redacted] $	98 395 $	17 892 $
An 2	[redacted] $	[redacted] $	58 203 $	6 652 $
An 3	[redacted] $	[redacted] $	34 916 $	2 335 $

CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique.

a Les coûts moyens annuels pour l'afatinib sont comparables. Ainsi, pour l'afatinib, le fabricant anticipe des coûts moyens par patient pour les trois premières années de [redacted] $, [redacted] $ et [redacted] $. Selon l'INESSS ces coûts seraient respectivement 21 049 $, 7 826 $ et 2 748 $.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de [redacted] patients, un impact budgétaire net sur trois ans d'environ [redacted] $ est estimé sur le budget de la RAMQ.

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

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

- Nombre de patients qui commencent le traitement d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, porteur d'une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR : Pour l'estimer, le fabricant a utilisé des données de facturation provenant d'IQVIA Pharmastat[MC]. L'INESSS a quant à lui recouru aux statistiques de facturation de la RAMQ, qui témoignent d'un nombre supérieur de patients. Cette modification augmente les coûts.
- Parts de marché de l'osimertinib : Les parts de marché prévues par le fabricant sont jugées faibles par l'INESSS, notamment en tenant compte des données de l'étude FLAURA qui démontrent une amélioration de la survie sans progression avec l'osimertinib et laissent espérer un gain de survie. Ces parts ont été rehaussées et cela augmente les coûts.
- Coût moyen annuel des principaux traitements : Le fabricant a considéré les durées de survie sans progression de la maladie comme proxy à l'exposition au traitement. L'INESSS estime toutefois que cette approche sous-estime le coût du traitement et il a plutôt tenu compte des durées préalables à l'abandon du traitement, issues de la modélisation. Cette modification augmente les coûts.

Impacts budgétaires de l'inscription de Tagrisso[MC] sur la *Liste des médicaments* pour le traitement de première intention du CPNPC localement avancé ou métastatique, porteur d'une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	6 339 436 $	20 543 563 $	35 556 809 $	62 439 808 $
Nombre de personnes	64	206	352	473[b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	5 097 987 $	16 793 280 $	29 594 775 $	51 486 042 $
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles[d]			41 188 833 $
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés[e]			60 927 664 $

CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique.

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

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

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

d Les estimations tiennent compte de parts de marché de l'osimertinib moins élevées (40 %, 60 % et 68 %).

e Les estimations tiennent compte de parts de marché de l'osimertinib plus élevées (60 %, 90 % et 95 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'approximativement 51,5 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription de l'osimertinib. Ces estimations s'appuient sur l'hypothèse selon laquelle 473 patients seraient traités au cours de ces années.

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

L'inscription de l'osimertinib, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à environ 17,2 M$ pour le traitement de 158 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

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 pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

Coût d'opportunité lié à l'inscription de l'osimertinib – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 17 179 408 $

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique, porteur d'une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR	108 850 $ en coût additionnel moyen par patient	158 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	72 $/heure	238 361 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	68 841 $/place	249 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 $/lit	229 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	239 $/jour	71 808 jours

CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; EGFR : Récepteur au facteur de croissance épidermique.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis d'inscrire Tagrisso[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de première intention du CPNPC au stade localement avancé ou métastatique présentant une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR, si certaines conditions sont respectées.

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

Motifs de la position unanime

- Comparativement au traitement standard (l'erlotinib et le géfitinib), l'osimertinib permet d'améliorer la survie sans progression et peut ainsi retarder le recours aux traitements subséquents.
- Chez les patients qui obtiennent une réponse tumorale objective, celle-ci semble de plus longue durée avec l'osimertinib qu'avec le traitement standard.
- Bien qu'exploratoires, les résultats sur la survie sans progression chez les patients avec métastases cérébrales sont prometteurs.
- Ce médicament présente un profil d'innocuité acceptable, jugé légèrement favorable par rapport à celui du traitement standard.
- Étant donné sa bonne pénétration au SNC et le gain sur la survie sans progression qu'il semble générer autant chez les patients avec métastases cérébrales que chez ceux sans métastases cérébrales, et compte tenu de l'obtention d'une réponse durable, l'osimertinib comblerait un besoin de santé à ce stade de la maladie.

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 ratios coût-utilité incrémentaux étant élevés comparativement au géfitinib et à l'afatinib, l'osimertinib est jugé non efficient. Notons d'ailleurs que, par le passé, l'INESSS a considéré que ces deux comparateurs étaient des options inefficientes.
- L'osimertinib est un médicament coûteux; pour le traitement de 473 patients, son usage engendrerait des coûts supplémentaires sur le budget de la RAMQ d'environ 51,5 M$ au cours des 3 premières années suivant son inscription pour l'indication visée.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de ce médicament pour le traitement de première intention du CPNPC avancé ou métastatique constituerait une décision responsable, juste et équitable, si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique. Par ailleurs, une indication reconnue encadrant son utilisation favoriserait un usage approprié.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- L'INESSS a émis une recommandation pour l'osimertinib en juin 2017, soit pour le traitement du CPNPC au stade localement avancé, non résécable ou métastatique, porteur de la mutation T790M du gène codant pour l'EGFR chez les personnes dont la maladie a progressé pendant ou à la suite d'un traitement avec un ITK de l'EGFR. Advenant l'inscription en première intention de traitement, l'impact budgétaire net calculé pour l'osimertinib dans l'évaluation de 2017 serait surestimé, car le recours à l'osimertinib en première intention du CPNPC réduirait le nombre de patients admissibles à le recevoir en deuxième intention.
- À chaque baisse de prix de 1 % de l'osimertinib, le ratio coût-utilité incrémental diminue d'environ 24 652 $/QALY gagné comparativement au géfitinib. Un résultat similaire est obtenu lorsque l'osimertinib est comparé à l'afatinib. En outre, chaque baisse de prix de 1 % réduit de 624 398 $ l'impact budgétaire net sur 3 ans.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur le prix de vente garanti du géfitinib et de l'afatinib soumis par les fabricants et ne tiennent pas compte des ententes d'inscription confidentielles. Des rabais ou ristournes sur ces médicaments augmenteraient l'inefficience de l'osimertinib. L'analyse d'impact budgétaire serait également plus élevée. Ainsi, à chaque baisse de prix de 1 % du géfitinib, le ratio coût-utilité incrémental augmenterait de 3 384 $/QALY gagné et l'impact budgétaire de 57 355 $. À chaque baisse de prix de 1 % de l'afatinib, ces hausses seraient de 3 978 $/QALY gagné et 52 182 $, respectivement.
- Depuis quelques mois, une première version générique du géfitinib est inscrite aux listes.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Abdallah SM et Wong A.** Brain metastases in non-small-cell lung cancer: are tyrosine kinase inhibitors and checkpoint inhibitors now viable options? Curr Oncol 2018;25(Suppl 1):S103-14.
- **Batson S, Mitchell SA, Windisch R, et coll.** Tyrosine kinase inhibitor combination therapy in first-line treatment of non-small-cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. Onco Targets Ther 2017;10:2473-82.
- **Comité directeur des statistiques sur le cancer de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2017. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer, 2017.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009:228–47.

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).

- **Hochmair M.** Medical treatment options for patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small cell lung cancer suffering from brain metastases and/or leptomeningeal disease. Target Oncol 2018;13(3):269-85.
- **Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS).** Giotrif[MC] – Cancer du poumon non à petites cellules. Québec. Qc : INESSS;2015. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2014/Giotrif_2014_06_CAV.pdf
- **Kuiper JL, Heideman DAM, Thunnissen E, et coll.** Incidence of T790M mutation in (sequential) rebiopsies in EGFR-mutated NSCLC patients. Lung Cancer 2014;85:19-24.
- **Labbé C, Leung Y, Silva Lemes JG, et coll.** Real-world EQ-5D health utlities cores for patients with metastatic lung cancer by molecular alteration and response to therapy. Clin Lung Cancer 2017;18(4):388-95.
- **Leighl NB, Karaseva N, Nakagawa K, et coll.** Patient-reported outcomes from FLAURA: osimertinib versus standard of care epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer. Affiche présentée à l'European Lung Cancer Conference, 11 au 14 avril 2018, Genève, Suisse.
- Ramalingam SS, Yang JC, Lee CK, et coll. Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2018;36(9):841-49.
- **Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et coll.** Osimertinib in untreated EGFR-Mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J of Med 2018;378(2):113-25.
- **Sullivan I, Planchard D.** Osimertinib in the treatment of patients with epidermal growth factor receptor T790M mutation-positive metastatic non-small cell lung cancer: clinical trial evidence and experience. Ther Adv Respir Dis 2016;10(6):549-65.
- **Sun JM et Park K.** Can we define the optimal sequence of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer? Curr Opin Oncol 2017;29(2):89-96.

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).

XOLAIR[MC] – Urticaire chronique idiopathique
Avis transmis à la ministre en novembre 2018

Marque de commerce : Xolair
Dénomination commune : Omalizumab
Fabricant : Novartis
Forme : Poudre pour injection sous-cutanée
Teneur : 150 mg

Modification de l'indication reconnue – Avec conditions

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 à la ministre de modifier l'indication reconnue de l'omalizumab pour le traitement des patients souffrant d'urticaire chronique idiopathique (UCI), si la condition suivante est respectée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement des personnes souffrant d'urticaire chronique idiopathique modérée à grave, dont le score selon l'échelle Urticaria Activity Score 7 (UAS7) est égal ou supérieur à 16 malgré l'utilisation d'antihistaminiques à doses optimisées.

  Lors de la demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir la preuve d'une réponse complète d'une durée inférieure à 12 semaines ou d'une réponse partielle. On entend par réponse complète l'atteinte d'un score UAS7 inférieur ou égal à 6, alors qu'une réponse partielle correspond à une réduction d'au moins 9,5 points du score UAS7 par rapport à celui de départ, sans atteindre une valeur inférieure ou égale à 6.

  Lorsque le patient présente une réponse complète depuis 12 semaines ou plus, le traitement doit être arrêté. Lors d'une demande subséquente, le médecin doit fournir les données démontrant une rechute. Cette dernière est définie par l'atteinte d'un score UAS7 qui est égal ou supérieur à 16 à la suite d'une réponse complète.

  Les autorisations sont accordées pour une durée maximale de 24 semaines à raison d'une dose maximale de 300 mg toutes les 4 semaines.

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui, en se liant aux immunoglobulines E (IgE), bloque les interactions entre ces dernières et leurs récepteurs présents sur les mastocytes et les basophiles. Cela a pour effet d'inhiber la libération des médiateurs inflammatoires tels que l'histamine, les leucotriènes et les cytokines. Il est notamment indiqué pour « le traitement des adultes et des adolescents (de 12 ans et plus) présentant une urticaire chronique idiopathique (UCI) chez qui les symptômes persistent après la prise d'antihistaminiques H1 ». L'omalizumab s'administre par voie sous-cutanée à raison de 150 mg ou de 300 mg toutes les quatre semaines. Il est actuellement inscrit à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit d'une réévaluation de l'indication reconnue de Xolair[MC] réalisée à l'initiative de l'INESSS, en réponse aux préoccupations de cliniciens et de patients quant à son applicabilité en pratique clinique. Celles-ci concernent principalement :

- l'exigence que les patients présentent des symptômes depuis au moins six mois avant d'être admissibles à recevoir l'omalizumab;
- l'exigence de l'arrêt du traitement après six mois, quelle que soit la réponse obtenue;
- la définition d'une réponse clinique satisfaisante.

Dans le cadre de ces travaux, le fabricant a été invité à soumettre des données cliniques et pharmacoéconomiques.

BREF HISTORIQUE

Juin 2016 Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception

Juin 2017 Décision du ministre : Inscrire aux listes des médicaments – Médicament d'exception

L'indication reconnue pour le paiement actuellement en vigueur est la suivante :

- pour le traitement des personnes souffrant d'urticaire chronique idiopathique modérée ou grave depuis au moins 6 mois, dont le score selon l'échelle Urticaria Activity Score 7 (UAS7) est égal ou supérieur à 16 malgré l'utilisation d'antihistaminiques à doses optimisées.

  Lors d'une demande de retraitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer une rechute (définie par un score UAS7 égal ou supérieur à 16) à la suite d'une réponse satisfaisante au traitement précédent (composé de 6 injections). Une réponse satisfaisante est définie par un score UAS7 égal ou inférieur à 6.

  Les autorisations sont accordées pour une durée maximale de 24 semaines à raison d'une dose de 150 mg ou de 300 mg toutes les 4 semaines.

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'UCI est une condition caractérisée par l'apparition soudaine et spontanée de plaques d'urticaire prurigineuses, accompagnées ou non d'angiœdème et persistant depuis plus de six semaines. Cela serait causé par la présence de mastocytes présentant une propension accrue à s'activer et à libérer de l'histamine. La durée de l'UCI est imprévisible; si les rémissions spontanées sont fréquentes après seulement quelques semaines, la durée moyenne de la maladie est toutefois de trois à cinq ans. Après ce délai, la majorité des patients présentent une rémission. Toutefois, la présence d'angiœdème, la gravité de l'urticaire et un résultat positif au test cutané au sérum autologue sont des facteurs associés à une plus longue durée de la condition. Certains patients peuvent être affectés pendant une ou, exceptionnellement, plusieurs dizaines d'années. L'UCI a des conséquences significatives sur la qualité de vie qui sont d'autant plus importantes en présence d'angiœdème, de prurit grave ou de troubles du sommeil. Les répercussions se traduisent par un manque d'énergie, des bouleversements émotionnels, un dysfonctionnement social, professionnel ou académique et des troubles anxieux, voire dépressifs.

Au Québec, 0,5 % à 1,0 % de la population souffrirait d'UCI. En première intention, la prise en charge repose sur des antihistaminiques H1 non sédatifs utilisés aux doses usuelles. Chez les patients dont les symptômes sont intolérables ou persistent après deux à quatre semaines, les plus récentes lignes directrices recommandent de procéder à une augmentation graduelle des doses d'antihistaminiques, jusqu'à un maximum de quatre fois la dose usuelle (Zuberbier 2018). Lorsque les traitements de première intention sont insuffisants pour maîtriser des symptômes, l'essai d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes peut être envisagé et, dans un contexte de symptomatologie modérée à grave, le recours à l'omalizumab est justifié. Les corticostéroïdes systémiques sont utilisés en cas d'exacerbations sur de courtes périodes. En dernier lieu, faute d'autres options, certains cliniciens ont recours à des traitements dont le profil d'innocuité est défavorable, comme la cyclosporine.

Évaluation antérieure

La valeur thérapeutique de l'omalizumab pour le traitement des patients âgés de 12 ans ou plus, souffrant d'UCI d'intensité modérée à grave, a été reconnue par le passé. Cela était basé sur les études ASTERIA I (Saini 2015) et II (Maurer 2013), complétées par l'étude GLACIAL (Kaplan 2013). Leurs résultats démontrent que l'omalizumab est supérieur au placebo pour réduire le prurit et le nombre de papules, principaux symptômes de l'UCI, et qu'il procure une amélioration cliniquement significative de la qualité de vie après 12 semaines de traitement. Les bénéfices observés semblent se maintenir jusqu'à 24 semaines. À l'arrêt du traitement, les scores de gravité du prurit augmentent jusqu'à des scores comparables à ceux du groupe placebo, tout en demeurant inférieurs aux valeurs initiales. Ces études ne permettent toutefois pas d'apprécier l'efficacité de l'omalizumab en cas de retraitements, ni sur l'angiœdème.

L'indication reconnue pour le paiement avait été rédigée en conformité avec le devis et les critères d'inclusion des études évaluées. En effet, les patients inclus dans ces dernières devaient présenter des symptômes depuis au moins six mois et ont reçu le traitement sur une durée maximale de 24 semaines. Ces exigences avaient également pour but de s'assurer que les patients avaient reçu des antihistaminiques à des doses appropriées et sur une durée adéquate et d'éviter que des patients ayant présenté une résolution spontanée de leurs symptômes reçoivent l'omalizumab de façon prolongée. Enfin, bien qu'une réduction du score UAS7 de 9,5 à 10,5 points ait été établie comme étant

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).

cliniquement significative (Mathias 2012), le critère de réponse utilisé dans les études a été choisi. Par ailleurs, l'absence de lignes directrices cliniques pour circonscrire l'utilisation de l'omalizumab, associée à l'enthousiasme des cliniciens pour cette nouvelle option de traitement, avait justifié une approche conservatrice.

Présente évaluation

L'étude XTEND-CIU (Maurer 2018), un essai de phase IV multicentrique, contrôlé et réalisé en deux volets, a été analysée. Elle a notamment pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'omalizumab après 48 semaines de traitement et en cas de retraitements. Elle a été réalisée chez 205 patients âgés de 12 à 75 ans, souffrant d'UCI modérée à grave. Ces patients ont tous reçu l'omalizumab à raison de 300 mg toutes les 4 semaines par voie sous-cutanée, au cours des 24 semaines du premier volet réalisé à devis ouvert. Les 134 patients (65 %) dont le score selon l'échelle UAS7 était inférieur ou égal à 6 au cours des 2 dernières semaines de ce premier volet ont intégré le second. Ils y ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'omalizumab à la même posologie ou le placebo au cours d'une période additionnelle de 24 semaines. Le paramètre principal évalué est la proportion de patients ayant présenté une recrudescence de leurs symptômes d'urticaire, définie par un score supérieur ou égal à 12 pendant 2 semaines consécutives entre les semaines 24 et 48. Les principaux résultats obtenus à la semaine 48, selon l'analyse en intention de traiter, sont les suivants :

- Une proportion plus faible de patients ayant continué de recevoir l'omalizumab ont subi une recrudescence de leurs symptômes d'urticaire (21,0 %) par rapport au groupe ayant reçu le placebo (60,4 %; $p < 0,0001$).
- Il en est de même pour la détérioration cliniquement significative de la qualité de vie selon le questionnaire *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) observée chez 19,8 % des patients ayant continué de recevoir l'omalizumab et chez 66,0 % des patients ayant reçu le placebo ($p < 0,0001$).
- Les patients du groupe placebo ayant reçu, à la suite de leur rechute, l'omalizumab en traitement à devis ouvert pendant au moins 12 semaines ont vu leurs symptômes diminuer dans une mesure semblable à celle de la réponse obtenue durant le premier volet de l'étude.

Bien qu'elle présente certaines limites affectant sa validité externe, la qualité méthodologique de cette étude est acceptable. Ses résultats indiquent que l'efficacité de l'omalizumab observée à 24 semaines, en ce qui a trait à la réduction des symptômes d'urticaire et à l'amélioration de la qualité de vie, se maintient jusqu'à 48 semaines de traitement. Ils montrent également que les retraitements ne sont pas associés à une diminution de l'efficacité. Cela rassure quant à l'ampleur de la réponse qui serait obtenue chez les patients dont le traitement se prolongerait ou qui seraient retraités à la suite d'une rechute. Par ailleurs, aucun événement indésirable inattendu n'est survenu au cours de cet essai.

Perspective du clinicien

L'omalizumab est une option thérapeutique procurant des bénéfices cliniques importants aux patients souffrant d'UCI modérée à grave, tant en ce qui concerne la réduction du prurit et des papules que l'amélioration de la qualité de vie. L'expérience en pratique courante corrobore les résultats des essais cliniques. Les patients ne répondant pas de manière marquée à l'omalizumab sont rares; cette situation est habituellement une raison de remettre en question le diagnostic d'UCI. Par ailleurs, il est rare que des patients présentent une recrudescence de symptômes au cours du traitement.

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

Actuellement, seuls les patients dont les symptômes durent depuis six mois ou plus peuvent recevoir l'omalizumab. Or, la chronicité de l'urticaire idiopathique se caractérise par une durée de plus de six semaines (Zuberbier 2018). La capacité de fonctionner des patients souffrant d'UCI est grandement affectée par leurs symptômes, particulièrement dans la population à laquelle s'adresse l'omalizumab. Ainsi, il est difficile pour un clinicien de ne pas traiter un patient répondant aux critères diagnostic d'UCI modérée à grave. Lorsque cette exigence temporelle n'est pas remplie, les cliniciens prescrivent fréquemment des corticostéroïdes, dont ils amorcent le sevrage quand l'omalizumab est commencé. Ces médicaments pris de façon prolongée ne sont pas dénués d'effets indésirables. Par ailleurs, lorsqu'ils prescrivent l'omalizumab, les cliniciens trouvent pénible d'expliquer au patient que le paiement sera automatiquement interrompu après six mois de traitement, quelle que soit la réponse obtenue. Cela exacerbe d'autant plus l'anxiété fréquemment associée à cette condition. Le libellé actuel fait que les patients présentant une réponse partielle ne peuvent plus recevoir l'omalizumab par la suite même si leurs symptômes et leur qualité de vie se sont améliorés significativement durant le traitement, et ce, faute de n'avoir jamais atteint un score UAS7 inférieur ou égal à six. Cette situation est difficilement acceptable pour les cliniciens. En l'absence de recommandations précises dans les lignes directrices, les cliniciens préconisent de continuer le traitement des patients chez qui les bénéfices obtenus sont significatifs et de tenter de le cesser lorsqu'une réponse complète est maintenue pendant un minimum de 12 semaines consécutives.

Besoin de santé

Les patients souffrant d'UCI modérée à grave et ne présentant pas de réponse adéquate aux antihistaminiques pris à doses optimisées ont actuellement accès à l'omalizumab, qui est inscrit aux listes des médicaments comme médicament d'exception. Le libellé de l'indication reconnue aux fins de paiement est relativement restrictif. Le besoin de traiter les patients souffrant d'UCI modérée à grave dans un délai ne les contraignant pas à souffrir indûment ou à se voir prescrire des corticoïdes de façon prolongée afin de soulager leurs symptômes demeure. La poursuite du traitement des patients présentant une réponse cliniquement significative, tant que leurs symptômes ne sont pas contrôlés de façon durable, constitue également un besoin non comblé.

Il semble justifié que les patients présentant une réponse cliniquement significative (réduction du score UAS7 de 9,5 points à 10,5 points) sans atteindre un score inférieur ou égal à 6 puissent continuer de recevoir un traitement à base d'omalizumab. Ces personnes présentent des symptômes malgré la prise du traitement. Ainsi, considérant l'altération importante de la qualité de vie des patients et de leur capacité à réaliser leurs activités de la vie quotidienne, il parait raisonnable de poursuivre le traitement des patients présentant une réponse cliniquement significative, jusqu'à ce qu'ils atteignent une réponse complète ou une rémission spontanée (définie par un score UAS7 inférieur ou égal à 6) pendant 12 semaines consécutives, bien qu'elle ne repose sur aucune donnée probante.

La modification proposée de l'indication reconnue permettrait donc aux patients d'être traités à l'omalizumab plus tôt et de poursuivre le traitement s'ils ont atteint une réponse partielle ou une réponse complète de courte durée. Ainsi, la modification proposée permettrait de combler les besoins de santé reconnus.

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 Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de modifier l'indication reconnue de l'omalizumab pour le traitement des patients souffrant d'UCI modérée à grave.

Motifs de la position unanime

- L'efficacité de l'omalizumab pour réduire les symptômes d'UCI et améliorer la qualité de vie des patients qui en souffrent a déjà été reconnue. Cette reconnaissance se fondait notamment sur des études démontrant l'efficacité de l'omalizumab jusqu'à 24 semaines de traitement.
- Les nouvelles données montrent que l'efficacité de l'omalizumab observée à 24 semaines se maintient jusqu'à 48 semaines de traitement, ce qui appuie le prolongement de la durée de traitement lorsqu'il est justifié.
- Les nouvelles données montrent également que les retraitements ne sont pas associés à une diminution de l'efficacité.
- Considérant les perspectives du patient et du clinicien, il est raisonnable de retirer l'exigence temporelle pour l'accès au médicament puisqu'une urticaire est définie comme chronique après six semaines, délai à partir duquel les patients ont généralement reçu des antihistaminiques à des doses appropriées et sur une durée adéquate.
- Une réduction minimale du score UAS7 de 9,5 points est jugée cliniquement significative. La poursuite du traitement des patients ayant atteint au moins une telle réduction sans parvenir à un score inférieur ou égal à 6 est jugée appropriée, puisqu'une recrudescence de leurs symptômes est prévisible à l'arrêt du traitement.
- Poursuivre le traitement jusqu'à ce que les patients présentent une réponse complète ou une rémission spontanée pendant 12 semaines consécutives constitue une approche raisonnable.
- Les modifications proposées de l'indication reconnue pour le paiement permettraient de combler un besoin de santé chez les patients souffrant d'une UCI modérée à grave.

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

Le prix de vente garanti d'un flacon de 150 mg d'omalizumab est de 618 $. Le coût d'un traitement de 24 semaines est de 3 672 $ ou 7 344 $, selon qu'une dose mensuelle de 150 mg ou de 300 mg est administrée. L'omalizumab s'ajoute au traitement usuel qui est essentiellement composé d'un antihistaminique H1 non sédatif.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a notamment pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'omalizumab lorsqu'il est administré pendant 48 semaines, en ajout à un traitement usuel, comparativement à un traitement usuel employé seul, chez les personnes atteintes d'UCI modérée à grave. Les conclusions de cette analyse ne sont toutefois pas retenues puisque le modèle soumis comporte des limites majeures, ce qui porte atteinte à la validité des résultats. Parmi celles-ci, notons :

- Comparateur : Celui considéré ne représente pas ce qui est utilisé en pratique. En effet, les patients ne répondant pas aux traitements usuels ont accès à l'omalizumab sur une période de traitement initiale de 24 semaines.

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).

- Définition de rechute : Elle se caractérise dans le modèle par l'atteinte d'un score UAS7 supérieur à 6, et ce, à la suite d'une réponse complète. Or, dans le critère actuel, elle est plutôt définie par l'atteinte d'un score égal ou supérieur à 16.
- Réponse partielle : Le modèle ne permet pas la poursuite du traitement au-delà de 24 semaines chez les patients ayant une réduction d'au moins 9,5 points du score UAS7, sans atteindre une valeur inférieure ou égale à 6.

Sur cette base, l'INESSS est d'avis que le coût d'un traitement de 48 semaines à l'omalizumab est élevé, mais ne peut conclure que celui-ci est justifié par des bénéfices cliniques incrémentaux comparativement à 24 semaines de traitement. Par conséquent, il n'est pas en mesure de statuer sur l'efficience de la prolongation de la durée de traitement à l'omalizumab chez les personnes atteintes d'UCI modérée à grave.

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

Les patients souffrant d'UCI d'intensité modérée à grave subissent des répercussions pouvant se révéler importantes en termes de qualité de vie. En effet, le prurit et les papules peuvent être associés à un fardeau important qui est variable selon les individus et l'intensité de ces symptômes. Ces derniers affectent le confort, l'image de soi, les relations interpersonnelles, la capacité à réaliser des activités de la vie quotidienne ainsi que le fonctionnement professionnel et académique. De plus, l'angiœdème dont souffre près de la moitié des patients atteints d'UCI peut être douloureux et atteint souvent le visage, ce qui concourt à accroître la charge émotionnelle liée à la maladie. Certains patients sont atteints de troubles anxieux, voire dépressifs, particulièrement lorsque l'intensité et la durée de la maladie sont importantes, situations qui justifient le recours à l'omalizumab.

Les exigences de l'indication actuellement reconnue pour le paiement font que les patients présentant une réduction d'au moins 9,5 points du score UAS7 après 24 semaines de traitement par rapport à celui de départ sans atteindre une valeur inférieure ou égale à 6 ne peuvent plus recevoir l'omalizumab par la suite. Ils doivent recourir à des traitements dont l'usage prolongé peut être délétère, par exemple, les corticostéroïdes systémiques et la cyclosporine. De plus, faute de pouvoir démontrer que les symptômes sont présents depuis au moins six mois, certains patients sont contraints de subir leurs symptômes ou de recevoir des corticostéroïdes systémiques de façon prolongée en attendant de remplir ce critère temporel. Les modifications proposées de l'indication reconnue réduiraient la nécessité de recourir à des médicaments dont l'efficacité pour la prise en charge de l'UCI n'est pas soutenue par des données probantes et dont le profil d'effets indésirables est particulièrement défavorable.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire visant la modification de l'indication de paiement de l'omalizumab pour le traitement des patients atteints d'UCI modérée à grave est soumise par le fabricant. Elle repose notamment sur des statistiques de facturation à partir desquelles des projections de volumes de vente ont été réalisées. Le fabricant a émis l'hypothèse selon laquelle les ventes d'omalizumab, à la suite de la modification de son indication de paiement, suivraient une tendance similaire à celle [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).

[redacted]. Selon cette analyse, un impact budgétaire net sur trois ans de [redacted] $ est estimé sur le budget de la RAMQ, pour un total de [redacted] flacons.

Dans l'ensemble, l'INESSS est d'avis que la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il utilise une approche différente de celle préconisée par le fabricant. En se fondant sur les données de facturation de la RAMQ concernant l'omalizumab depuis son inscription, il a estimé le nombre d'utilisateurs potentiels et d'autres paramètres de l'analyse. Les changements suivants ont un effet sur les résultats :

- Proportion de patients ayant reçu plus de 24 semaines de traitement : Cette proportion était de 38 % avant la modification du critère. Selon l'opinion d'experts, elle serait portée à 50 % à la suite de la modification proposée puisque les répondeurs partiels seraient également admissibles à la poursuite de leur traitement.
- Interruption du traitement : Les patients traités plus de 24 semaines à l'omalizumab sont considérés comme étant ceux qui ont repris le traitement après une période d'arrêt, en raison d'une rechute subséquente à la réponse initiale. L'INESSS juge, en se fondant sur l'opinion d'experts, que le profil de ces patients les rendrait tous admissibles à la poursuite ininterrompue de leur traitement. Par an, la durée moyenne de l'interruption du traitement de ces patients a été évaluée à 9,7 semaines.
- Dose d'omalizumab : Selon les statistiques de facturation de la RAMQ, la dose moyenne d'omalizumab administrée toutes les quatre semaines est de 300 mg.

Impacts budgétaires de la modification de l'indication de paiement de Xolair[MC] à la *Liste des médicaments* pour le traitement de l'urticaire chronique idiopathique modérée à grave chez les patients qui n'ont pas répondu au traitement usuel optimisé (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	2 508 132 $	2 833 517 $	3 064 381 $	8 406 030 $
Nombre de personnes	239	270	292	292[b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	499 919 $	564 775 $	610 791 $	1 675 485 $
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles[d]			974 738 $
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés[e]			2 280 365 $

a Les estimations excluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le nombre total de personnes est basé sur le nombre de patients ayant reçu le traitement durant la troisième année, sans tenir compte du fait que certains patients utilisent le traitement durant les années précédentes et qu'ils le cessent en raison d'une rémission spontanée ou d'une non-réponse au traitement.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations tiennent compte d'une diminution annuelle du nombre de patients (il y aurait 173, 155 et 137 patients aux années 1, 2 et 3, respectivement).
e Les estimations tiennent compte d'une proportion plus élevée de patients qui recevraient le traitement sur une durée supérieure à 24 semaines (60 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 1,7 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant la modification de l'indication reconnue de l'omalizumab.

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 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 modifier l'indication reconnue pour le paiement de l'omalizumab pour le traitement de l'UCI modérée à grave, à une condition.

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

Motifs de la position unanime

- Les nouvelles données montrent que l'efficacité de l'omalizumab observée à 24 semaines se maintient jusqu'à 48 semaines de traitement, ainsi que durant les retraitements.
- L'UCI est définie par une durée minimale de six semaines. Il est donc cliniquement raisonnable de ne plus exiger que le patient souffre d'UCI modérée à grave depuis six mois avant d'être autorisé à recevoir ce médicament, ce qui évite l'usage de corticostéroïdes durant l'intervalle.
- Il est cliniquement raisonnable de poursuivre le traitement des personnes présentant une réponse partielle au traitement ou une réponse complète depuis moins de 12 semaines, puisqu'une recrudescence de leurs symptômes est prévisible à l'arrêt.
- Les modifications proposées de l'indication de paiement permettraient de combler les besoins de santé de plusieurs patients souffrant d'une UCI modérée à grave.
- L'efficience de l'omalizumab, en lien avec la modification de son indication de paiement, n'a pu être évaluée par l'INESSS, en raison des limites du modèle soumis par le fabricant. Notons par ailleurs qu'en juin 2016, l'INESSS avait jugé que le traitement à l'omalizumab sur 24 semaines des patients atteints d'UCI modérée à grave était inefficient par rapport aux traitements usuels.
- La modification de l'indication de paiement engendrerait sur le budget de la RAMQ des coûts de l'ordre de 1,7 M$ au cours des trois premières années.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, la modification de l'indication reconnue pour le paiement de l'omalizumab pour le traitement de l'UCI constituerait une décision responsable, juste et équitable, si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Chaque réduction de 1 % du prix de l'omalizumab, appliquée uniquement au scénario intégrant la nouvelle indication de paiement, diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 84 060 $.
- L'omalizumab a potentiellement déjà fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle pour le traitement de l'UCI.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et coll.** Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. J Allergy Clin Immunol 2013;132(1):101-9.

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

- **Mathias SD, Crosby RD, Zazzali JL, et coll.** Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticarial. Ann Allergy Asthma Immunol 2012;108(1):20-4.
- **Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et coll.** Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. N Engl J Med 2013;368(10):924-35.
- **Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et coll.** Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. J Invest Dermatol 2015;135(1):67-75.
- **Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et coll**. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. Allergy 2018;73(7):1393-414.

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).

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

Avis transmis à la ministre le 12 novembre 2018
Annexe I

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Précisions/listes/conditions
AMGEN	Kyprolis	carfilzomib	Pd. Perf. I.V.	10 mg	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissments
AMGEN	Kyprolis	carfilzomib	Pd. Perf. I.V.	30 mg	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissments
AMGEN	Kyprolis	carfilzomib	Pd. Perf. I.V.	60 mg	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissments
AZC	Tagrisso	osimertinib	Co.	40 mg	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
AZC	Tagrisso	osimertinib	Co.	80 mg	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
B.M.S.	Opdivo	nivolumab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/mL (10 mL)	Refus d'inscription	Liste des médicaments - Établissments Valeur thérapeutique
B.M.S.	Opdivo	nivolumab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/mL (4 mL)	Refus d'inscription	Liste des médicaments - Établissments Valeur thérapeutique
GILEAD	Biktarvy	bictégravir sodique/emtricitabine/ténofovir alafénamide (hémifumarate de)	Co.	50 mg - 200 mg - 25 mg	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
NOVARTIS	Xolair	omalizumab	Pd. Inj. S.C.	150 mg	Modification d'une indication reconnue – Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
PALADIN	Nucynta Libération prolongée	tapentadol (chlorhydrate de)	Co. L.A.	100 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
PALADIN	Nucynta Libération prolongée	tapentadol (chlorhydrate de)	Co. L.A.	150 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
PALADIN	Nucynta Libération prolongée	tapentadol (chlorhydrate de)	Co. L.A.	200 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
PALADIN	Nucynta Libération prolongée	tapentadol (chlorhydrate de)	Co. L.A.	250 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
PALADIN	Nucynta Libération prolongée	tapentadol (chlorhydrate de)	Co. L.A.	50 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
PFIZER	Eucrisa	crisaborole	Pom. Top.	2 %	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique

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