AVIS AU MINISTRE

DE

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

AVIS TRANSMIS AU MINISTRE EN NOVEMBRE 2020

Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
2 novembre 2020

Québec

Avis transmis au ministre le 2 novembre 2020

TABLE DES MATIÈRES

ATECTURA[MC] BREEZHALER[MC] 4
ASTHME *4*

DAURISMO[MC] 20
LEUCÉMIE MYÉLOÏDE AIGÜE *20*

ENERZAIR[MC] BREEZHALER[MC] 30
ASTHME GRAVE *30*

ENTRESTO[MC] 46
INSUFFISANCE CARDIAQUE *46*

FRAGMIN[MC] 59
TOUTES INDICATIONS *59*

HYDROFERA BLUE[MC] CLASSIC 63
TRAITEMENT DES PLAIES *63*

KEYTRUDA[MC] 67
CANCER DE LA TÊTE ET DU COU *67*

OPDIVO[MC] 89

LUXTURNA[MC] 92
DYSTROPHIE RÉTINIENNE HÉRÉDITAIRE *92*

SOLIQUA[MC] 127
DIABÈTE DE TYPE 2 ..... *127*

TOUJEO[MC] DOUBLESTAR[MC] 136
DIABÈTE *136*

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 de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement, conformément à leurs mandats respectifs.

Annexe I : Tableau des avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux transmis au ministre le 2 novembre 2020

Veuillez prendre note qu'en vertu de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (RLRQ., chapitre I-13.03), l'INESSS doit publier les avis et recommandations qu'il formule au ministre en vertu de l'article 5 de cette loi. Toutefois, l'INESSS est également soumis à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ., 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

M. Nicolas Fernandez, membre patient/usager

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

Mme Michèle Laroche, gestionnaire retraité du réseau de la santé et des services sociaux

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

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

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

Présidente

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

Vice-président

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

Membres

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

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

Mme Justine Côté, pharmacienne, Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

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

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

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

Dre Emily Gibson McDonald, interniste, professeure adjointe au Département de médecine, Centre universitaire de santé McGill – Université McGill

Mme Geneviève Giroux, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

Mme Béatrice Godard, professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

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

M. Yannick Mélançon Laître, infirmier praticien spécialisé en soins de première ligne, CISSS de Lanaudière, GMF Berthier St-Jacques

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

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

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

Membres citoyens

Mme Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Spécialité des autres experts consultés : cardiologie, chirurgie, endocrinologie, hématologie oncologique, ophtalmologie, pharmacie, pneumologie et radio-oncologie.

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.

ATECTURA[MC] BREEZHALER[MC]

Asthme

Avis transmis au ministre en novembre 2020

Marque de commerce : Atectura Breezhaler
Dénomination commune : Indacatérol (acétate d')/mométasone (furoate de)
Fabricant : Novartis
Forme : Poudre pour inhalation avec applicateur
Teneurs : 150 µg – 80 µg, 150 µg – 160 µg et 150 µg – 320 µg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Atectura[MC] Breezhaler[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien de l'asthme, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement de l'asthme et d'autres maladies obstructives réversibles des voies respiratoires, chez les personnes dont le contrôle de la maladie est insuffisant malgré l'utilisation d'un corticostéroïde en inhalation.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Atectura[MC] Breezhaler[MC] est une association à doses fixes pour inhalation orale d'acétate d'indacatérol (IND), un agoniste β_2 à longue action (BALA), et de furoate de mométasone (MF), un corticostéroïde inhalé (CSI). Elle est indiquée, à raison d'une prise par jour « dans le traitement d'entretien de l'asthme, chez l'adulte et l'adolescent âgé d'au moins 12 ans atteints d'une maladie obstructive réversible des voies respiratoires ». Elle devrait être prescrite « aux patients chez qui l'emploi d'un agent destiné au traitement prolongé de l'asthme, comme un CSI, ne permet pas de maîtriser l'asthme de manière satisfaisante ou chez qui la gravité de la maladie justifie clairement l'instauration d'un traitement jumelant un BALA et un CSI ». Actuellement, les associations BALA/CSI inscrites sur les listes des médicaments, à certaines conditions, sont : formotérol/budésonide (Symbicort[MC] Turbuhaler[MC]), formotérol/furoate de mométasone (Zenhale[MC]), salmétérol/propionate de fluticasone (Advair[MC] et versions génériques, Advair[MC] Diskus[MC]) et vilantérol/furoate de fluticasone (Breo[MC] Ellipta[MC]). Il s'agit de la première évaluation d'Atectura[MC] Breezhaler[MC] par l'INESSS.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Besoin de santé

Plusieurs associations BALA/CSI à doses fixes présentant des dispositifs d'administration différents sont inscrites sur les listes des médicaments, à certaines conditions, pour le traitement de l'asthme mal maîtrisé par un CSI seul. L'efficacité et l'innocuité de ces associations ont déjà été reconnues comme étant semblables. Malgré ces choix, une proportion non négligeable de patients ne parvient pas à maîtriser adéquatement leur maladie. Une option supplémentaire qui offrirait une meilleure maîtrise des symptômes, une amélioration de la fonction pulmonaire et de la qualité de vie, une diminution des exacerbations tout en étant bien tolérée et dont la posologie et le mode d'administration permettraient d'optimiser l'adhésion, est toujours recherchée.

Seuil de pertinence clinique des mesures d'évaluation

Des seuils de pertinence clinique sont établis ou proposés par les experts pour certaines mesures d'évaluation dans le traitement de l'asthme. Ceux-ci sont :

- Pour le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) minimal, une augmentation de 100 ml entre l'effet du médicament à l'étude et le placebo est nécessaire pour conclure à une différence cliniquement significative. Cette différence provient d'un consensus entre experts et elle ne fait pas l'objet d'une publication. Selon les experts, elle peut être extrapolée à la comparaison entre une bithérapie et une monothérapie. Son appréciation doit être faite au regard du VEMS de base et en ajout aux critères de maîtrise de l'asthme.
- Pour le questionnaire qui évalue le contrôle de l'asthme (*Asthma Control Questionnaire*, ACQ-7), une diminution de 0,5 point ou plus est considérée comme cliniquement significative selon le *Global Initiative for Asthma* (GINA 2020). Toutefois, cette différence est presque impossible à atteindre lorsque les groupes comparés reçoivent déjà un CSI, puisque c'est l'effet anti-inflammatoire de ce médicament qui améliore le plus le résultat à l'ACQ-7 (Bateman 2015). Un bronchodilatateur influence moins ce paramètre.
- La différence entre les pourcentages de répondants au score ACQ-7 permet entre autres d'apprécier différemment le contrôle de l'asthme entre les groupes lorsque la différence entre ceux-ci n'atteint pas le seuil de pertinence clinique au questionnaire ACQ-7. Toutefois, il n'existe pas de seuil de signification clinique permettant de statuer sur un pourcentage clairement défini.
- Pour le questionnaire évaluant la qualité de vie (*Asthma Quality of Life Questionnaire*, AQLQ), une augmentation de 0,5 point ou plus est jugée cliniquement significative (Juniper 1994). Toutefois, cette différence est pratiquement impossible à atteindre lorsqu'au moins un des groupes reçoit un CSI.
- La fréquence des exacerbations est un paramètre d'évaluation important, l'exacerbation étant un signe d'asthme mal maîtrisé. Selon les experts, c'est un élément clinique essentiel à considérer en cas de modifications de doses ou de changements de traitement. Toutefois, il n'y a pas de seuil de pertinence clinique établie. La durée minimale d'une étude devrait être d'un an afin d'inclure toutes les exacerbations saisonnières. Cependant, une durée de 12 semaines pourrait être considérée si une différence est observée. Dans le cas contraire, il est possible que la courte durée n'ait pas permis de prendre en compte les variations saisonnières pouvant provoquer des exacerbations.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Analyse des données

Parmi les données analysées, l'étude QUARTZ (Kornmann 2020) et l'étude PALLADIUM (Van Zyl-Smit 2020) ont été considérées.

L'essai QUARTZ est une étude de supériorité, multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à double insu. D'une durée de 12 semaines, elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association à doses fixes IND/MF à celles de sa composante corticostéroïde, le MF, toutes les deux à faible dose. Elle regroupe 802 personnes âgées de 12 à 76 ans, atteintes d'asthme non maîtrisé. Ce traitement correspond aux étapes de traitement 2 et 3 du GINA publié en 2020. Un diagnostic d'asthme devait être documenté pendant une période d'au moins trois mois avant l'inclusion à l'étude et les patients devaient avoir pris, pendant au moins un mois, un CSI à faible dose, avec ou sans BALA, comme traitement d'appoint. Le VEMS devait être de 60 % ou plus, mais inférieur à 90 % de la valeur prédite, et le résultat à l'ACQ-7 devait être d'au moins 1,5 point. Après une période d'inclusion de trois semaines pendant laquelle tous les sujets ont reçu, à devis ouvert, un CSI seul (100 µg de propionate de fluticasone deux fois par jour), les participants ont été répartis pour recevoir une inhalation, une fois par jour, en association avec des inhalateurs placebos afin de maintenir le double insu de :

- l'association IND/MF à doses fixes de 150 µg – 80 µg par le dispositif Breezhaler[MC];
- MF à la dose de 200 µg par le dispositif Twisthaler[MC].

Le paramètre d'évaluation principal est la variation du VEMS minimal à 12 semaines. Le paramètre secondaire clé est la variation du score ACQ-7 à 12 semaines. Une analyse de supériorité est effectuée pour ces deux paramètres. Le critère de supériorité est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) est supérieure à zéro pour la différence entre les traitements. Les analyses statistiques ont été effectuées sur la population en intention de traiter, selon une séquence dégressive prédéfinie pour l'objectif principal et le premier objectif secondaire. Les principaux résultats sont les suivants.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats de l'étude QUARTZ (Kornmann 2020)

Paramètre d'évaluation (résultats à 12 semaines)	IND/MF 150 µg – 80 µg (n = 398)	MF 200 µg (n = 404)	Différence[a], RC[b] ou RR[c] (IC95 %) et valeur p
Variation du VEMS[d,e] (ml)	234	51	182[a] (148 à 217); p < 0,001
Variation à l'ACQ-7[e,f] (point)	-0,947	-0,730	-0,218[a] (-0,293 à -0,143); p < 0,001
ACQ-7[f] ≥ 0,5 point[g]	75 %	65 %	1,69[b] (1,23 à 2,33)
Variation à l'AQLQ[h] (point)	nd	nd	0,149[a] (0,064 à 0,234)
Taux d'exacerbations modérées à graves[i]	0,08	0,31	0,25[c] (0,12 à 0,52)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; IND/MF : Indacatérol/mométasone (furoate de); MF : Mométasone (furoate de); nd : Non disponible.

a Différence de la moyenne des moindres carrés.
b Rapport de cote (*odds ratio*).
c Taux de réponse (*response rate*).
d Volume expiratoire maximal en une seconde. Ce paramètre est mesuré en période de creux.
e Variation par rapport aux valeurs de base de la moyenne des moindres carrés.
f Questionnaire qui évalue la maîtrise des symptômes selon 7 éléments (*Asthma Control Questionnaire*, ACQ-7). Le score peut varier de 0 à 6, celui-ci diminue avec l'amélioration des symptômes. Une diminution de 0,5 point ou plus est jugée cliniquement significative.
g Proportion de patients dont les résultats atteignent le seuil de pertinence clinique à l'ACQ-7, soit 0,5 point.
h Questionnaire respiratoire pour les personnes âgées de 12 ans ou plus (*Asthma Quality of Life Questionnaire*, AQLQ) qui mesure la qualité de vie liée à la détérioration fonctionnelle de l'asthme dans 4 domaines sur une échelle de 0 à 32 points. Une augmentation des points indique une amélioration de la qualité de vie. Une augmentation de 0,5 point ou plus à l'AQLQ est jugée cliniquement significative.
i Les exacerbations modérées sont définies par une aggravation progressive des symptômes d'asthme, une détérioration de la fonction pulmonaire et une utilisation accrue des bronchodilatateurs inhalés de sauvetage. Les exacerbations graves sont définies comme une aggravation des symptômes d'asthme (essoufflement, toux, respiration sifflante, oppression thoracique) nécessitant des corticostéroïdes systémiques pendant 3 jours consécutifs ou une hospitalisation d'urgence pour asthme.

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

- Le devis de cette étude est de bonne qualité et sa méthodologie est adéquate. L'insu est préservé grâce à l'usage de dispositifs placebo. Les caractéristiques de base des patients sont équilibrées entre les groupes et les critères d'inclusion et d'exclusion sont appropriés.
- Les patients sont âgés en moyenne de 45 ans et le diagnostic d'asthme est établi depuis environ 14 ans. À l'entrée à l'étude, le résultat à l'ACQ-7 était d'environ 2,3, ce qui correspond à des patients symptomatiques dont l'asthme n'est pas maîtrisé. Un peu plus de la moitié des participants (56 %) recevaient une association BALA/CSI à faible dose.
- Environ 8 % des participants était des adolescents. Ce faible pourcentage rend difficile l'interprétation des analyses de sous-groupes entre les adolescents et les adultes. Toutefois, il n'existe pas de raison de croire que les adolescents vont répondre différemment au traitement puisque les lignes directrices de traitement (GINA 2020) ne font pas de distinction entre ces deux groupes d'âge.
- La dose en CSI diffère entre l'association IND/MF et celle de la monothérapie. Toutefois, cette différence est acceptable et s'explique par le dispositif différent utilisé. En effet, il a été démontré qu'une dose de 80 µg administrée par un Breezhaler[MC] produit une exposition systémique

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

semblable à celle d'une dose de 200 µg reçue au moyen d'un Twisthaler[MC] (Vaidya 2012). Ainsi, la dose de MF reçue dans les deux groupes correspond à une faible dose pour ce corticostéroïde.

- Les paramètres d'évaluation principal et secondaires (VEMS et ACQ-7) sont d'intérêts puisqu'il s'agit d'outils reconnus et validés dans l'asthme.
- Les utilisateurs dont la maladie était mal maîtrisée par une association BALA/CSI pouvaient être amenés à recevoir un CSI seul pendant la durée de l'étude. Cela pourrait leur avoir attribué un risque augmenté d'aggravation de la maladie.
- Les patients dont la maladie n'était pas maîtrisée et qui recevaient uniquement un CSI ou une association BALA/CSI à faible dose à l'entrée de l'étude sont représentatifs de la population qui recevrait l'association IND/MF (GINA 2020). En effet, il est fréquent en pratique de faire l'essai d'une deuxième association BALA/CSI lorsqu'une première association ne traite pas adéquatement la maladie. Un changement de BALA, de CSI ou du dispositif d'inhalation peut améliorer la maîtrise de l'asthme.

À 12 semaines, les résultats démontrent que l'association IND/MF est statistiquement supérieure à sa composante MF, à faible dose, pour améliorer la fonction respiratoire. La différence de VEMS entre ces traitements est considérée comme cliniquement supérieure avec l'association. Ce bénéfice est également apprécié au regard des autres paramètres, tels les résultats au questionnaire ACQ-7. Ceux-ci montrent une grande amélioration de chaque groupe par rapport à leurs valeurs de base. Cela est attendu, car l'inclusion dans une étude augmente souvent l'adhésion du patient à son traitement et lui fait prendre davantage conscience de l'amélioration de ses symptômes. Considérant qu'il est plus difficile d'obtenir une différence significative aux paramètres d'évaluation au fur et à mesure que l'on progresse dans l'algorithme de traitement, l'ampleur de la différence entre l'association IND/MF et son comparateur n'atteint pas le seuil de pertinence clinique de 0,5 point. Toutefois, la différence observée a un intérêt certain en clinique. Une amélioration de la qualité de vie plus modeste, mais dont l'ampleur était attendue en faveur de l'association, est remarquée.

Bien que cette population présentait peu d'exacerbations à l'inclusion dans l'étude, une diminution importante des exacerbations modérées à graves a tout de même été notée en faveur de l'association IND/MF par rapport au MF. Cela montre que chez les patients atteints d'asthme non maîtrisé, l'optimisation du traitement par une combinaison BALA/CSI est avantageuse sur ce paramètre, comparativement à l'usage d'un CSI à faible dose en monothérapie. L'observation de cette différence de taux d'exacerbation après seulement 12 semaines de traitement est considérée comme étant significative par les experts puisqu'une plus longue période est habituellement nécessaire pour l'observer.

Le pourcentage des effets indésirables dans le groupe recevant l'association IND/MF est de 32 % et il est de 38 % dans celui recevant le MF en monothérapie. L'intensité de ces effets est faible à modérée dans plus de 90 % des cas, et ce, dans les deux groupes. La nature des effets indésirables est similaire entre les groupes. Une seule hospitalisation causée par une crise d'asthme est rapportée et ce patient recevait le MF.

L'essai PALLADIUM est une étude de supériorité, multicentrique de phase III, à répartition aléatoire, à devis ouvert et à double insu. D'une durée de 52 semaines, elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association à doses fixes d'IND/MF à celles de sa composante corticostéroïde, MF. Elle regroupe 2 216 personnes âgées de 12 à 75 ans, atteintes d'asthme non maîtrisé et ayant présenté ou

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

non des exacerbations. Un diagnostic d'asthme devait être documenté pendant une période d'au moins 12 mois. Les patients devaient avoir pris pendant au moins 3 mois un CSI à dose moyenne ou forte ou une association BALA/CSI à faible dose, correspondant à l'étape 3 de traitement du GINA, et ces doses devaient être stabilisées depuis au moins un mois. Le VEMS devait être compris entre 50 % et 85 % de la valeur prédite et le résultat à l'ACQ-7 devait être d'au moins 1,5 point.

Les patients ont reçu, pendant la période d'inclusion d'une durée de deux semaines, un CSI à faible dose. Ils ont ensuite été répartis pour recevoir les traitements selon les schémas posologiques suivants, en association avec des inhalateurs placebos afin de maintenir le double insu :

- l'association IND/MF à doses moyennes fixes de 150 µg – 160 µg une fois par jour par un Breezhaler[MC];
- l'association IND/MF à doses élevées fixes de 150 µg – 320 µg une fois par jour par un Breezhaler[MC];
- le MF à la dose moyenne de 400 µg une fois par jour par un Twisthaler[MC];
- le MF à la dose élevée de 400 µg deux fois par jour par un Twisthaler[MC];
- l'association salmétérol/fluticasone (SAL/FLU) à doses élevées fixes de 50 µg – 500 µg deux fois par jour par un Diskus[MC].

Le paramètre d'évaluation principal est la variation du VEMS minimal de l'association IND/MF à dose moyenne ou élevée par rapport au MF, à doses correspondantes, à 26 semaines. Le paramètre secondaire clé est la variation du score ACQ-7 de l'association IND/MF par rapport au MF, tous deux à doses combinées, à 26 semaines. Une analyse de supériorité est effectuée pour ces paramètres. Le critère de supériorité est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) est supérieure à zéro pour la différence entre les traitements. Les analyses statistiques ont été effectuées sur la population en intention de traiter, selon une analyse hiérarchique en raison de la multiplicité des analyses. Les principaux résultats sont les suivants.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats de l'étude PALLADIUM (van Zyl-Smit 2020)

Paramètre d'évaluation principal (résultats à 26 semaines)	**IND/MF 150 µg – 160 µg ID (n = 439)**	**IND/MF 150 µg – 320 µg ID (n = 445)**	**MF 400 µg ID (n = 444)**	**MF 400 µg BID (n = 442)**	**SAL/FLU 50 µg – 500 µg BID (n = 446)**
Variation du VEMS[a,b] (ml)	286	281	75	149	245
Différence c. MF dose moyenne (IC95 %), valeur p	211 (167 à 255), p < 0,001				
Différence c. MF dose élevée (IC95 %), valeur p		132 (88 à 176) p < 0,001			
Différence c. SAL/FLU dose élevée (IC95 %), valeur p	36 (-7 à 80), p = 0,101				
Paramètre d'évaluation secondaire (résultats à 26 semaines)	**IND/MF Doses combinées**		**MF Doses combinées**		**SAL/FLU**
Variation à l'ACQ-7[c] (point)	-1,033		-0,824		-0,976
Différence c. MF doses combinées (IC95 %), valeur p	-0,209 (-0,270 à -0,149), p < 0,001				
Différence c. SAL/FLU, doses élevées (IC95 %), valeur p	-0,054 (-0,140 à 0,031), p = 021				
Proportion à l'ACQ-7[c,d] ≥ 0,5 point	76,3 %		69,7 %		75,9 %
RC (IC95 %), valeur p IND/MF c. MF, doses combinées	1,51 (1,20 à 1,89), p < 0,001				
RC (IC95 %), valeur p IND/MF c. SAL/FLU, doses élevées	1,06 (0,76 à 1,46), p = 0,75				
Paramètre d'évaluation secondaire (résultats à 52 semaines)	**IND/MF 150 µg – 160 µg ID (n = 439)**		**IND/MF 150 µg – 320 µg ID (n = 445)**		
Fréquence annuelle des exacerbations modérées à graves[e]	nd		nd		
RR (IC95 %), valeur p IND/MF c. MF, doses moyennes	0,47 (0,35 à 0,64), p < 0,001				
RR (IC95 %), valeur p IND/MF c. MF, doses élevées			0,65 (0,48 à 0,89), p = 0,008		
RR (IC95 %), valeur p IND/MF c. SAL-FLU, doses élevées			0,93 (0,67 à 1,29), p = 0,67		

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Fréquence annuelle des exacerbations graves[f] RR (IC95 %), valeur p IND/MF c. MF, doses moyennes RR (IC95 %), valeur p IND/MF c. MF, doses élevées RR (IC95 %), valeur p IND/MF c. SAL-FLU, doses élevées	nd 0,46 (0,31 à 0,67), p < 0,001	nd 0,71 (0,47 à 1,08), p = 0,108 0,89 (0,58 à 1,37), p = 0,60

BID : Deux fois par jour; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; ID : Une fois par jour; IND/MF : Indacatérol/mométasone (furoate de); MF : Mométasone (furoate de); SAL/FLU : Salmétérol/fluticasone; nd : Non disponible; RC : Rapport de cote; RR : Rapport des taux d'incidence *(rate ratio).*

a Volume expiratoire maximal en une seconde. Ce paramètre est mesuré en période de creux.

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

c Questionnaire qui évalue la maîtrise des symptômes selon 7 éléments (*Asthma Control Questionnaire*, ACQ-7). Le score peut varier de 0 à 6, celui-ci augmente avec la gravité des symptômes.

d Proportion de patients dont les résultats atteignent le seuil de pertinence clinique de 0,5 point à l'ACQ-7.

e Les exacerbations modérées sont définies par une aggravation progressive des symptômes d'asthme, une détérioration de la fonction pulmonaire et une utilisation accrue des bronchodilatateurs inhalés de sauvetage. Les exacerbations graves sont définies comme une aggravation des symptômes d'asthme (essoufflement, toux, respiration sifflante, oppression thoracique) nécessitant des corticostéroïdes systémiques pendant trois jours consécutifs ou une hospitalisation d'urgence pour asthme.

f Les exacerbations graves sont définies par la présence de symptômes et un traitement par corticostéroïdes oraux pendant trois jours.

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

- Le devis de cette étude est de bonne qualité et sa méthodologie est adéquate. L'insu est préservé grâce à l'usage de trois dispositifs placebos.
- Les caractéristiques de base des patients sont équilibrées entre les groupes et les critères d'inclusion et d'exclusion sont appropriés. Les patients sont âgés en moyenne de 48 ans et le diagnostic d'asthme est établi depuis environ 15 ans. Environ 5 % des participants étaient des adolescents. À l'entrée dans l'étude, le résultat à l'ACQ-7 était d'environ 2,3 points, ce qui correspond à des patients symptomatiques dont l'asthme n'est pas maîtrisé. La majorité des participants (69 %) étaient traités par une association BALA/CSI à faible dose, alors que 27 % recevaient un CSI à dose moyenne ou élevée. La majorité des patients (69 %) n'avaient jamais présenté d'exacerbations.
- Les doses de CSI de l'association IND/MF diffèrent de celles de sa monothérapie. Toutefois, ces différences sont acceptables et expliquées par le dispositif différent utilisé. En effet, il a été démontré que les doses faibles de MF de chacun de ces dispositifs produisent une exposition systémique semblable (Vaidya 2012). Selon les experts, cette équivalence d'exposition pourrait être extrapolée aux doses moyennes ou élevées de MF entre les différents dispositifs.
- La non-infériorité au VEMS minimal est évaluée en objectif secondaire entre les associations IND/MF et SAL/FLU, toutes deux à doses élevées. Ce critère est satisfait lorsque la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure à -90 ml pour la différence entre les traitements, pour le VEMS. Les experts considèrent que ce seuil est trop facile à atteindre et qu'un seuil de -50 ml aurait été préférable, car celui-ci correspond à la moitié du seuil de signification clinique reconnu pour le VEMS.
- Les paramètres d'évaluation principal et secondaires (VEMS et ACQ-7) sont d'intérêts puisqu'il s'agit d'outils reconnus et validés dans l'asthme.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Le regroupement des doses moyennes et élevées pour chaque traitement est adéquat pour évaluer les objectifs secondaires, car les résultats entre ces doses sont du même ordre.
- Les patients sont représentatifs de la population qui serait traitée au Québec et dont l'asthme est mal maîtrisé par un CSI à dose moyenne ou élevée ou par une association BALA/CSI à faible dose, ce qui correspond à l'étape 3 du traitement selon le GINA.

Les résultats obtenus à 26 semaines démontrent que l'association IND/MF à doses moyenne ou élevée est statistiquement supérieure à sa composante MF, aux doses correspondantes, pour améliorer la fonction respiratoire. Selon les experts, ces différences de 100 ml ou plus entre les traitements sont considérées comme cliniquement significatives. Ces écarts se sont maintenus entre les traitements à doses élevées (136 ml) ou moyennes (209 ml) pendant les 52 semaines de l'étude. L'analyse de non-infériorité montre que les associations IND/MF et SAL/FLU ont un effet semblable sur le VEMS.

En ce qui concerne les résultats des doses combinées de l'association IND/MF aux scores ACQ-7 à 26 semaines, ceux-ci sont statistiquement supérieurs à ceux des doses combinées correspondantes pour la composante MF. L'ampleur de la différence entre l'association IND/MF et sa composante CSI n'atteint pas le seuil de pertinence clinique de 0,5 unité. Selon les experts, ceci est attendu considérant qu'il est plus difficile d'obtenir une différence significative aux paramètres d'évaluation au fur et à mesure que l'on progresse dans l'algorithme de traitement. Toutefois, la différence observée est considérée comme d'intérêt en clinique. Ces écarts se sont maintenus entre les traitements combinés à doses moyennes ou élevées pendant les 52 semaines de l'étude. Les résultats à ce paramètre ne montrent pas de différence significative entre les deux associations BALA/CSI. Quant au pourcentage de patients ayant obtenu une réduction de 0,5 point à l'ACQ-7, on observe, entre l'association IND/MF et sa composante MF, des différences d'ampleur modeste, mais qui favorisent l'association.

À 52 semaines, l'amélioration de la qualité de vie telle qu'évaluée par le questionnaire respiratoire chez les 12 ans ou plus (*Asthma Quality of Life Questionnaire+12*, AQLQ+12) montre une différence, par rapport aux valeurs de base, un peu plus importante dans le groupe recevant l'association IND/MF à dose élevée ou moyenne que dans celui recevant le MF, à doses correspondantes. Cette différence, par rapport aux valeurs de base, est légèrement en faveur de l'association IND/MF lorsqu'elle est comparée à celle du SAL/FLU, pour une différence de score de 0,041 (IC95 % : -0,067 à 0,148); p = 0,455. Toutefois, les experts considèrent que les deux associations ont un effet semblable sur ce paramètre.

À 52 semaines, une réduction plus importante du taux d'exacerbations modérées ou graves est observée avec l'association IND/MF comparativement au MF en monothérapie, à doses élevées. Toutefois, la réduction des exacerbations graves n'était pas différente entre l'association IND/MF et le MF, à doses élevées. Ces résultats sont à considérer avec prudence, car le devis statistique de l'étude n'était pas conçu pour évaluer la diminution des exacerbations.

Le profil d'effets indésirables de l'association IND/MF correspond au profil reconnu de chacune de ses composantes, bien que les effets habituellement liés au BALA, tels les palpitations et les troubles du rythme cardiaque, n'aient pas été mentionnés parmi les principaux effets indésirables. La majorité des effets étaient d'intensité légère à modérée et leurs incidences étaient semblables entre les groupes. L'effet le plus fréquemment rapporté après les exacerbations d'asthme est la nasopharyngite, en particulier lorsque le MF est utilisé en monothérapie à dose moyenne (23 %) ou élevée (21 %), alors qu'elle

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

est présente chez 13 % et 15 % des utilisateurs de l'association IND/MF à doses correspondantes. On note un pourcentage semblable entre les deux associations IND/MF et SAL/FLU, pour ce qui est de la nasopharyngite, des maux de tête ou de la bronchite. Toutefois, un peu plus d'infections des voies respiratoires hautes sont mentionnées avec l'association SAL/FLU.

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

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

Les experts considèrent que l'association IND/MF est plus efficace que sa composante MF pour améliorer la fonction pulmonaire, le contrôle de la maladie et la qualité de vie des patients. Le profil d'efficacité et d'innocuité des associations IND/MF et SAL/FLU ainsi que de celles des autres associations BALA/CSI inscrites sur les listes des médicaments, sont semblables. Les bénéfices observés avec l'association IND/MF en comparaison de sa composante corticostéroïde inhalé sont comparables à ceux démontrés dans les études cliniques des autres associations déjà commercialisées et remboursées.

Il est important pour les cliniciens et les patients d'avoir recours à une association BALA/CSI avec un nouveau dispositif, car celui-ci peut influencer la réponse au traitement d'un patient à l'autre. Le principal avantage du dispositif à l'étude est sa prise uniquotidienne à l'instar de Breo^MC^ Ellipta^MC^, ce qui favorise une meilleure adhésion au traitement. Les dosages sont faciles à ajuster, car les teneurs sont clairement identifiées pour correspondre à un degré d'atteinte de la maladie, ce qui n'est pas toujours le cas pour d'autres associations. La principale contrainte du Breezhaler^MC^ est liée au besoin d'insérer manuellement une capsule à l'intérieur du dispositif avant l'inhalation. Cette manipulation pourrait être difficile pour certains patients, notamment ceux ayant des problèmes de dextérité.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'association indacatérol/mométasone (IND/MF) est démontrée pour le traitement de l'asthme.

Motifs de la position unanime

- L'association IND/MF est supérieure à sa composante corticostéroïde inhalé (CSI) seule, MF, pour améliorer la fonction pulmonaire. Elle est également plus efficace pour contrôler la maladie, améliorer la qualité de vie et diminuer les exacerbations.
- Les associations IND/MF et salmétérol/fluticasone (SAL/FLU) sont d'efficacité semblable pour améliorer la fonction pulmonaire, le contrôle de la maladie et la qualité de vie ainsi que pour diminuer les exacerbations. D'ailleurs, les bénéfices observés par l'association IND/MF en comparaison de sa composante de corticostéroïde inhalé, MF, sont comparables à ceux démontrés par les autres associations déjà commercialisées et remboursées.
- Le profil d'effets indésirables de l'association IND/MF correspond au profil reconnu de chacune de ses composantes et concorde avec les effets rapportés avec les autres associations agoniste β_2 à longue action/corticostéroïde inhalé.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- L'association IND/MF ne comble pas un besoin de santé, mais représente un choix supplémentaire. L'arrivée d'un nouveau dispositif est d'intérêt pour les cliniciens et les patients. Il s'agit de la deuxième association dont l'administration est uniquotidienne, ce qui favorise une meilleure adhésion au traitement.

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

Le prix de vente garanti d'un dispositif d'inhalation contenant 30 doses de l'association IND/MF est de 58 $, et ce, pour les teneurs de 150 µg – 80 µg, 150 µg – 160 µg et 150 µg – 320 µg. Son coût de traitement annuel, à raison d'une inhalation par jour, est de 697 $. Il se situe dans l'intervalle de coûts des autres associations BALA/CSI (468 à 1 950 $).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'association IND/MF comparativement aux autres associations BALA/CSI, pour le traitement d'entretien de l'asthme. Cette analyse s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité provenant des études QUARTZ et PALLADIUM, lesquelles seraient, selon le fabricant, avantageuses pour l'association IND/GLY, notamment au regard du taux d'exacerbations.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, au regard des données cliniques de l'étude PALLADIUM, il reconnaît plutôt que l'efficacité et l'innocuité de l'association IND/MF sont similaires à celles de l'association SAL/FLU. Par ailleurs, l'INESSS reconnaît l'équivalence des BALA/CSI à dose équipotente de CSI (Breo 2016). Ainsi, un devis de minimisation des coûts en comparaison des associations BALA/CSI aux doses équipotentes est retenu.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant l'association indacatérol/furoate de mométasone aux autres associations BALA/CSI pour le traitement d'entretien de l'asthme (INESSS)

Régimes	Coût annuel moyen[a]	Parts de marché[b]
Indacatérol/furoate de mométasone[c]	854 $	s. o.
ASSOCIATION BALA/CSI À FAIBLE DOSE DE CSI		
Coût moyen pondéré	774 $	
Salmétérol/propionate de fluticasone[d]	645 $	18 %
Formotérol/budésonide	910 $	57 %
Formotérol/furoate de mométasone	554 $	25 %
ASSOCIATION BALA/CSI À DOSE MODÉRÉE DE CSI		
Coût moyen pondéré	1 118 $	
Vilantérol/furoate de fluticasone	1 162 $	10 %
Salmétérol/propionate de fluticasone[d]	1 002 $	20 %
Formotérol/budésonide	1 150 $	63 %
Formotérol/furoate de mométasone	1 108 $	7 %
ASSOCIATION BALA/CSI À DOSE ÉLEVÉE DE CSI		
Coût moyen pondéré	1 618 $	
Vilantérol/furoate de fluticasone	1 605 $	21 %
Salmétérol/propionate de fluticasone[d]	1 553 $	35 %
Formotérol/budésonide	2 188 $	18 %
Formotérol/furoate de mométasone	1 338 $	26 %

BALA : Agoniste β_2 à longue action; CSI : Corticostéroïde inhalé; s. o. : Sans objet.

a Il inclut le coût d'acquisition des médicaments, le coût moyen en services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Parts obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période s'échelonnant du 1er août 2019 au 31 juillet 2020.

c Regroupe les teneurs de 150 µg – 80 µg (faible dose), 150 µg – 160 µg (dose modérée) et 150 µg – 320 µg (dose élevée), qui présentent un même coût annuel moyen.

d Regroupe les produits contenant la version originale et ses versions génériques. Dans le cas échéant, la méthode du prix le plus bas (PPB) s'applique.

Selon l'analyse effectuée par l'INESSS, pour les associations BALA/CSI comprenant une dose modérée ou élevée de CSI, le coût de traitement annuel moyen de l'association IND/MF est inférieur au coût moyen pondéré de ses comparateurs. En ce qui concerne les associations comprenant une faible dose de CSI, le coût de traitement de l'IND/MF est supérieur au coût moyen pondéré de la faible dose de ses comparateurs. Il importe toutefois de préciser que ceux-ci représentent une infime proportion des ordonnances (soit environ 5 % selon les statistiques de facturation de la RAMQ) relativement aux associations BALA/CSI de dose modérée et élevée.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'association IND/MF pour le traitement d'entretien de l'asthme. Elle repose principalement sur des statistiques de facturation. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Provenance des données	Statistiques de facturation (IQVIA[MC])	Statistiques de facturation (RAMQ)
Approche employée	Nombre d'unités par bénéficiaire	Ordonnances standardisées
Proportion des unités qui correspondent à une utilisation pour le traitement de l'asthme	[redacted] à [redacted] %, selon le BALA/CSI et l'intensité de la dose de CSI	s. o.
Nombre de patients admissibles au traitement en fonction de la dose de CSI (sur 3 ans) Dose faible Dose moyenne Dose élevée	 [redacted], [redacted] et [redacted] [redacted], [redacted] et [redacted] [redacted], [redacted] et [redacted]	s. o.
Nombre d'ordonnances standardisées en fonction de la dose de CSI, pour les patients incidents (sur 3 ans)[a] Dose faible Dose moyenne Dose élevée	s. o.	 7 787, 8 913 et 10 290 70 007, 73 215 et 76 277 64 836, 68 365 et 71 587
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du médicament (sur 3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	3,5 %, 8,6 % et 10,7 %
Provenance de ses parts de marché	BALA/CSI	BALA/CSI, à l'exception de l'association VI/FF
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût de traitement[b] Indacatérol/furoate de mométasone Salmétérol/propionate de fluticasone Diskus[MC] Salmétérol/propionate de fluticasone[c] Formotérol/budésonide[c] Vilantérol/furoate de fluticasone Formotérol/furoate de mométasone[c]	Annuel [redacted] $ [redacted], [redacted] et [redacted] $ [redacted], [redacted] et [redacted] $ [redacted], [redacted] et [redacted] $ [redacted] et [redacted] $ [redacted] et [redacted] $	Mensuel 71 $ 54, 63 et 86 $ 53, 106 et 146 $ 76, 96 et 182 $ 97 et 134 $ 46, 92 et 112 $

BALA : Agoniste β_2 à longue action; CSI : Corticostéroïde inhalé; VI/FF : Vilantérol/furoate de fluticasone; s. o. : Sans objet.

a Selon les données de facturation de la RAMQ, le nombre annuel moyen d'ordonnances standardisées sur 30 jours par patient incident est de 4 pour les patients commençant un traitement par un BALA/CSI et de 5 pour les patients effectuant un transfert de traitement. De plus, il est estimé que lors de la poursuite du traitement, ces patients généreront en moyenne 6 ordonnances standardisées par année. Le nombre total d'ordonnances standardisées correspondant est de l'ordre de 7 787, 19 689 et 33 547 pour les doses faibles de CSI, 70 007; 170 779 et 275 945 pour les doses moyennes de CSI; 64 836, 150 234 et 239 607 pour les doses élevées de CSI.

b Il inclut le coût d'acquisition des médicaments, le coût moyen en services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Les coûts pour chacune des associations sont présentés respectivement pour la dose faible, modérée et élevée de CSI. Lorsque seuls deux coûts sont présentés, il s'agit respectivement de la dose modérée de CSI et de la dose élevée.

c Deux coûts sont présentés pour les traitements dont il est possible d'administrer des doses supérieures à partir d'une même teneur.

Selon le fabricant, des économies de [redacted] $ sont attendues sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'association IND/MF, et ce, pour le traitement de [redacted] patients.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, 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. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Provenance des données : La provenance des données de facturation du fabricant repose sur l'ensemble des données de réclamations associées aux associations de BALA/CSI. Bien que ces comparateurs soient pertinents, la source de données utilisée par le fabricant ne permet pas de déterminer la condition médicale pour laquelle le traitement est utilisé. Puisque plusieurs d'entre eux sont utilisés pour traiter d'autres conditions, notamment la maladie pulmonaire obstructive chronique, il a été nécessaire d'émettre des hypothèses afin de circonscrire l'utilisation spécifique au traitement de l'asthme. L'INESSS utilise plutôt les données de facturation de la RAMQ, à partir desquelles il est directement en mesure de recouper le diagnostic d'asthme, ce qui permet de réduire l'incertitude.
- Approche employée : Dans l'analyse du fabricant, le nombre de patients recevant chacun des traitements est estimé en présumant un nombre théorique d'unités annuelles utilisées par patient. Cette approche repose sur l'hypothèse selon laquelle les patients adhéreront parfaitement à leur traitement. Or, selon les experts consultés, l'adhésion est un enjeu de taille en asthme. L'INESSS emploie une approche par ordonnances standardisées permettant de tenir compte de cet enjeu. Par ailleurs, afin de circonscrire le marché, seules les ordonnances associées aux patients dits naïfs (c'est-à-dire ceux n'ayant jamais été traités par une association BALA/CSI) ou effectuant un transfert de traitement BALA/CSI (c'est-à-dire ceux qui changent annuellement de traitement, notamment pour cause d'innocuité ou de perte d'efficacité) ont été retenues. De fait, il est supposé que l'inscription sur les listes de cette cinquième association n'aura pas d'impact sur les patients adéquatement traités. Cette modification a pour effet de réduire les économies attendues.
- Provenance des parts de marché : Selon le fabricant, l'association IND/MF acquerrait ses parts de marché de l'ensemble des associations BALA/CSI, et ce, [redacted]. Selon l'INESSS, cette hypothèse est plausible, mais selon les experts consultés, elle n'irait pas chercher de parts de marché à l'association VI/FF puisqu'elle est une autre option de traitement à prise uniquotidienne et qu'elle est bien connue des cliniciens et des patients. Cette modification a pour effet de réduire les économies attendues. Par ailleurs, la similitude d'efficacité et d'innocuité des associations BALA/CSI à dose équipotentes pourrait justifier, selon les experts consultés, une prise inférieure de parts de marché provenant des transferts; cela est exploré en analyse de sensibilité.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'inscription de l'association indacatérol/furoate de mométasone sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien de l'asthme (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	289 939 $	1 064 276 $	2 042 410 $	3 396 625 $
Nombre d'ordonnances[b]	4 992	18 324	35 165	58 481
IMPACT NET[c]				
RAMQ	-178 611 $	-656 673 $	-1 260 397 $	-2 095 681 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles[d]			-1 845 195 $
	Sur 3 ans, économies les plus élevées[e]			-5 292 824 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Représente l'équivalent d'un nombre d'ordonnances d'une durée standardisée de 30 jours.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une prise de part de marché réduite de 25 % au niveau des transferts de traitement de l'association indacatérol/furoate de mométasone (naïfs : 3,5 %, 8,6 % et 10,7 %; transferts : 2,6 %, 6,5 % et 8,0 %).
e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une prise de part de marché augmentée, correspondant à celle des trois premières années suivant l'introduction de l'association vilantérol/furoate de fluticasone sur le marché (6,1 %, 21,6 % et 26 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies de 2,1 M$ sont attendues sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription de l'association IND/MF. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle il y aurait environ 58 481 ordonnances remboursées au cours de cette période.

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 l'association indacatérol/mométasone (IND/MF) sur les listes des médicaments pour le traitement de l'asthme.

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

Motifs de la position unanime

- L'association IND/MF est supérieure à sa composante corticostéroïde inhalé (CSI) seule, le mométasone, pour améliorer la fonction pulmonaire. Elle est également plus efficace pour maîtriser la maladie et améliorer la qualité de vie ainsi que pour diminuer les exacerbations.
- Les associations IND/MF et salmétérol/fluticasone sont d'efficacité semblable pour améliorer la fonction pulmonaire, la maîtrise de la maladie et la qualité de vie ainsi que pour diminuer les exacerbations.
- Le profil d'effets indésirables des associations IND/MF et SAL/FLU est semblable.
- L'association IND/MF ne comble pas un besoin de santé, mais représente un choix supplémentaire à usage uniquotidien.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Le coût de l'association indacatérol/mométasone est inférieur au coût moyen pondéré de ses comparateurs pour les doses modérées et élevées de CSI, alors qu'il est supérieur pour les faibles doses de CSI. Dans le contexte où une pondération des différentes doses des comparateurs est effectuée, il appert que l'association indacatérol/mométasone constitue une stratégie efficiente.
- Des économies de 2,1 M$ sont attendues sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription de l'association.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'association IND/MF pour le traitement de l'asthme constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis de la *Liste des médicaments* et ne tiennent pas compte d'ententes d'inscription confidentielles des associations de BALA/CSI. Un rabais ou une ristourne sur ces médicaments réduirait l'efficience de l'association IND/MF. L'analyse d'impact budgétaire serait également défavorablement influencée.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bateman ED, Esser D, Chirila C, et coll.** Magnitude of effect of asthma treatments on Asthma Quality of Life Questionnaire and Asthma Control Questionnaire scores: Systematic review and network meta-analysis. J Allergy Clin Immunol2015;136(4):914-22.
- **Global Initiative for Asthma (GINA)**. Global strategy for asthma management and prevention. 2020. Disponible au : https://ginasthma.org/reports/.
- **Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, et coll.** Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. J Clin Epidemiol 1994;47(1):81-7.
- **Kornmann O, Mucsi J, Kolosa N, et coll**. Efficacy and safety of inhaled once-daily low-dose indacaterol acetate/mometasone furoate in patients with inadequately controlled asthma: Phase III randomised QUARTZ study findings. Respiratory medicine [En ligne. Page publiée le 14 novembre 2019] DOI :10.1016/j.rmed.2019.105809.
- **Vaidya S, Khindri S, Robinson J, et coll**. Pharmacokinetics (PK) of single doses of mometasone furoate (MF) delivered via the Breezhaler® (BH) and Twisthaler® (TH) devices in healthy subjects. Eur Respir J 2012; 40 (Suppl 56) P2145.
- **Van Zyl-Smit RN, Krüll M, Gessner C, et coll**. Once-daily mometasone plus indacaterol versus mometasone or twice-daily fluticasone plus salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (PALLADIUM): a randomised, double-blind, triple-dummy, controlled phase 3 study. Lancet Respir Med [En ligne. Page publiée le 9 juillet 2020] DOI :10.1016/S2213-2600(20)30178-8.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

DAURISMO[MC]

Leucémie myéloïde aigüe

Avis transmis au ministre en novembre 2020

Marque de commerce : Daurismo
Dénomination commune : Glasdégib (maléate de)
Fabricant : Pfizer
Forme : Comprimé
Teneurs : 25 mg et 100 mg

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Daurismo[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de la leucémie myéloïde aigüe (LMA), en association avec de la cytarabine à faible dose, chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement auparavant et qui sont âgés de 75 ans ou plus ou qui ne sont pas de bons candidats à une chimiothérapie d'induction intensive, car sa valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le glasdégib est un inhibiteur puissant et sélectif du récepteur transmembranaire Smoothened (SMO), une protéine jouant un rôle clé dans l'activation de la voie de signalisation Hedgehog (Hh). Cette dernière est essentielle à l'embryogenèse, à la prolifération, au maintien et à l'apoptose des cellules souches chez l'adulte, y compris les cellules hématopoïétiques. Par conséquent, le dysfonctionnement de cette voie de signalisation entraîne des problèmes de régénération cellulaire, de différenciation cellulaire et d'apoptose. Sa dérégulation a été observée dans de nombreux cancers, dont certains cancers hématologiques. En se liant à la protéine SMO, le glasdégib inhibe l'activité de cette dernière et bloque la voie de signalisation Hh. Subséquemment, la sensibilité des cellules leucémiques à la chimiothérapie peut être améliorée, d'où l'intérêt de les combiner. Ce médicament s'administre par voie orale.

Le glasdégib est indiqué en association avec de la cytarabine à faible dose, pour le traitement des patients adultes ayant récemment reçu un diagnostic de LMA et n'ayant jamais reçu de traitement auparavant, qui sont âgés de 75 ans ou plus ou qui ne sont pas de bons candidats à une chimiothérapie d'induction

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

intensive. Il s'agit de la première évaluation de Daurismo[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La Société canadienne du cancer estime que 1 540 nouveaux cas de leucémie seront diagnostiqués au Québec en 2020 (6 900 au Canada) et que 810 décès seront enregistrés (3 000 au Canada) (Brenner 2020). Selon les données de Statistique Canada de 2013 à 2017, la LMA a représenté le quart de tous les nouveaux cas de leucémie diagnostiqués chez les Canadiens âgés de 15 ans ou plus, ce qui en fait le deuxième type de leucémie le plus fréquent chez l'adulte (Statistique Canada 2020). Dans les pays industrialisés, l'âge médian au moment du diagnostic est d'environ 65 à 71 ans (Shysh 2017). Au Canada dans la période de 2012 à 2014, la survie nette à la LMA chez les patients âgés de 15 ans ou plus a été de 42 % à 1 an, de 21 % à 5 ans et de 18 % à 10 ans (Société canadienne du cancer 2019).

La LMA est une hémopathie maligne hétérogène caractérisée par une expansion clonale de cellules myéloïdes immatures (cellules myéloblastes) dans la moelle osseuse, le sang périphérique et, plus rarement, à d'autres organes (système nerveux central, *leukemia cutis*, chlorome, sarcome granulocytaire, etc.). Un diagnostic de LMA est établi lorsque le taux de cellules myéloblastes est supérieur ou égal à 20 % dans la moelle osseuse ou dans le sang. La LMA se développe habituellement de manière soudaine et évolue rapidement en quelques jours ou quelques semaines en l'absence de traitement. Les premiers symptômes et signes cliniques de la maladie sont variés, peu spécifiques et majoritairement liés au dysfonctionnement de la production de cellules sanguines matures. Ils se manifestent par de l'anémie, une neutropénie, une thrombocytopénie, de la fatigue, de la fièvre, des saignements abondants ainsi qu'une plus grande susceptibilité aux infections (De Kouchkovsky 2016). La classification de la LMA en différents sous-types, établie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), est basée sur les caractéristiques des cellules leucémiques (morphologie cellulaire, anomalies génétiques et marqueurs immunologiques) (Arber 2016). Le pronostic de la maladie, le type de traitement à privilégier et la réponse au traitement sont grandement influencés par le sous-type de LMA. Des anomalies cytogénétiques et moléculaires sont aussi reconnues, maintenant, comme prédictives du pronostic clinique (De Kouchkovsky, Arber).

Une chimiothérapie (CT) d'induction intensive, à visée curative, peut être offerte aux patients en considérant l'âge, le statut de performance et la présence de comorbidités. Elle est généralement composée de cytarabine à dose conventionnelle en combinaison avec une anthracycline, à laquelle on peut ajouter une thérapie ciblée dans certaines situations. L'âge avancé ou la présence de comorbidités font que plusieurs patients atteints de LMA ne sont pas admissibles à une CT d'induction intensive en raison des effets secondaires potentiels non négligeables. La cytarabine à faible dose ou l'azacitidine, un agent hypométhylant, sont généralement utilisées comme traitement à visée palliative chez ces personnes (NCCN 2019, Heuser 2020). Au Québec, la cytarabine est remboursée sans restriction alors que l'azacitidine est remboursée, entre autres, pour le traitement d'une LMA avec changements apparentés à une myélodysplasie si le taux de blastes est inférieur ou égal à 30 % (INESSS 2010). Ces traitements ont montré un avantage sur la survie globale comparativement aux meilleurs soins de soutien (Lancet 2018) et une survie globale non significativement différente entre eux. Les taux de rémission hématologique complète après une CT d'induction d'intensité réduite sont d'environ 8 à 20 % et la survie médiane globale est de 3 à 10 mois (Norsworthy 2019). Certains patients seront dirigés vers les meilleurs soins de soutien soit après le diagnostic initial ou après l'échec d'un traitement de première intention. Dans un effort pour

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

améliorer l'avenir des patients atteints d'une LMA non candidats à une CT intensive, plusieurs molécules ont été étudiées en phase II ou III au cours des dernières années, notamment le vénétoclax. Comparativement à l'administration de la cytarabine à faible dose ou à l'azacitidine, les associations incluant le vénétoclax ont entraîné une prolongation de la survie globale de ces patients (Wei 2020, DiNardo 2020). Cependant, le vénétoclax ne détient pas, actuellement, d'avis de conformité délivré par Santé Canada pour cette indication. Par conséquent, la cytarabine à faible dose et l'azacitidine demeurent les plus utilisées, pour le moment, comme traitement de première intention.

Besoin de santé

La LMA est une maladie hétérogène sur plusieurs aspects dont l'espérance de vie, les traitements disponibles et la réponse qu'ils procurent. Environ la moitié des patients atteints de cette maladie sont considérés comme inadmissibles à une chimiothérapie d'induction intensive. Ainsi, le pronostic est généralement sombre, en particulier lorsque les patients sont âgés de plus de 65 ans. La visée des traitements est palliative et l'objectif principal est d'obtenir un certain contrôle de la maladie ou un ralentissement de sa progression. Cela se traduit cliniquement par une amélioration des symptômes, des besoins transfusionnels moins élevés et des épisodes d'infections moins fréquents. En effet, une amélioration de la qualité de vie et une diminution du nombre de visites au centre hospitalier sont souhaitées pour cette clientèle généralement âgée et fragile.

Ainsi, le choix de traitement repose principalement sur le pourcentage de blastes au diagnostic, le statut de performance, les modalités d'administration du traitement, donc la capacité à se déplacer au centre hospitalier, les symptômes et les besoins transfusionnels. Toutefois, il n'y a pas de traitement consensuel pour cette population et les options disponibles sont très limitées et d'efficacité décevante. Actuellement, les traitements d'associations semblent davantage prometteurs que les monothérapies. Il existe donc un besoin pour des options de traitement qui prolongent la vie, qui permettent le maintien de la qualité de vie, et qui présentent un profil de toxicité acceptable.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude BRIGHT AML 1003 (Cortes 2019) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une affiche sur la récupération de l'hématopoïèse et l'indépendance transfusionnelle de cette étude (Wang 2019), et des données actualisées à quatre ans (Heuser 2020), ont également été considérées. Une comparaison indirecte non publiée a aussi été évaluée.

L'étude BRIGHT AML 1003 est un essai de phase II, multicentrique, à répartition aléatoire (2:1), à devis ouvert et contrôlé par un traitement actif. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'ajout du glasdégib à la cytarabine à faible dose (LDAC, *low dose ara-c*) chez les patients présentant une LMA ou un syndrome myélodysplasique (SMD) à haut risque, qui ne sont pas de bons candidats pour une chimiothérapie d'induction intensive. Cette étude a été réalisée sur 132 adultes âgés de 55 ans ou plus n'ayant jamais été traités. Tous les patients devaient être inadmissibles à un traitement de type intensif selon certains critères bien définis et présenter un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2. Parmi les critères d'exclusion, notons une atteinte non contrôlée du système nerveux central et une exposition antérieure à un inhibiteur de la voie de signalisation Hh. Une stratification a été réalisée selon le risque cytogénétique (favorable-intermédiaire/défavorable).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Le traitement à l'étude (glasdégib/LDAC) consistait en l'administration de LDAC sur un cycle de 28 jours, par voie sous-cutanée à 20 mg deux fois par jour pendant 10 jours, en association avec le glasdégib pris de façon quotidienne par voie orale à la dose de 100 mg. Le groupe comparateur recevait le régime LDAC seul selon les mêmes modalités que le groupe précédent. Les traitements étaient poursuivis jusqu'à la progression ou une toxicité inacceptable. La permutation entre les groupes n'était pas permise.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie globale. La puissance était de 80 % et l'erreur alpha unilatérale prédéterminée était de 0,1. Cette analyse, planifiée après la survenue de 92 événements, a été réalisée après 109. Les paramètres secondaires évalués sont notamment le taux de rémission complète et l'innocuité. Aucun ajustement pour la multiplicité des analyses n'a été prévu au protocole pour ces paramètres. Les principaux résultats, obtenus chez la population en intention de traiter et chez la sous-population atteinte de LMA, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude BRIGHT AML 1003 (Cortes 2019)

Paramètre d'efficacité[a]	**Glasdégib/LDAC**	**LDAC**	**RRI, RC, différence ou valeur p[b]**
ANALYSE POUR LA POPULATION TOTALE[c] (GLASDÉGIB/LDAC : n = 88, LDAC : n = 44)			
Survie médiane globale	8,8 mois	4,9 mois	0,51 (IC80 % 0,39 à 0,67)[d] p = 0,0004
Taux de rémission complète	17,0 %	2,3 %	5,03 (IC80 % 1,59 à 15,88)[e,f] p = 0,0152[g]
ANALYSE POUR LA SOUS-POPULATION ATTEINTE DE LMA (GLASDÉGIB/LDAC : n =78, LDAC : n = 38)			
Survie médiane globale	8,3 mois	4,3 mois	0,46 (IC80 % 0,35 à 0,62)[d] p = 0,0002[g]
Taux de rémission complète	17,9 %	2,6 %	-15,3 % (IC95 % -25,9 à -3,0)[g,h,i]

IC : Intervalle de confiance; LDAC : Cytarabine à faible dose (*low dose ara-c*); LMA : Leucémie myéloïde aigüe; RC : Rapport de cotes; RRI : Rapport des risques instantanés; SMD : Syndrome myélodysplasique.

a Analyse principale de la survie réalisée après un suivi médian de 21,7 mois dans le groupe glasdégib/LDAC et de 20,1 mois dans le groupe LDAC.
b Valeur p unilatérale.
c Inclut les patients atteints de LMA (n = 116) et les patients atteints de SMD (n = 16).
d Rapport des risques instantanés.
e Rapport de cotes.
f Résultat stratifié selon la cytogénétique documentée dans le système de réponse vocale interactif (IVRS).
g Analyse exploratoire.
h Différence.
i Food and drug administration. FDA. Center for drug evaluation and research. NDA number: 210656. Statistical Review (s). 2018.

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

- Cette étude est de faible niveau de preuve, car il s'agit d'un essai de phase II et sans insu, qui inclut un faible nombre de sujets. Elle comporte des faiblesses méthodologiques et les risques de biais, notamment de sélection, de détection et d'attrition, sont élevés, ce qui compromet sa validité interne et limite la portée des résultats. Une étude de phase III de bonne qualité méthodologique est essentielle pour valider ces résultats.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Le plan statistique est peu robuste. Une puissance de 80 % a été déterminée pour détecter une amélioration de la survie de 60 % à un seuil de signification unilatéral de 0,10. Ce seuil élevé augmente le risque d'erreur alpha et donc, la probabilité de faux positifs. Cette approche est généralement réservée aux études génératrices d'hypothèses.
- Les analyses d'efficacité ont été conçues et réalisées afin d'évaluer l'effet du glasdégib sur une population plus large que celle ciblée par l'indication de Santé Canada. L'analyse pour la sous-population de patients atteints de LMA n'était pas planifiée, donc exploratoire, ce qui rend son appréciation hasardeuse. Par conséquent, il est impossible d'apprécier adéquatement la validité des résultats obtenus (valeur p nominale seulement).
- Plusieurs déviations majeures du protocole sont survenues dans la population totale. Dans la sous-population atteinte de LMA, elles sont, de surcroît, réparties inégalement entre les groupes, soit 39 % dans le groupe glasdégib/LDAC et 53 % dans le groupe LDAC (FDA 2018). Elles concernent principalement des retards de rapport des effets indésirables, des erreurs de stratification lors de la répartition aléatoire et des écarts des critères d'inclusion et d'exclusion. L'effet de ces déviations sur les résultats est inconnu.
- La population a été stratifiée selon le risque cytogénétique. Cependant, il y a un manque de raffinement dans la stratification, car la classification utilisée est désuète et ne tient pas compte des anomalies moléculaires (NCCN). Elle était toutefois adéquate au moment de la réalisation de l'étude.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont adéquats. La définition d'inadmissibilité à une chimiothérapie d'induction intensive est appropriée et représentative de la pratique clinique.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Les sujets ont majoritairement reçu un diagnostic de LMA (88 %) et sont caucasiens (98 %). Plus de la moitié des patients de chaque groupe sont âgés de 75 ans ou plus et 72 % sont des hommes. Seuls 46 % des patients avaient un bon indice fonctionnel (ECOG de 0 ou 1) et 42 % avaient un risque cytogénétique défavorable. La population de l'étude ressemble à la population à traiter au Québec.
- On note toutefois certaines différences entre les populations des deux groupes de traitement. Les différences les plus marquées concernent le sexe, la proportion de sujets âgés de 75 ans ou plus, le délai de traitement des patients ayant un SMD, la proportion de sujets avec un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 et la répartition selon la classification de l'*European LeukemiaNet* (ELN) (LMA) ou l'*International Prognostic Scoring System* (IPSS) (SMD). Certaines de ces caractéristiques ont une valeur pronostique prouvée. On ne connaît pas l'impact réel de ces différences sur les résultats.
- Les caractéristiques initiales de la sous-population atteinte de LMA sont également assez bien détaillées. Elles sont semblables à celles de la population totale, sauf pour le risque cytogénétique (critère de stratification de l'étude), où un déséquilibre additionnel est observé entre les groupes.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent pour évaluer l'efficacité d'un traitement pour l'indication demandée.
- Le régime LDAC est un comparateur approprié pour les patients atteints de LMA, mais il est peu utilisé dans la pratique actuelle au Québec.
- La qualité de vie n'a pas été évaluée, ce qui est considéré comme une limite.

Les résultats montrent que l'association glasdégib/LDAC pourrait prolonger de 3,9 mois la survie globale des patients atteints d'une LMA ou d'un SMD, comparativement à la LDAC. Ce gain est jugé cliniquement significatif, mais modeste. Cependant, bien que l'association soit estimée efficace sur le plan de la survie,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

il persiste une incertitude quant à l'ampleur et à la portée de ce bénéfice clinique, en raison des limites méthodologiques énoncées précédemment. Un gain d'ampleur similaire semble être observé lorsqu'on évalue spécifiquement la sous-population atteinte de LMA. L'appréciation de ces résultats est très délicate puisqu'il s'agit d'une analyse non planifiée, donc exploratoire.

En ce qui concerne le taux de rémission complète, un des paramètres d'évaluation secondaire, une différence est observée en faveur de l'association glasdégib/LDAC. Aucun ajustement pour la multiplicité des analyses n'a été effectué; par conséquent, cette analyse est exploratoire. L'INESSS souligne le faible taux de rémission complète obtenu dans le groupe LDAC, ce qui soulève un questionnement sur la performance de ce groupe. Un bénéfice similaire semble être observé lorsqu'on évalue spécifiquement la sous-population atteinte de LMA. Outre le fait qu'il s'agit d'une analyse exploratoire, une proportion importante de sujets n'a pu subir cette première évaluation, 30,8 % dans le groupe glasdégib/LDAC comparativement à 42,1 % dans le groupe LDAC. Ainsi, un déséquilibre est observé entre les groupes à cet égard.

Quant à l'innocuité, des effets indésirables de tous grades, liés au traitement, sont survenus chez 81,0 % des patients traités par l'association glasdégib/LDAC comparativement à 58,5 % de ceux ayant reçu le régime LDAC. La proportion de sujets ayant subi un effet indésirable sérieux est de 32,1 % et 12,2 %, respectivement (EMA 2020). Les principaux, dont la fréquence est plus élevée pour l'association glasdégib/LDAC en comparaison de LDAC, sont notamment l'anémie (31,0 % contre 14,6 %), les nausées (28,6 % contre 2,4 %), la diminution de l'appétit (25,0 % contre 4,9 %), la thrombopénie (23,8 % contre 12,2 %), la fatigue (22,6 % contre 9,8 %) et la neutropénie fébrile (14,3 % contre 7,3 %). Plus de sujets ont eu des effets indésirables de grade 3 ou 4 dans le groupe glasdégib/LDAC (65,5 % contre 34,1 %) et davantage de patients de ce groupe ont cessé le traitement en raison d'effets indésirables y étant associés (10,7 % contre 7,3 %) (EMA). Cependant, une interruption temporaire du traitement ou une réduction de la dose permet de réduire la gravité et la fréquence de ces effets. De plus, la durée moyenne de traitement par l'association glasdégib/LDAC a été beaucoup plus longue que dans le groupe comparateur, ce qui pourrait expliquer un plus grand pourcentage d'effets indésirables dans ce groupe. Globalement, la toxicité additive du glasdégib est acceptable pour la population visée par l'indication, population généralement fragile. Aucune donnée de qualité de vie n'est disponible, ce qui est déploré dans ce contexte.

Une analyse *post hoc* de l'étude BRIGHT AML 1003, sur la récupération de l'hématopoïèse et l'indépendance transfusionnelle (Wang), a été appréciée. L'absence de barèmes établis pour le recours aux transfusions figure parmi les limites de cette analyse. Il en ressort notamment que la proportion de patients avec récupération de l'hématopoïèse pour deux visites consécutives ou plus, est plus élevée avec l'association glasdégib/LDAC en comparaison avec LDAC, pour toutes les lignées sanguines. De plus, l'indépendance aux transfusions, globules rouges ou plaquettes, a été atteinte par 30,7 % des sujets du groupe glasdégib/LDAC et 5,6 % des patients du groupe LDAC, avec un taux de transfusions ajusté selon l'exposition (nombre de transfusions reçues par nombre de jours de traitement), de 0,0696 et 0,1555, respectivement. Néanmoins, puisqu'il s'agit d'une analyse *post hoc*, l'INESSS ne peut conclure avec certitude que l'association glasdégib/LDAC conduit à une plus grande indépendance transfusionnelle pouvant mener à une amélioration de la qualité de vie.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Des données actualisées à quatre ans ont été considérées (Heuser). Les résultats sont superposables à ceux de la première analyse, avec un gain identique de survie globale en faveur du groupe glasdégib/LDAC, tant au sein de la population totale que dans le sous-groupe de patients atteints de LMA. Cependant, malgré le suivi prolongé, les mêmes incertitudes demeurent quant à la portée de ces résultats, en raison des limites méthodologiques énoncées précédemment. Aucun nouveau signal de toxicité n'a toutefois été observé.

Comparaison avec l'azacitidine

Aucune étude ne compare directement l'efficacité de l'association glasdégib/LDAC à celle de l'azacitidine pour les patients atteints de LMA non admissibles à une chimiothérapie d'induction intensive. L'azacitidine est un traitement fréquemment utilisé en clinique au Québec pour cette indication, en particulier chez les patients présentant des blastes entre 20 et 30 %. Par conséquent, une méta-analyse en réseau de Bucher (MAenR), non publiée, réalisée par le fabricant, a été appréciée. L'objectif de cette MAenR est de comparer l'efficacité de l'association glasdégib/LDAC à celle de l'azacitidine pour traiter les patients atteints de LMA de deux sous-groupes différents soit ceux présentant 30 % ou moins de blastes et ceux ayant plus de 30 % de blastes au diagnostic initial. Le paramètre d'évaluation retenu est la survie globale. L'innocuité n'a pas été évaluée dans cette comparaison indirecte.

Il a été établi lors des travaux, devant les résultats de l'étude BRIGHT AML 1003, que l'association glasdégib/LDAC ne serait pas utilisée pour remplacer l'azacitidine. Ainsi, pour l'INESSS, cette comparaison indirecte n'est pas utile. De plus, des limites importantes ont été relevées. Les résultats sont tirés d'analyses de sous-groupes, causant la perte des bénéfices associés à la répartition aléatoire, ce qui rend les conclusions très incertaines. La comparaison pour les patients avec des blastes de 30 % ou moins est de trop faible puissance pour en reconnaître les résultats. Quant à l'analyse qui concerne le groupe avec des blastes supérieurs à 30 %, elle n'est pas appropriée puisque l'azacitidine n'est pas remboursée et semble peu utilisée en pratique actuellement au Québec, pour traiter cette population. Par conséquent, pour l'ensemble de ces raisons, cette MAenR n'a pas été retenue.

Perspective du patient

L'INESSS a reçu un sondage distribué par la Société de leucémie et lymphome du Canada et mené auprès d'adultes atteints de LMA et de membres de leur famille. Au total, 18 personnes y ont participé, mais l'organisme a retenu les réponses de 15 d'entre eux. Tous habitent au Canada et un individu provient du Québec. L'âge des répondants est très variable. Plusieurs semblent avoir reçu une chimiothérapie d'induction/consolidation dite intensive. Aucun répondant n'a reçu Daurismo[MC].

Tous les patients ont indiqué que leur diagnostic avait entraîné de nombreuses perturbations de leur vie quotidienne et de leur vie professionnelle, notamment en raison des différentes manifestations de la maladie comme la fatigue, la perte d'appétit et de poids, la fièvre et les sueurs nocturnes, pour n'en nommer que quelques-unes. Lors des traitements, ils ont noté également des impacts importants dans de nombreuses sphères de leur vie. Sur le plan physique, ils ont présenté, entre autres, de la fatigue extrême, des infections, des vomissements et la perte de cheveux. Quant aux impacts psychologiques, l'anxiété et l'isolement social ont été davantage rapportés. Leur entourage a également été affecté par cette situation.

Les facteurs dont ils tiennent compte pour le choix d'un nouveau traitement sont, par ordre d'importance, la qualité de vie, l'impact possible sur la maladie et la recommandation de leur médecin. Des répondants

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

au sondage ont aussi souligné que l'âge ne devrait pas être le seul critère sur lequel les cliniciens se basent pour proposer ou non des traitements aux patients plus âgés.

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

Les cliniciens soulignent que la LMA est une maladie hétérogène et agressive. Pour les patients inadmissibles à une chimiothérapie d'induction intensive, le pronostic est généralement réservé. Les options de traitement disponibles sont très limitées et d'efficacité mitigée. La visée est alors palliative et l'objectif principal est d'obtenir un certain contrôle ou de ralentir la progression de la maladie. Par conséquent, ces patients présentent un grand besoin de santé. L'arrivée d'une option plus efficace représenterait une avancée dans le traitement de cette maladie.

La qualité de l'étude BRIGHT AML 1003 est plutôt décevante. Les nombreuses lacunes méthodologiques, le faible nombre de sujets recrutés et le choix du comparateur font qu'ils doutent de la robustesse des résultats et s'interrogent sur la place qu'occuperait ce traitement dans l'arsenal thérapeutique. Une étude à double insu, regroupant davantage de patients et dotée d'un meilleur plan statistique, aurait été possible. De surcroît, un des bras de l'étude BRIGHT AML 1019 (NCT03416179) (Cortes 2019), étude de phase III qui évaluait l'ajout du glasdégib à l'azacitidine chez des patients inadmissibles à une chimiothérapie d'induction intensive, a été cessé prématurément pour futilité, sur recommandation du comité indépendant de surveillance des données (Pfizer 2020). Ces faits ont suscité des incertitudes chez les cliniciens. Cependant, ils font remarquer que la toxicité de l'association glasdégib/LDAC est acceptable, mais ils déplorent tout de même qu'aucune donnée de qualité de vie n'ait été recueillie. D'autres associations médicamenteuses sont utilisées actuellement dans certains centres hospitaliers, suivant l'approbation des comités de convenance, depuis la publication de résultats prometteurs (DiNardo). Ces associations pourraient, à leur avis, combler l'important besoin de santé de cette clientèle.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du glasdégib n'est pas démontrée pour le traitement de la leucémie myéloïde aigüe (LMA), en association avec de la cytarabine à faible dose, chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement auparavant et qui sont âgés de 75 ans ou plus ou qui ne sont pas de bons candidats pour une chimiothérapie d'induction intensive.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Motifs de la position unanime

- Les données évaluées proviennent d'une étude de phase II, qui inclut un petit nombre de sujets et qui présente des limites méthodologiques significatives affectant la validité interne et rendant les résultats incertains.
- L'indication octroyée par Santé Canada concerne les patients atteints de LMA. Or, l'évaluation de l'efficacité de l'association glasdégib/cytarabine à faible dose dans ce sous-groupe de patients d'intérêt repose sur des données de nature exploratoire.
- En raison des incertitudes soulevées, la preuve est insuffisante pour démontrer les bénéfices cliniques de l'association glasdégib/cytarabine à faible dose pour le traitement des patients atteints de LMA et inadmissibles aux traitements d'induction intensifs.
- L'association glasdégib/cytarabine à faible dose est associée à une toxicité plus importante que celle de la cytarabine à faible dose, notamment en ce qui concerne les effets indésirables digestifs et hématologiques. Cependant, ceux-ci peuvent être pris en charge assez facilement.
- Aucune donnée de qualité de vie n'a été évaluée.
- Bien qu'un besoin de santé très important existe pour ces patients, les données analysées ne permettent pas de reconnaître que l'association glasdégib/cytarabine à faible dose satisfait à ce besoin, en raison de nombreuses incertitudes.
- Des données supplémentaires provenant d'une étude de phase III, de bonne qualité méthodologique, sont nécessaires pour corroborer son efficacité et son innocuité comparatives dans ce contexte clinique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et coll.** The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127(20):2391-405.
- **Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll.** Projected estimates of cancer in Canada in 2020. CMAJ 2020;192(9):E199-205.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2019. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2019. [En ligne. Page consultée le 5 septembre 2020] cancer.ca/Statistiques-cancer-Canada-2019-FR
- **Cortes JE, Dombret H, Merchant A, et coll.** Glasdegib plus intensive/nonintensive chemotherapy in untreated acute myeloid leukemia: BRIGHT AML 1019 phase III trial. Future Oncol 2019;15(31):3531-45.
- **Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, et coll.** Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. Leukemia 2019;33:379-89.
- **De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M.** Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. Blood Cancer J 2016;6(7):e441.
- **DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et coll.** Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2020;383:617-29.
- **European medicines agency.** EMA/CHMP/284008/2020 Assessment report – Daurismo. Amsterdam: 2020. Disponible à: 30 April 2020 EMA/CHMP/284008/2020 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
- **Food and drug administration.** FDA. Center for drug evaluation and research. NDA number: 210656. Clinical Review (s) 2018. Disponible à: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210656Orig1s000MedR.pdf
- **Heuser M, Ofran Y, Boissel N, et coll.** Acute myeloid leukaemia in adults patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020; 31(6):697-712.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Heuser M, Robak T, Montesinos O, et coll.** Glasdegib plus low-dose cytarabine in AML or MDS: BRIGHT AML 1003 final report and 4-year overall survival follow-up. Affiche et abrégé présentés au congrès virtuel annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2020; 29 mai au 2 juin.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Vidaza[MC] – Syndrome myélodysplasique. Québec. Qc : INESSS;2010. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/vidaza-874.html
- **Lancet JE.** Is the overall survival for older adults with AML finally improving? Best Pract Res Clin Haematol 2018;31(4):387-90.
- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN clinical practice guidelines in oncology, acute myeloid leukemia 2019. Version 3.2020 [En ligne. Page consultée le 4 août 2020] https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf
- **Norsworthy KJ, By K, Subramaniam S, et coll.** FDA approval summary: glasdegib for newly diagnosed acute myeloid leukemia. Clin Cancer Res 2019;25(20):6021-5.
- **Pfizer.** Pfizer pipeline. [En ligne. Page consultée le 25 septembre 2020] https://pfe-pfizercom-d8-prod.s3.amazonaws.com/product-pipeline/Pipeline_Update_28JUL2020.pdf
- **Shysh AC, Nguyen LT, Guo M, et coll.** The incidence of acute myeloid leukemia in Calgary, Alberta, Canada: a retrospective cohort study. BCM Public Health 2017;18(1):94.
- **Statistique Canada.** Tableau 13-10-0111-01 Nombre et taux de nouveaux cas de cancer primitif, selon le type de cancer, le groupe d'âge et le sexe. [En ligne. Page consultée le 30 juin 2020] https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1310011101
- **Wang ES, Heuser M, Montesinos P, et coll.** Glasdegib with LDAC in newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia (AML) unsuitable for intensive chemotherapy: effects on transfusions and marrow recovery vs LDAC alone. Affiches présentées au congrès de Society of Hematologic Oncology (SOHO), 2019; 11 au 14 septembre et au congrès de l'European Hematology Association (EHA), 2019; 13 au 16 juin.
- **Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, et coll.** Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. Blood 2020;135(24):2137-45.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

ENERZAIR[MC] BREEZHALER[MC]

Asthme grave

Avis transmis au ministre en novembre 2020

Marque de commerce : Enerzair Breezhaler
Dénomination commune : Indacatérol (acétate d')/glycopyrronium (bromure de)/mométasone (furoate de)
Fabricant : Novartis
Forme : Poudre pour inhalation avec applicateur
Teneur : 150 µg – 50 µg – 160 µg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Enerzair[MC] Breezhaler[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien de l'asthme grave, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement de l'asthme et d'autres maladies obstructives réversibles des voies respiratoires, chez les personnes :
  - dont le contrôle de la maladie est insuffisant malgré l'utilisation d'une association d'un agoniste β_2 à longue action et d'un corticostéroïde en inhalation pris à une dose moyenne ou élevée;
    et
  - ayant présenté au moins une exacerbation dans la dernière année. Par exacerbation, on entend une aggravation des symptômes d'asthme nécessitant des soins médicaux d'un médecin, une visite à l'urgence ou une hospitalisation et requérant l'usage d'un corticostéroïde oral.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Enerzair[MC] Breezhaler[MC] est une association à doses fixes pour inhalation orale uniquotidienne d'acétate d'indacatérol (IND), un agoniste β_2 à longue action (BALA), de bromure de glycopyrronium (GLY), un antimuscarinique à longue action (AMLA), et de furoate de mométasone (MF), un corticostéroïde inhalé (CSI). Cette trithérapie est indiquée « pour le traitement d'entretien de l'asthme chez l'adulte, quand l'asthme n'est pas bien maîtrisé malgré un traitement d'entretien associant un bêta2-agoniste à longue

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

durée d'action (BALA) et un corticostéroïde pour inhalation (CSI) pris en dose intermédiaire ou élevée, après la survenue d'au moins une crise d'asthme au cours des 12 mois précédents ». Aucun inhalateur combinant une triple association BALA/AMLA/CSI à doses fixes n'est actuellement inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien de l'asthme. Les trois composantes individuelles d'Enerzair[MC] Breezhaler[MC] figurent présentement dans la section régulière des listes des médicaments. Il s'agit de l'IND (Onbrez[MC] Breezhaler[MC]), du GLY (Seebri[MC] Breezhaler[MC]) et du MF (Asmanex[MC] Twisthaler[MC]). Trois autres AMLA sont inscrits sur les listes sans restriction : l'aclidinium (Turdoza[MC] Genuair[MC]), l'uméclidinium (Incruse[MC] Ellipta[MC]) et le tiotropium sous forme de capsule pour inhalation (Spiriva[MC] HandiHaler[MC]) ou de solution pour inhalation (Spiriva[MC] Respimat[MC]). À noter que seule la solution pour inhalation de tiotropium (Spiriva[MC] Respimat[MC]) possède une indication de Santé Canada dans le traitement de l'asthme, les autres étant approuvés pour le traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Les associations BALA/CSI inscrites sur les listes des médicaments à certaines conditions sont : salmétérol/propionate de fluticasone (Advair[MC] et versions génériques), vilantérol/fluticasone (Breo[MC] Ellipta[MC]), formotérol/budésonide (Symbicort[MC]), et formotérol/furoate de mométasone (Zenhale[MC]). La bithérapie IND/MF (Atectura[MC] Breezhaler[MC]) en inhalation orale fait l'objet d'une recommandation dans les présents travaux. Il s'agit de la première évaluation d'Enerzair[MC] Breezhaler[MC] par l'INESSS pour cette condition.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Besoin de santé

Plusieurs associations à doses fixes de BALA/CSI, sous forme de dispositifs d'administration différents, sont remboursées sous certaines conditions chez les personnes asthmatiques. Cependant, une proportion non négligeable de patients ne parvient pas à obtenir une maîtrise adéquate de leurs symptômes malgré l'utilisation d'une association BALA/CSI à dose moyenne ou élevée. L'ajout d'un AMLA tel que le tiotropium en solution inhalée peut alors s'avérer nécessaire et est d'ailleurs recommandé par les lignes directrices comme traitement de contrôle chez les patients atteints d'asthme grave et persistant (GINA 2020, SCT 2017). Les AMLA étant tous inscrits dans la section régulière des listes, en pratique, la préférence d'un AMLA par rapport à un autre est davantage guidée par le choix du dispositif d'administration le plus adapté aux besoins du patient. Actuellement, différents inhalateurs sont inscrits sur les listes des médicaments, en monothérapie ou en bithérapie à doses fixes, et ces derniers peuvent être associés pour former une trithérapie pour cette condition. Une option supplémentaire qui offrirait une meilleure maîtrise des symptômes, une amélioration de la fonction pulmonaire et de la qualité de vie, une diminution des exacerbations tout en étant bien toléré et dont la posologie et le mode d'administration permettraient d'optimiser l'observance, est toujours recherchée.

Seuil de pertinence clinique des mesures d'évaluation

Des seuils de pertinence clinique ont été établis ou proposés par les experts pour certaines mesures d'évaluation dans le traitement de l'asthme. Ceux-ci sont :

- Pour le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) minimal, une augmentation de 100 ml entre l'effet du médicament à l'étude et le placebo est nécessaire pour conclure à une différence cliniquement significative. Cette différence provient d'un consensus entre experts et elle ne fait pas l'objet d'une publication. Selon les experts, elle peut être extrapolée à la comparaison entre une trithérapie et une bithérapie. Son appréciation doit être faite au regard du VEMS de base et en ajout aux critères de maîtrise de l'asthme.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Pour le questionnaire qui évalue le contrôle de l'asthme (*Asthma Control Questionnaire, ACQ-7),* une diminution de 0,5 point ou plus est considérée comme étant cliniquement significative (GINA 2020). Toutefois, cette différence est presque impossible à atteindre lorsque les groupes comparés reçoivent déjà un CSI, puisque c'est l'effet anti-inflammatoire de ce dernier qui améliore le plus le résultat à l'ACQ-7 (Bateman 2015). Un bronchodilatateur influence moins ce paramètre.
- La différence entre les pourcentages de répondants au score ACQ-7 permet entre autres d'apprécier différemment le contrôle de l'asthme entre les groupes lorsque la différence entre ceux-ci n'atteint pas le seuil de pertinence clinique au questionnaire ACQ-7. Toutefois, il n'existe pas de seuil de signification clinique permettant de statuer sur un pourcentage clairement défini.
- Pour le questionnaire évaluant la qualité de vie *(Asthma Quality of Life Questionnaire,* AQLQ*),* une augmentation de 0,5 point ou plus est jugée cliniquement significative (Juniper 1994). Toutefois, cette différence est presque impossible à atteindre lorsqu'au moins un des groupes reçoit déjà un CSI.
- La fréquence des exacerbations est un paramètre d'évaluation important, l'exacerbation étant un signe d'asthme mal contrôlé. Selon les experts, c'est un élément clinique essentiel à considérer en cas d'augmentation de doses ou de changement de traitement. Toutefois, il n'y a pas de seuil de pertinence clinique établi. La durée minimale d'une étude devrait être d'un an afin d'inclure toutes les exacerbations saisonnières. Cependant, une durée de 12 semaines pourrait être considérée si une différence est observée. Dans le cas contraire, il est possible que la courte durée n'ait pas permis de prendre en compte les variations saisonnières pouvant provoquer des exacerbations.

Analyse des données

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique de l'association IND/GLY/MF, les essais IRIDIUM (Kertsjens 2020) et ARGON (Gessner 2020) ont été considérés.

L'essai IRIDIUM est une étude de supériorité, multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à double insu. D'une durée de 52 semaines, elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association à doses fixes IND/GLY/MF à celles de l'association IND/MF, toutes deux administrées une fois par jour au moyen de l'inhalateur Breezhaler[MC]. L'essai inclut un groupe de référence recevant l'association salmétérol/fluticasone (SAL/FLU) à raison d'une inhalation deux fois par jour au moyen du dispositif Diskus[MC]. Cette étude regroupe 3 092 personnes âgées de 18 à 75 ans, atteintes d'asthme non contrôlé en dépit d'un traitement d'au moins trois mois par une association BALA/CSI à dose moyenne ou élevée. Un diagnostic d'asthme devait être documenté depuis au moins un an avant l'inclusion à l'étude. Les patients devaient avoir présenté au moins une exacerbation d'asthme au cours de l'année précédente, définie par une aggravation des symptômes qui nécessite une visite à l'urgence, une hospitalisation, la prise d'un corticostéroïde oral et des soins médicaux. Un VEMS inférieur à 80 % de la valeur prédite et augmenté d'au moins 12 % et de 200 ml suivant l'administration de salbutamol ou d'albutérol était requis pour être admissible. Les participants devaient être symptomatiques, définis par un score au ACQ-7 d'au moins 1,5 point.

Durant les deux semaines précédant leur inclusion dans l'étude, tous les sujets ont reçu en mode ouvert une association BALA/CSI à dose moyenne. Ils ont ensuite été répartis, pour recevoir les traitements selon les schémas posologiques suivants :

- l'association IND/GLY/MF à la dose moyenne de 150 µg – 50 µg – 80 µg;
- l'association IND/GLY/MF à la dose élevée de 150 µg – 50 µg – 160 µg;

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- l'association IND/MF à la dose moyenne de 150 µg – 160 µg;
- l'association IND/MF à la dose élevée de 150 µg – 320 µg;
- l'association SAL/FLU à la dose élevée de 50 µg – 500 µg.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation du VEMS minimal après 26 semaines, par rapport à la valeur initiale, de l'association IND/GLY/MF comparativement à l'association IND/MF. Le paramètre d'évaluation secondaire clé est la variation du score ACQ-7 de l'association IND/GLY/MF et la combinaison IND/MF après 26 semaines, par rapport à sa valeur de base. Une analyse de supériorité est effectuée pour ces deux paramètres. Le critère de supériorité est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) est supérieure à zéro pour la différence entre les traitements. Par ailleurs, une comparaison descriptive est réalisée entre le groupe de patients ayant reçu la trithérapie IND/GLY/MF et celui des patients recevant la combinaison SAL/FLU. Les principales comparaisons effectuées sont les suivantes : la dose moyenne de IND/GLY/MF avec celle de IND/MF et la dose élevée de IND/GLY/MF avec celle de IND/MF. Seuls les résultats relatifs à la dose élevée de la trithérapie IND/GLY/MF sont d'intérêt puisque c'est celle qui a été approuvée par Santé Canada. Les principaux résultats, selon l'analyse sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats de l'étude IRIDIUM (Kerstjens 2020)

Paramètre d'évaluation (résultat)	**IND/GLY/MF 150 µg – 50 µg – 160 µg ID (n = 619)**	**IND/MF 150 µg – 320 µg ID (n = 618)**	**SAL/FLU[g] 50 µg –500 µg BID (n = 618)**
Variation du VEMS[a,b] (ml)	320	255	201
Différence[c] (IC95 %), valeur p			
IND/GLY/MF c. IND/MF	65 (31 à 99), p < 0,001		
IND/GLY/MF c. SAL/FLU	119 (85 à 154), p < 0,001		
Variation à l'ACQ-7[b,d] (points)	-0,975	-0,989	-0,889
Différence[c] (IC95 %), valeur p			
IND/GLY/MF c .IND-MF	0,014 (-0,066 à 0,094), p = 0,73		
IND/GLY/MF c. SAL-FLU	-0,086 (-0,165 à -0,006), p = 0,034		
Proportion à l'ACQ-7[b,e] ≥ 0,5 point	71,2 %	74,2 %	67,4 %
RC (IC95 %), valeur p			
IND/GLY/MF c. IND-MF	0,92 (0,70 à 1,20), p = 0,54		
IND/GLY/MF c. SAL-FLU	1,21 (0,93 à 1,57), p = 0,15		
Fréquence annuelle des exacerbations graves[f,g]	0,26	0,33	0,45
RR (IC95 %), valeur p			
IND/GLY/MF c. IND-MF	0,78 (0,61 à 1,00), p = 0,05		
IND/GLY/MF c. SAL-FLU	0,58 (0,45 à 0,73), p < 0,001		

BID : Deux fois par jour; c. : Contre; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; ID : Une fois par jour; IND/GLY/MF : Indacatérol/glycopyrronium/mométasone (furoate de); IND/MF : Indacatérol/mométasone (furoate de); SAL/FLU : Salmétérol/fluticasone; RC: Rapport de cote (*odds ratio*); RR : Rapport des taux d'incidence *(rate ratio).*

a Volume expiratoire maximal en une seconde. Ce paramètre est mesuré en période de creux à 26 semaines.

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

c Différence de la moyenne des moindres carrés.

d Questionnaire qui évalue la maîtrise des symptômes selon 7 éléments, soit 5 items reliés aux symptômes, l'usage d'un bronchodilatateur de secours, et le VEMS prébronchodilatateur (*Asthma Control Questionnaire, ACQ-7).* Le score peut varier de 0 à 6, celui-ci diminue avec l'amélioration des symptômes. Une diminution de 0,5 point ou plus est jugée cliniquement significative. Ce paramètre est mesuré à 26 semaines

e Proportion de patients dont les résultats atteignent le seuil de pertinence clinique à l'ACQ-7. Ce paramètre est mesuré à 26 semaines.

f Mesurée à 52 semaines; l'exacerbation grave est définie par une aggravation des symptômes d'asthme nécessitant des corticostéroïdes systémiques pendant au moins 3 jours consécutifs et le besoin d'une visite à l'urgence ou une hospitalisation ou décès dû à l'asthme.

g Paramètre d'évaluation exploratoire en raison de l'analyse hiérarchique.

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

- Il s'agit d'une étude de bonne qualité méthodologie : le nombre de sujets et la durée de l'étude sont suffisants, la répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté.
- Les caractéristiques de base des patients sont comparables entre les groupes.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont appropriés. Les patients sont âgés en moyenne de 52 ans avec un diagnostic d'asthme établi depuis environ 18 ans. À leur inclusion, ils étaient symptomatiques, avec un asthme insuffisamment contrôlé, défini par un score de base au ACQ-7 d'environ 2,5 points. Une valeur de VEMS moyen de base à 55 % de la valeur prédictive est pertinente puisque c'est celle qui est couramment utilisée dans les études portant sur l'asthme grave.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- La majorité des participants inclus (62 %) recevait une association BALA/CSI à dose moyenne (étape 4 du GINA) comparativement à 37 % de sujets qui prenaient des doses élevées (étape 5 du GINA). En pratique clinique, selon les experts, la majorité des patients recevraient des BALA/CSI à doses élevées avant de passer à l'association IND/GLY/MF. De fait, l'ajout du tiotropium est réservé aux patients atteints d'asthme grave et traités par des doses élevées de BALA/CSI qui ne peuvent être davantage augmentées en raison des effets indésirables potentiels. Mis à part ce fait, la population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec pour cette condition.
- Le choix de l'association IND/MF comme comparateur actif est adéquat. L'avantage est que cela permet d'isoler la composante anticholinergique (GLY) afin de mieux évaluer son effet dans la trithérapie IND/GLY/MF. De plus, une comparaison directe descriptive avec un groupe de référence traité avec SAL/FLU, une association BALA/CSI dont l'usage est répandu en pratique clinique, est d'intérêt.
- La dose de CSI dans la trithérapie IND/GLY/MF diffère de celle de la bithérapie IND/MF. Cependant, cette différence est acceptable puisqu'une équivalence de ces doses a été établie dans une étude *in vitro* d'interaction des composantes. Celle-ci a permis d'ajuster la dose élevée de 320 mg de MF contenu dans l'inhalateur d'IND/MF à celle de 160 mg dans celui de l'association IND/GLY/MF pour obtenir une correspondance des doses élevées de CSI entre les deux traitements.
- Les paramètres d'évaluation principal et secondaires (VEMS et ACQ-7) sont d'intérêts puisqu'il s'agit d'outils reconnus et validés dans l'asthme.
- La fréquence des exacerbations est un paramètre clinique important chez les patients asthmatiques qui sont traités par une trithérapie BALA/AMLA/CSI. Une diminution du taux d'exacerbation est attendue lorsque le médicament est efficace. Dans l'étude, environ 80 % des sujets avaient présenté au moins une exacerbation de l'asthme au cours des 12 mois précédant leur inclusion, ce qui permet de bien d'apprécier l'effet de la trithérapie sur ce paramètre.

Les résultats à 26 semaines démontrent que l'association IND/GLY/MF est statiquement supérieure à la combinaison IND/MF pour améliorer la fonction respiratoire, avec une différence de VEMS minimal de 65 ml. Cette amélioration est jugée d'ampleur modeste. Bien qu'elle n'atteigne pas le seuil de signification clinique prédéfini de 100 ml nécessaire pour conclure à une différence clinique significative, elle reflète, selon les experts, l'effet bénéfique de l'ajout d'un bronchodilatateur (AMLA) à un autre bronchodilatateur (BALA) combiné avec un CSI. Par conséquent, on ne pourrait s'attendre à une augmentation plus importante, considérant qu'il est plus difficile d'obtenir une différence significative du VEMS au fur et à mesure que l'on intensifie le traitement. Ce résultat est également apprécié au regard du VEMS de base et en ajout aux critères de maîtrise de l'asthme.

En ce qui concerne le contrôle de l'asthme évalué au moyen du ACQ-7, on note une certaine amélioration par rapport aux valeurs de base dans chaque groupe; aucune différence statistiquement ni cliniquement significative n'est cependant observée entre le groupe recevant la trithérapie IND/GLY/MF et celui ayant reçu l'association IND/MF. Toutefois, cela est attendu par les experts, car il est démontré que la différence minimale cliniquement significative de 0,5 est pratiquement impossible à atteindre lorsqu'au moins un des groupes reçoit des corticostéroïdes inhalés (Bateman 2015). Le pourcentage de répondants au score ACQ-7 est par ailleurs également similaire dans les deux groupes.

Puisque la différence de traitement pour le critère d'évaluation secondaire clé n'est pas statistiquement significative, les analyses du taux d'exacerbation sont considérées comme étant descriptives. Les résultats

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

sur ce paramètre suggèrent que la trithérapie IND/GLY/MF est plus efficace que la bithérapie IND/MF pour diminuer la fréquence des exacerbations. Elle réduit notamment la fréquence annuelle des exacerbations graves de 22 %. Les deux associations sont toutefois comparables quant à la diminution des exacerbations modérées à graves (Rapport des taux d'incidence [RR] : 0,85 [IC95 % 0,68 à 1,04]; p = 0,12).

Bien que l'étude n'ait pas été conçue pour tester une supériorité entre les doses élevées de IND/GLY/MF et celles de la combinaison SAL/FLU, les résultats démontrent que la trithérapie est plus efficace que la bithérapie pour améliorer la fonction pulmonaire, avec une différence de VEMS minimal de 119 ml. Cette différence est cliniquement significative, selon les experts et les seuils établis plus haut. Lorsque comparée à l'association SAL/FLU, la trithérapie IND/GLY/MF réduit de 42 % la fréquence annuelle des exacerbations graves, alors que pour les exacerbations modérées à graves, cette diminution est de 36 % (RR [IC95 %] : 0,64 [0,52 à 0,78]; p < 0,001). Cette comparaison est cependant de nature exploratoire.

En ce qui concerne l'innocuité, la fréquence des effets indésirables était comparable entre les groupes de traitement. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés de l'association IND/GLY/MF sont les céphalées, la toux, la dysphonie et les infections urinaires. Il y a eu sept cas de décès rapportés, dont quatre dans le groupe de patients ayant reçu la combinaison IND/MF et deux dans le groupe traité par la trithérapie IND/GLY/MF. Les événements cardiovasculaires étaient la principale cause dans les deux groupes. Ces décès n'étaient cependant pas attribuables au traitement. Globalement, le profil d'innocuité de ces associations médicamenteuses est celui généralement attendu de chacune de leurs composantes.

L'étude ARGON est un essai de non-infériorité, à répartition aléatoire et à insu partiel d'une durée de 24 semaines. Cette étude vise à comparer l'association à doses fixes IND/GLY/MF (deux doses différentes) à la combinaison SAL/FLU en ajout au tiotropium (TIO), sur l'amélioration de la qualité de vie mesurée par le score AQLQ. Le traitement attribué (IND/GLY/MF contre SAL/FLU/TIO) n'est pas à l'insu des participants, ni des investigateurs. L'insu est dit partiel, car les doses de la trithérapie IND/GLY/MF sont masquées. Cet essai regroupe 1 426 patients âgés de 18 ans ou plus, atteints d'asthme non contrôlé. Un diagnostic d'asthme devait être documenté depuis au moins six mois précédant le début de l'étude. Les participants devaient recevoir une association BALA/CSI à dose moyenne ou élevée depuis au moins un mois. Ils devaient avoir présenté, dans la dernière année, au moins une exacerbation grave de l'asthme ayant nécessité les soins d'un médecin ou une visite à l'urgence. Une valeur de VEMS inférieure à 85 % de la valeur prédite et augmentée d'au moins 12 % et de 200 ml suivant l'administration d'un bronchodilatateur était également requise. Les patients devaient être symptomatiques, définis par un score à l'ACQ-7 d'au moins 1,5 point. Parmi les critères d'exclusion d'intérêt figurent un diagnostic de MPOC ou un antécédent d'histoire tabagique de plus de 20 paquets par année. Les sujets ont été répartis pour recevoir les traitements selon les schémas posologiques suivants :

- l'association IND/GLY/MF à la dose de 150 µg – 50 µg – 80 µg, une fois par jour par un dispositif Breezhaler[MC];
- l'association IND/GLY/MF à la dose de 150 µg – 50 µg – 160 µg, une fois par jour par un dispositif Breezhaler[MC];
- l'association SAL/FLU à la dose de 50 µg – 500 µg deux fois par jour par un inhalateur Diskus[MC] en ajout au TIO 5 µg une fois par jour par le dispositif Respimat[MC].

Le paramètre d'évaluation principal est la variation du score de qualité de vie mesurée au moyen du AQLQ de l'association IND/GLY/MF à dose moyenne ou élevée, par rapport à la combinaison SAL/FLU, à dose

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

élevée, en concomitance avec le TIO, à 24 semaines. La marge de non-infériorité pour ce paramètre est de -0,25 point de réduction. Il est convenu que le critère de non-infériorité est atteint si la valeur p unilatérale ajustée par la multiplicité des tests est inférieure à 0,025. Seuls les résultats relatifs à la dose élevée de la trithérapie IND/GLY/MF sont retenus puisque c'est celle qui a obtenu l'approbation de Santé Canada. Les principaux résultats obtenus, selon la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Principaux résultats de l'étude Argon (Gessner 2020)

Paramètre d'évaluation (résultat à 24 semaines)	**IND/GLY/MF (150 µg – 50 µg – 320 µg) ID (n = 476)**	**SAL/FLU BID+ TIO ID (50 µg – 500 µg + 5 µg) (n = 475)**	**Différence[a] ou RC[b] ou RR[c] (IC95 %) et valeur p**
Variation du score total AQLQ[d,e](point)	0,827	0,753	0,073 (-0,027)[f] p < 0,001[g]
Proportion à l'AQLQ ≥ 0,5 point[h]	73,3 %	67,8 %	1,33 (1,03 à 1,70)[b] p = 0,013
Variation à l'ACQ-7[i] (point)	-1,172	-1,048	-0,124 (-0,216 à -0,032)[a] p = 0,004
Variation au VEMS[j,k] (ml)	334	238	96 (46 à 146)[a] p < 0,001
Fréquence des exacerbations graves[k,l]	0,36	0,32	1,14 (0,79 à 1,64)[c] p = 0,494

BID : Deux fois par jour; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; ID : Une fois par jour; IND/GLY/MF : Indacatérol/glycopyrronium/mométasone; SAL/FLU : Salmétérol/fluticasone; TIO : Tiotropium.

a Différence de la moyenne des moindres carrés.
b Rapport de cotes (*odds ratio*).
c Rapport des taux d'incidence *(rate ratio).*
d *Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)* qui mesure la qualité de vie liée à la détérioration fonctionnelle de l'asthme dans 4 domaines sur une échelle de 0 à 32 points. Une augmentation des points indique une amélioration de la qualité de vie. Une augmentation de 0,5 point ou plus est jugée cliniquement significative.
e Variation par rapport aux valeurs de base de la moyenne des moindres carrés.
f Borne inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % (IC97,5 %). La marge de non-infériorité préspécifiée au protocole est de -0,25 point.
g Valeur p de la non-infériorité au seuil unilatéral pour les comparaisons IND/GLY/MF vs SAL/FLU + TIO, la non-infériorité est satisfaite si la valeur p unilatérale ajustée par la multiplicité est inférieure à 0,025.
h Proportion de patients dont les résultats atteignent le seuil de pertinence clinique à l'AQLQ ≥ 0,5 point.
i Questionnaire qui évalue la maîtrise des symptômes selon 7 éléments (5 items reliés aux symptômes, l'usage d'un bronchodilatateur de secours, et le VEMS prébronchodilatateur) (*Asthma Control Questionnaire,* ACQ*).* Le score peut varier de 0 à 6, celui-ci diminue avec l'amélioration des symptômes. Une diminution de 0,5 point ou plus est jugée cliniquement significative.
j Volume expiratoire maximal en une seconde, mesuré en période de creux.
k Paramètre d'évaluation exploratoire.
l L'exacerbation grave est définie par une aggravation des symptômes d'asthme nécessitant des corticostéroïdes systémiques pendant au moins 3 jours consécutifs et le besoin d'une visite à l'urgence ou bien une hospitalisation ou un décès dû à l'asthme.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. La durée de l'étude de 24 semaines est adéquate.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Le fait que le choix du traitement était connu des patients et des investigateurs est acceptable; toutefois, il aurait été souhaitable de préserver l'insu, d'autant plus que le paramètre principal d'évaluation, l'AQLQ, est un paramètre subjectif basé sur un questionnaire sur la qualité de vie.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont appropriés. Les caractéristiques de base des patients sont équilibrées entre les deux groupes. Les patients sont âgés en moyenne de 52,5 ans et le diagnostic d'asthme a été établi en moyenne 20 ans auparavant. À leur inclusion dans l'étude, les patients étaient symptomatiques et présentaient un asthme non contrôlé, défini par un score de base au ACQ-7 d'environ 3 points. La majorité des patients (79,7 %) ont présenté une exacerbation d'asthme au cours des 12 mois précédant l'étude.
- La moitié des sujets (50 %) étaient traités par une association BALA/CSI à forte dose comparativement à 40 % qui en recevaient une à dose moyenne, à l'inclusion dans l'étude. Les patients sont représentatifs de la population qui serait traitée au Québec par IND/GLY/MF, c'est-à-dire des patients atteints d'asthme non contrôlé malgré la prise d'une combinaison BALA/CSI à dose élevée (correspondant à l'étape 5 de traitement du GINA).
- Le choix du comparateur actif est adéquat puisque les lignes directrices recommandent l'ajout du TIO chez des patients atteints d'asthme non contrôlé par des doses moyennes ou élevées de BALA/CSI. En effet, le TIO est actuellement le seul AMLA qui a été démontré efficace pour améliorer la fonction respiratoire et pour réduire la fréquence des exacerbations (Kerstjens 2012). Par ailleurs, l'association SAL/FLU est un BALA/CSI utilisé en pratique clinique dans l'asthme.
- La marge de non-infériorité, établie à 0,25 point de réduction au score AQLQ, est adéquate; ce seuil représente en fait la moitié de la valeur de la différence minimale cliniquement significative du score de qualité de vie.
- Le choix du AQLQ pour apprécier la qualité de vie comme paramètre d'évaluation principal n'est pas optimal, puisqu'il est démontré qu'il est pratiquement impossible d'atteindre la différence minimale cliniquement importante avec ce paramètre. Selon les experts, le critère de non-infériorité ne pouvait qu'être satisfait considérant ce choix. . Par ailleurs, ils mentionnent que les paramètres d'évaluation d'intérêt à considérer devraient être le VEMS afin de mesurer la fonction pulmonaire ainsi que le taux d'exacerbation pour apprécier l'efficacité du traitement sur les symptômes d'asthme.
- Les doses élevées de BALA ou de CSI entre l'association IND/GLY/MF et celle de ses comparateurs sont adéquates.
- Les paramètres d'évaluation secondaires, notamment l'ACQ-7 et le VEMS, sont pertinents puisque ce sont des outils validés et reconnus en asthme.

Les résultats démontrent qu'à 24 semaines, l'association IND/GLY/MF est non inférieure à la combinaison SAL/FLU + TIO, pour améliorer la qualité de vie mesurée par le score AQLQ. Une proportion plus importante de répondants ayant atteint le seuil de pertinence clinique de 0,5 point au score AQLQ est observée dans le groupe de patients recevant la trithérapie IND/GLY/MF, comparativement à celui traité par l'association SAL/FLU + TIO.

L'amélioration de la variation du score ACQ-7 est en faveur de la trithérapie IND/GLY/MF comparativement à l'association SAL/FLU + TIO, avec une différence de -0,124 (p = 0,004). Globalement, l'association IND/GLY/MF procure également une amélioration de la fonction pulmonaire comparativement à la combinaison SAL/FLU + TIO, avec une différence du VEMS minimal de 96 ml entre les deux traitements. Selon les experts, bien que cette différence ne l'atteigne pas, elle se rapproche du

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

seuil de signification clinique de 100 ml et présente par conséquent un intérêt certain en clinique. Les deux associations sont d'efficacité similaire quant à la réduction du taux d'exacerbation; toutefois, l'évaluation de ce paramètre étant exploratoire, le résultat doit être interprété avec prudence.

Le profil d'effets indésirables est similaire entre les deux groupes de traitement. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés après les exacerbations de l'asthme sont les nasopharyngites, les bronchites, les pharyngites et les céphalées. La pneumonie est l'effet indésirable grave le plus fréquent dans le groupe de patients traités par l'association IND/GLY/MF (5 cas), comparativement à aucun cas dans celui recevant la combinaison SAL/FLU + TIO. Globalement, le profil d'innocuité de ces associations médicamenteuses correspond au profil reconnu de chacune de leurs composantes.

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

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

Les lignes directrices canadiennes et mondiales recommandent l'ajout d'un AMLA, notamment le TIO en solution inhalée, chez des patients des étapes 4 et 5 du GINA, soit ceux atteints d'asthme mal contrôlé malgré des doses moyennes ou élevées de BALA/CSI. Or actuellement, ces patients reçoivent la combinaison BALA/CSI + AMLA dans deux inhalateurs séparés. La disponibilité d'une triple association BALA/AMLA/CSI en un seul dispositif pour une administration uniquotidienne permet de simplifier la prise. Cela pourrait contribuer à une meilleure adhésion au traitement afin de prévenir les exacerbations et d'obtenir une meilleure prise en charge des symptômes. La principale contrainte possible du Breezhaler[MC] est liée au besoin d'insérer manuellement une capsule à l'intérieur du dispositif avant l'inhalation. Cette manipulation pourrait être difficile pour certains patients, notamment ceux ayant des problèmes de dextérité.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'association indacatérol/ glycopyrronium/mométasone (IND/GLY/MF) est démontrée pour le traitement d'entretien de l'asthme grave.

Motifs de la position unanime

- L'association IND/GLY/MF à dose élevée est plus efficace que la combinaison indacatérol/mométasone à dose correspondante, pour améliorer la fonction pulmonaire. L'ampleur de cet effet est jugée modeste. Les deux associations sont d'efficacité comparable sur le contrôle des symptômes de l'asthme.
- La trithérapie IND/GLY/MF diminue la fréquence des exacerbations graves comparativement à l'association indacatérol/mométasone.
- Le profil d'innocuité est comparable entre les deux traitements. Les effets secondaires les plus fréquemment mentionnés sont les céphalées, la toux, la dysphonie et les infections urinaires.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- L'association IND/GLY/MF est non inférieure à la combinaison salmétérol/fluticasone en ajout au tiotropium, pour améliorer la qualité de vie. Elle améliore significativement les symptômes de maîtrise de l'asthme ainsi que la fonction pulmonaire. Ces deux associations sont semblables quant à la réduction du taux d'exacerbation.
- Actuellement, différents inhalateurs sont inscrits sur les listes des médicaments, en monothérapie ou en bithérapie à doses fixes, et peuvent être associés pour former une trithérapie pour cette condition. Par conséquent, l'association à doses fixes IND/GLY/MF ne comble pas un besoin de santé. Elle constitue une option supplémentaire de trithérapie dont le principal avantage réside dans son administration uniquotidienne en un seul inhalateur, ce qui facilite l'adhésion au traitement.

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

Le prix de vente garanti d'un dispositif d'inhalation contenant 30 doses de l'association IND/GLY/MF, à la teneur de 150 µg – 50 µg – 160 µg, est de 103 $. Son coût de traitement annuel, à raison d'une inhalation quotidienne, est de 1 234 $. Il est inférieur à celui des autres trithérapies, soit les associations BALA/CSI à dose élevée de CSI (865 à 1 950 $) en combinaison avec un AMLA (600 à 637 $).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'association IND/GLY/MF comparativement aux autres associations BALA/CSI à dose élevée en combinaison avec un AMLA pour le traitement d'entretien de l'asthme. Cette analyse s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité provenant des études IRRIDIUM et ARGON, lesquelles avantageraient, selon le fabricant, l'association IND/GLY/MF, notamment au regard du taux d'exacerbations.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, au regard des données cliniques de l'étude ARGON, il reconnaît plutôt que l'efficacité et l'innocuité de l'association IND/GLY/MF sont similaires à celles de l'association SAL/FLU en combinaison avec le tiotropium. Par ailleurs, l'INESSS reconnaît l'équivalence des BALA/CSI à dose équipotente (Breo 2016) et, selon les experts consultés, elle serait préservée malgré l'ajout d'un AMLA. Ainsi, un devis de minimisation des coûts, en comparaison des associations de BALA/CSI à dose élevée de CSI en combinaison avec un AMLA, est retenu par l'INESSS.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant l'association indacatérol/glycopyrronium/furoate de mométasone aux autres associations BALA/CSI à dose élevée en combinaison avec un AMLA, pour le traitement d'entretien de l'asthme (INESSS)

Régime	Coût de traitement annuel[a]	Parts de marché[b]
Indacatérol/glycopyrronium/furoate de mométasone	1 425 $	s. o.
ASSOCIATIONS BALA/CSI + AMLA (À DOSE ÉLEVÉE DE CSI)		
Coût moyen pondéré[c]	2 332 $	
Salmétérol/propionate de fluticasone[d] + AMLA	1 807 $	33 %
Formotérol/budésonide + AMLA	2 963 $	11 %
Formotérol/furoate de mométasone + AMLA	2 113 $	31 %
Vilantérol/furoate de fluticasone + AMLA	2 380 $	25 %

AMLA : Antimuscarinique à longue action; BALA : Agoniste β_2 à longue action; CSI : Corticostéroïde inhalé; s. o. : Sans objet.

a Il inclut le coût d'acquisition des médicaments, le coût moyen en services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Parts obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période s'échelonnant du 1er août 2019 au 31 juillet 2020.

c Le coût de traitement annuel inclut celui du BALA/CSI, auquel s'ajoute celui d'un AMLA. Ce dernier est estimé en moyenne à 774 $ et calculé en pondérant l'utilisation des différents inhalateurs comprenant le tiotropium, l'aclidinium, le glycopyrronium et l'uméclidinium.

d Regroupe les produits contenant la version originale et ses versions génériques. Le cas échéant, la méthode du prix le plus bas (PPB) s'applique.

Ainsi, selon l'analyse effectuée par l'INESSS, le coût de traitement annuel de l'association IND/GLY/MF est inférieur au coût moyen pondéré de ses comparateurs, soit les associations BALA/CSI à dose élevée en combinaison avec un AMLA.

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'association IND/GLY/MF pour le traitement d'entretien de l'asthme. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Approche employée	Mixte	Statistiques de facturation
Proportion des unités qui correspondent à une utilisation pour le traitement de l'asthme	[redacted] à [redacted] %, selon le BALA/CSI et l'intensité de la dose de CSI	s. o.
Proportion de patients dont l'asthme n'est pas contrôlé malgré l'utilisation d'une association BALA/CSI	[redacted] %	s. o.
Proportion de patients dont l'asthme n'est pas contrôlé malgré l'utilisation d'une association BALA/CSI et l'usage concomitant d'un AMLA	[redacted] %	s. o.
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans), leur asthme n'étant pas contrôlé malgré l'utilisation de : BALA/CSI[a] BALA/CSI + AMLA[a]	 [redacted], [redacted] et [redacted] [redacted], [redacted] et [redacted]	s. o.
Nombre d'ordonnances incidentes standardisées (sur 3 ans), pour les patients : Nouvellement traités par un BALA/CSI + AMLA (naïfs)[a] Qui changent de BALA/CSI + AMLA (transferts)[a]	s. o.	 9 545, 10 096 et 10 651[b] 16 521, 17 576 et 18 546[b]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du médicament (sur 3 ans)	BALA/CSI : [redacted], [redacted] et [redacted] % BALA/CSI + AMLA : [redacted], [redacted] et [redacted] %	Naïfs : 5, 10 et 15 % Transferts : 20, 30 et 40 %
Provenance de ses parts de marché	BALA/CSI + AMLA	BALA/CSI + AMLA
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût de traitement, pour une dose élevée de CSI[c] Indacatérol/glycopyrronium/furoate de mométasone Salmétérol/propionate de fluticasone Diskus[MC] Salmétérol/propionate de fluticasone Formotérol/budésonide Vilantérol/furoate de fluticasone Formotérol/furoate de mométasone AMLA[d]	<u>Annuel</u> [redacted] $ [redacted] $ [redacted] $ [redacted] $ [redacted] $ [redacted] $ [redacted] $	<u>Mensuel</u> 119 $ 86 $ 146 $ 182 $ 134 $ 112 $ 65 $

AMLA : Antimuscarinique à longue action; BALA : Agoniste β_2 à longue action; CSI : Corticostéroïde inhalé; s. o. : Sans objet.

a Bien que la terminologie soit différente entre le fabricant et l'INESSS, les populations admissibles au traitement sont similaires. Toutefois, la méthode employée afin d'estimer leur nombre est distincte.

b Selon les données de facturation de la RAMQ, le nombre annuel moyen d'ordonnances standardisées sur 30 jours par patient incident est de 4 pour les patients naïfs (c.-à-d. commençant un traitement par trithérapie) et de 5 pour les patients effectuant un transfert de traitement. De plus, il est estimé que lors de la poursuite du traitement, ces patients généreront en moyenne 6 ordonnances standardisées par année. Le nombre total d'ordonnances standardisées correspondant est de l'ordre de 9 545, 24 898 et 41 110 pour les patients naïfs et de 16 521, 36 601 et 57 811 pour les patients effectuant un transfert de traitement.

c Il inclut le coût d'acquisition des médicaments, le coût moyen en services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Dans l'analyse du fabricant, le tiotropium est le seul AMLA retenu. Dans l'analyse de l'INESSS, le coût associé à l'AMLA est calculé en pondérant l'utilisation des différents agents inscrits dans la section régulière des listes, comprenant également l'aclidinium, le glycopyrronium et l'uméclidinium.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Selon le fabricant, des économies de [redacted] $ sont attendues sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'association IND/GLY/MF à la teneur de 150 µg – 50 µg – 160 µg, et ce, pour le traitement de [redacted] patients.

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

- Approche employée : L'analyse du fabricant repose sur des données de facturation auxquelles ont été appliquées des hypothèses épidémiologiques afin de circonscrire la population admissible au traitement, notamment au regard du contrôle de la maladie et de l'utilisation concomitante d'un AMLA. Dans l'analyse de l'INESSS, l'utilisation des statistiques de facturation de la RAMQ permet d'identifier les patients qui sont naïfs à une trithérapie constituée d'un AMLA en combinaison avec un BALA/CSI ainsi que ceux ayant déjà recours à un AMLA administré en concomitance avec une association BALA/CSI, ce qui permet de réduire l'incertitude. Par ailleurs, le nombre d'unités réclamées est utilisé par le fabricant pour estimer le nombre de patients recevant chacun de ces traitements, en le divisant par le nombre théorique d'unités annuelles. Cette approche suppose l'adhésion parfaite des patients à leur traitement. Or, selon les experts consultés, l'adhésion est un enjeu de taille en asthme. L'INESSS, quant à lui, emploie une approche par ordonnances standardisées pour mieux tenir compte de cet enjeu. En somme, les modifications apportées à l'approche ont pour effet de réduire le nombre d'ordonnances concernées et, par conséquent, les économies attendues.
- Parts de marché : Selon le fabricant, l'association IND/GLY/MF irait chercher [redacted], [redacted] et [redacted] % des parts de marché des patients dont l'asthme n'est pas adéquatement maîtrisé malgré un traitement par association BALA/CSI (c'est-à-dire ceux naïfs à une trithérapie) et [redacted], [redacted] et [redacted] % des parts de marché des patients en trithérapie (c'est-à-dire ceux effectuant un transfert de traitement) au cours des trois années suivant son inscription. Selon les experts consultés, les parts de marché du fabricant semblent surestimées. Bien que l'enjeu d'adhésion soit bien présent en traitement d'entretien de l'asthme et que l'association IND/GLY/MF permette l'utilisation d'un seul dispositif d'inhalation au lieu de deux, certains traitements bien établis sur le marché présentent des particularités qui leur sont propres et qui sont bien connues des cliniciens et des patients. Ainsi, selon eux, il serait peu probable que l'association capture un tel marché sur un horizon temporel de trois ans. Une prise de parts moins agressive a donc été retenue par l'INESSS. Néanmoins, un scénario dans lequel les parts de marché sont rehaussées est exploré en analyse de sensibilité.
- Coût de traitement : Dans l'analyse du fabricant, le tiotropium est le seul AMLA retenu pour le calcul du coût de traitement. Dans l'analyse de l'INESSS, tous les AMLA inscrits dans la section régulière des listes sont retenus, y compris l'aclidinium, le glycopyrronium et l'uméclidinium. Bien qu'ils ne possèdent pas tous une indication reconnue en asthme, ces derniers sont fréquemment utilisés en concomitance avec des associations BALA/CSI, comme en font état les statistiques de facturation de la RAMQ.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'inscription de l'association IND/GLY/MF sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien de l'asthme (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	388 806 $	1 023 746 $	1 862 821 $	3 275 373 $
Nombre d'ordonnances[b]	3 781	9 957	18 117	31 855
IMPACT NET[c]				
RAMQ	-262 380 $	-692 220 $	-1 259 632$	-2 214 232 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles[d]			-1 660 674 $
	Sur 3 ans, économies les plus élevés[e]			-2 989 816 $

GLY : Glycopyrronium; IND : Indacatérol; MF : Furoate de mométasone.

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

b Représente l'équivalent d'un nombre d'ordonnances d'une durée standardisée de 30 jours.

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

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction de 25 % de la prise de parts de marché de l'association IND/GLY/MF (naïfs : 4, 8 et 11 %; transferts : 15, 23 et 30 %).

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une prise rehaussée de parts de marché de l'association IND/GLY/MF correspondant à l'estimation initiale du fabricant (naïfs : [redacted], [redacted] et [redacted] %; transferts : [redacted], [redacted] et [redacted] %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies de l'ordre de 2,2 M$ sont attendues sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription de l'association IND/GLY/MF. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle il y aurait environ 31 855 ordonnances de ce traitement remboursées sur cette période.

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 l'association indacatérol/glycopyrronium/mométasone (IND/GLY/MF) sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien de l'asthme grave.

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

Motifs de la position unanime

- La trithérapie IND/GLY/MF est supérieure à l'association indacatérol/mométasone, pour améliorer la fonction pulmonaire. Elle réduit également le taux d'exacerbations graves comparativement à ses composantes. Les deux associations ont un effet similaire sur la maîtrise des symptômes de l'asthme.
- L'association IND/GLY/MF est non inférieure à la combinaison salmétérol/fluticasone (SAL/FLU) en ajout au tiotropium, pour ce qui est d'améliorer la qualité de vie.
- Le profil d'innocuité de l'association IND/GLY/MF correspond au profil attendu de chacune de ses composantes.
- L'association IND/GLY/MF ne comble pas un besoin de santé, mais facilite l'utilisation d'une trithérapie.
- Le coût de l'association IND/GLY/MF est inférieur au coût moyen pondéré des associations constituées d'un agoniste β_2 à longue action et d'un corticostéroïde inhalé (BALA/CSI), à dose

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

élevée de CSI, en combinaison avec un antimuscarinique à longue action (AMLA), et ce, pour une efficacité et une innocuité jugées similaires. Cela en fait donc une stratégie efficiente.

- Des économies de 2,2 M$ sont attendues sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant son inscription.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'association IND/GLY/MF pour le traitement d'entretien de l'asthme grave constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis de la *Liste des médicaments* et ne tiennent pas compte d'ententes d'inscription confidentielles des associations BALA/CSI et des AMLA. Un rabais ou une ristourne sur ces médicaments réduirait l'efficience de l'association IND/GLY/MF. L'analyse d'impact budgétaire serait également défavorablement influencée.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bateman ED, Esser D, Chirila C, et coll.** Magnitude of effect of asthma treatments on Asthma Quality of Life Questionnaire and Asthma Control Questionnaire scores: Systematic review and network meta-analysis. J Allergy Clin Immunol 2015;136(4):914-22.
- **FitzGerald JM, Lemiere C, Lougheed MD, et coll**. CTS Guidelines and positions papers. Recognition and management of severe asthma: A Canadian Thoracic Society position statement. Can J Respir Crit Care Sleep Med 2017;1(4):199-221.
- **Gessner C, Kornmann O, Maspero J**. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). Resp Med (En ligne. Page publiée le 26 mai 2020) https://doi.org/10.1016/J.RMED.2020.106021
- **Global Initiative for Asthma.** Global strategy for asthma management and prevention 2020. Disponible au : www.ginasthma.org.
- **Juniper EF, Guyatt GH, Willan A et coll**. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. J Clin Epidemiol 1994;47(1):81-7.
- **Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, et coll**. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. Lancet Respir Med 2020;S2213-2600(20)30190-9.
- **Vaidya S, Khindri S, Robinson J, et coll**. Pharmacokinetics (PK) of single doses of mometasone furoate (MF) delivered via the Breezhaler® (BH) and Twisthaler® (TH) devices in healthy subjects. Eur Respir J 40 (Suppl 56) (2012) P2145.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

ENTRESTO[MC]

Insuffisance cardiaque

Avis transmis au ministre en novembre 2020

Marque de commerce : Entresto
Dénomination commune : Sacubitril/valsartan
Fabricant : Novartis
Forme : Comprimé
Teneurs : 24,3 mg – 25,7 mg, 48,6 mg – 51,4 mg et 97,2 mg – 102,8 mg

Modification d'une indication reconnue – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de modifier l'indication reconnue d'Entresto[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'insuffisance cardiaque (IC) avec dysfonction systolique ventriculaire gauche, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement des personnes atteintes d'insuffisance cardiaque de classe II ou III de la *New York Heart Association* (NYHA) :
  - qui présentent une dysfonction systolique ventriculaire gauche (avec une fraction d'éjection ≤ 40 %);
    et
  - en association avec un bêta-bloquant, à moins de contre-indication ou d'intolérance.
    ~~et~~
  - ~~en remplacement d'un traitement en cours depuis au moins 4 semaines avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA).~~

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Entresto[MC] est une association à doses fixes regroupant le sacubitril et le valsartan. Le sacubitril est un promédicament qui entraîne l'inhibition de la néprilysine par l'intermédiaire de son métabolite actif. La néprilysine dégrade certains peptides vasoactifs tels que les peptides natriurétiques et la bradykinine. Son

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

inhibition a pour effet d'augmenter la concentration de ces peptides vasoactifs et ainsi induire une vasodilatation, une diminution de la rétention sodique et possiblement une diminution du remodelage cardiaque. Le valsartan (Diovan[MC] et versions génériques) est un antagoniste des récepteurs AT_1 de l'angiotensine II (ARA). L'utilisation concomitante d'un ARA est nécessaire puisque l'inhibition de la néprilysine entraîne une activation du système rénine-angiotensine. L'association sacubitril/valsartan est indiquée « dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (IC) de classe II ou III selon la *New York Heart Association* (NYHA) accompagnée d'une baisse de la fraction d'éjection ».

Actuellement, plusieurs médicaments indiqués pour le traitement de l'IC avec dysfonction systolique ventriculaire gauche sont inscrits sur les listes, notamment les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), les ARA et les bêta-bloquants. Entresto[MC] est présentement inscrit sur les listes pour le traitement de cette condition; toutefois, l'indication reconnue pour le paiement spécifie qu'il est remboursé en remplacement d'un traitement en cours depuis au moins quatre semaines avec un IECA ou un ARA. Le fabricant demande une modification de cette indication afin de permettre son utilisation chez les patients stables à la suite d'une hospitalisation en raison d'une IC, qu'ils aient préalablement été traités ou non par un IECA ou un ARA.

BREF HISTORIQUE

Juin 2016	Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – Avec conditions

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Besoin de santé

L'IC est une maladie chronique à caractère évolutif. Le traitement repose sur la prise en charge des signes et des symptômes de la maladie, la prévention des hospitalisations, la réduction du risque de mortalité et l'amélioration de la qualité de vie des patients. Or, les taux de mortalité et d'hospitalisation restent élevés dans cette population. Ainsi, il existe un besoin pour des options thérapeutiques qui permettraient de diminuer ces événements chez les patients atteints d'IC, que ce soit de nouveaux traitements ou ceux actuellement disponibles, mais dont une meilleure accessibilité permettrait l'optimisation de leur thérapie.

Analyse des données

Lors de la première évaluation en juin 2016, la valeur thérapeutique de l'association sacubitril/valsartan a été reconnue pour le traitement de l'IC de classe II ou III de la NYHA avec dysfonction systolique ventriculaire gauche. Cette recommandation était principalement basée sur l'étude PARADIGM-HF (McMurray 2014), un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, contrôlé par un comparateur actif et d'une durée médiane de 27 mois. Cette étude avait pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association sacubitril/valsartan à celles de l'énalapril chez des adultes atteints d'IC de classe II à IV. Les patients inclus devaient recevoir un bêta-bloquant, sauf si contre-indication, ainsi qu'une dose stable d'un IECA ou d'un ARA depuis au moins quatre semaines. Les résultats ont démontré que l'association sacubitril/valsartan est plus efficace que l'énalapril pour diminuer le risque de survenue d'un des deux éléments du paramètre composé, soit un décès de cause cardiovasculaire ou une première hospitalisation causée par l'IC. Ce bénéfice a également été observé sur les deux composantes de ce paramètre lorsqu'elles sont analysées de façon individuelle, ainsi que sur le risque de décès sans égard à

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

la cause. De plus, le profil d'innocuité de l'association sacubitril/valsartan a été considéré comme acceptable et comparable à celui des IECA.

Dans les présents travaux, l'étude PIONEER-HF (Velazquez 2019) a été retenue pour soutenir l'évaluation de la demande de modification de l'indication reconnue pour le paiement de l'association sacubitril/valsartan.

L'étude PIONEER-HF est un essai de phase IIIb/IV, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par un traitement actif. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association sacubitril/valsartan comparativement à celles de l'énalapril chez des adultes hospitalisés en raison d'une IC aigüe décompensée. Les patients inclus devaient avoir une fraction d'éjection ventriculaire gauche de 40 % ou moins, avoir une pression systolique d'au moins 100 mmHg, être hémodynamiquement stables et avoir une concentration du fragment N-terminal du propeptide natriurétique de type B (NT-proBNP) de 1 600 pg/ml ou plus ou une concentration du peptide natriurétique de type B (BNP) de 400 pg/ml ou plus. Il est à noter que les patients pouvaient recevoir ou non un traitement avec un IECA ou un ARA à l'inclusion. Les patients ont été répartis pour recevoir, deux fois par jour, l'association sacubitril/valsartan ou l'énalapril pendant huit semaines. Dans les deux groupes, la dose administrée deux fois par jour était titrée selon la pression systolique du patient pour atteindre 200 mg (97/103 mg) de l'association sacubitril/valsartan ou 10 mg d'énalapril.

Le paramètre principal d'évaluation est le changement proportionnel dans le temps de la concentration du NT-proBNP entre les semaines 4 et 8 par rapport à la valeur initiale. Le plan statistique ne prévoit pas d'ajustement pour la multiplicité des analyses. Les principaux résultats, sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats de l'étude PIONEER-HF (Velazquez 2019)

Paramètre d'évaluation	Sacubitril/ valsartan[a] (n = 440)	Énalapril[b] (n = 441)	Ratio, RR ou RRI (IC95 %) Valeur p
EFFICACITÉ			
Changement proportionnel dans le temps de la concentration de NT-proBNP entre les semaines 4 et 8 par rapport à la valeur initiale[c]	0,53	0,75	Ratio : 0,71 (0,63 à 0,81) p < 0,001
Critère composé[d,e,f]	56,6 %	59,9 %	RRI : 0,93 (0,78 à 1,10)
-Décès sans égard à la cause	2,3 %	3,4 %	RRI : 0,66 (0,30 à 1,48)
-Réhospitalisation causée par l'IC	8,0 %	13,8 %	RRI : 0,56 (0,37 à 0,84)
-Nécessité d'implanter un LVAD	0,2 %	0,2 %	RRI : 0,99 (0,06 à 15,97)
-Être sur une liste de transplantation cardiaque	0	0	s. o.
-Consultation urgente imprévue causée par l'IC nécessitant des diurétiques IV	0,5 %	0,5 %	RRI : 1,00 (0,14 à 7,07)
-Ajout d'un traitement pour l'IC	17,7 %	19,0 %	RRI : 0,92 (0,67 à 1,25)
-Augmentation de plus de 50 % de la dose de diurétiques	49,5 %	50,3 %	RRI : 0,98 (0,81 à 1,18)
INNOCUITÉ (À LA SEMAINE 8)[d]			
Détérioration de la fonction rénale[g]	13,6 %	14,7 %	RR : 0,93 (0,67 à 1,28)
Hyperkaliémie	11,6 %	9,3 %	RR : 1,25 (0,84 à 1,84)
Hypotension symptomatique	15,0 %	12,7 %	RR : 1,18 (0,85 à 1,64)
Angiœdème	0,2 %	1,4 %	RR : 0,17 (0,02 à 1,38)

IC : Insuffisance cardiaque; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; IV : Intraveineux; LVAD : Dispositif d'assistance ventriculaire gauche; NT-proBNP : Fragment N-terminal du propeptide natriurétique de type B; NYHA : *New York Heart Association*; RR : Risque relatif; RRI : Rapport des risques instantanés; s. o. : Sans objet.

a La dose à atteindre au cours de l'étude après la titration pour l'association sacubitril/valsartan était de 97/103 mg deux fois par jour.
b La dose à atteindre au cours de l'étude après la titration pour l'énalapril était de 10 mg deux fois par jour.
c Ratio de la moyenne géométrique des valeurs obtenues aux semaines 4 et 8 par rapport à la valeur initiale.
d Résultats exprimés en proportion de patients.
e Le critère composé principal se définit par la survenue du premier des sept événements.
f L'analyse statistique est exploratoire puisqu'il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité.
g La détérioration rénale se définit par une augmentation de la concentration plasmatique de créatinine de 0,5 mg/dl ou plus et une diminution du taux de filtration glomérulaire estimée de 25 % ou plus.

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

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable. Elle inclut un nombre suffisant de patients et le double insu est respecté. Cependant, la durée est courte, ce qui n'est pas suffisant pour évaluer adéquatement les bénéfices du traitement sur les paramètres cliniques. Par ailleurs, la répartition aléatoire n'a pas été stratifiée selon l'usage préalable ou non d'un IECA ou d'un ARA, ce qui est décevant puisque la population qui n'est pas traitée par ceux-ci représente la population d'intérêt pour la présente évaluation.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées et généralement comparables entre les groupes. Cependant, il y a une différence statistiquement significative entre la concentration médiane en NT-proBNP lors de la répartition aléatoire du groupe recevant l'association sacubitril/valsartan et celui recevant l'énalapril, soit 2 883 pg/ml et 2 536 pg/ml, respectivement (p = 0,04). Toutefois, cette différence n'est pas considérée comme cliniquement significative.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- À l'inclusion, environ 35 % des patients avaient une IC nouvellement diagnostiquée. Au moment de l'admission à l'hôpital, 48 % des patients recevaient un IECA ou un ARA, 59 % des patients recevaient des bêta-bloquants et 10 % recevaient des antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes. Les traitements ne semblent pas optimisés considérant que la majorité des patients avaient déjà un diagnostic d'IC, ce qui est déploré; toutefois, les résultats ne devraient pas être affectés de façon significative puisque les deux groupes sont similaires. Par ailleurs, 25 % des patients avaient une IC de classe II et 63 % une IC de classe III.
- Dans l'ensemble, les caractéristiques des patients sont relativement comparables à celles des patients atteints d'IC avec dysfonction systolique ventriculaire gauche au Québec.
- L'énalapril est un comparateur acceptable et il est identique à celui qui était utilisé dans l'étude pivot de phase III (PARADIGM-HF).
- Le choix du paramètre d'évaluation principal n'est pas considéré comme adéquat. En pratique clinique, la mesure de la concentration plasmatique des NT-proBNP est un indicateur général de l'état du patient et l'optimisation de la thérapie ne se base pas seulement sur ce biomarqueur.
- À la semaine 8, la proportion de patients ayant reçu la dose cible après la titration, est de 55,2 % dans le groupe recevant l'association sacubitril/valsartan et de 60,8 % dans le groupe recevant l'énalapril, ce qui est considéré comme peu élevé.
- Au cours de l'étude, les doses des différents traitements pour l'IC, autres que le médicament à l'étude, pouvaient être ajustées. Bien qu'il aurait été préférable que ces ajustements ne soient pas permis, il a été considéré que cela ne devrait pas affecter de façon préoccupante les résultats puisque les ajustements étaient possibles dans les deux groupes.
- Le plan statistique n'inclut pas d'ajustement pour la multiplicité pour les paramètres secondaires, ce qui est déploré.
- Le pourcentage de patients ayant complété l'étude est similaire entre les deux groupes (environ 79 %).

Les résultats indiquent que l'association sacubitril/valsartan réduit davantage, comparativement à l'énalapril, le ratio de la moyenne géométrique des valeurs obtenues de la concentration de NT-proBNP entre les semaines 4 et 8, par rapport à la valeur initiale. Par ailleurs, l'association est similaire à l'énalapril pour diminuer le risque de survenue du critère composé qui inclut différents événements en lien avec l'IC. Pour ce qui est des composantes individuelles du critère composé, l'association sacubitril/valsartan aurait une efficacité comparable à celle de l'énalapril pour tous les paramètres, sauf pour ce qui est du risque de survenue de réhospitalisation causée par l'IC, où elle serait plus efficace. Toutefois, en raison de la nature exploratoire du critère composé et de ses composantes individuelles, il n'est pas possible de tirer de conclusion sur les bénéfices cliniques de l'association sacubitril/valsartan comparativement à l'énalapril à partir de ces résultats.

Les résultats portant sur les quatre paramètres clés d'innocuité indiquent qu'après huit semaines, l'association sacubitril/valsartan est similaire à l'énalapril quant à la survenue de la détérioration de la fonction rénale, de l'hyperkaliémie, de l'hypotension symptomatique et de l'angiœdème.

Des analyses de sous-groupes préspécifiées ont été réalisées selon certaines caractéristiques de base des patients, dont l'usage ou non d'un IECA ou d'un ARA lors de l'admission à l'hôpital. Les résultats indiquent qu'il n'y aurait pas de différence entre les patients ayant reçu ou non un IECA ou un ARA avant leur hospitalisation pour ce qui est du ratio du changement de la concentration plasmatique en NT-proBNP

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

(p = 0,98). Par ailleurs, les analyses de sous-groupes ont également été réalisées pour les paramètres clés d'innocuité. Les résultats indiquent qu'il n'y aurait pas de différence entre les patients ayant reçu ou non un IECA ou un ARA, pour ce qui est, notamment, de la détérioration de la fonction rénale (p = 0,71), la présence d'hyperkaliémie (p = 0,86) et l'hypotension symptomatique (p = 0,58). Bien que la répartition aléatoire ne fût pas stratifiée selon l'usage préalable ou non d'un IECA ou d'un ARA, les résultats indiquent que le profil d'innocuité des deux traitements semble similaire chez ces deux populations, ce qui est rassurant selon les experts consultés.

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

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

Les cliniciens rapportent que l'étude PARADIGM-HF a précédemment démontré que l'association sacubitril/valsartan est plus efficace que l'énalapril pour réduire les hospitalisations et la mortalité chez des patients atteints d'IC avec dysfonction systolique ventriculaire gauche et traités par un IECA ou un ARA depuis au moins quatre semaines. Selon eux, il est plausible que de commencer l'association sacubitril/valsartan sans l'essai préalable d'un IECA ou d'un ARA, entraînerait les bénéfices observés dans l'étude PARADIGM-HF. Par ailleurs, ils mentionnent qu'un certain pourcentage de patients n'est pas suivi dans une clinique d'IC et qu'il est possible que certains d'entre eux ne reçoivent pas l'association sacubitril/valsartan après l'essai d'un IECA ou d'un ARA. De fait, pouvoir commencer cette association plus tôt, que ce soit lors d'une hospitalisation ou non, permettrait de s'assurer de l'optimisation de la thérapie des patients. Certains cliniciens précisent toutefois que cela doit s'accompagner d'une évaluation adéquate de la tension artérielle, de la fonction rénale et de la kaliémie. De plus, il apparaît sécuritaire de commencer l'association sacubitril/valsartan sans l'essai préalable d'un IECA ou d'un ARA, comme le montre l'étude PIONEER-HF. Cependant, il est précisé que l'usage préalable d'un IECA ou d'un ARA reste pertinent selon le contexte, chez certains patients.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, qui se sont prévalus de leur droit de vote, sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de l'association sacubitril/valsartan est démontrée pour le traitement des personnes atteintes d'insuffisance cardiaque (IC) de classe II ou III de la *New York Heart Association* (NYHA) présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche et n'ayant pas reçu au préalable un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA).

Motifs de la position majoritaire

- Bien que le paramètre principal de l'étude PIONEER-HF soit considéré comme inadéquat et que les résultats du critère composé évaluant différents événements cliniques soient exploratoires et évalués sur une courte période, l'étude PARADIGM-HF, analysée antérieurement, a démontré des bénéfices sur les décès de cause cardiovasculaire et les hospitalisations causées par l'IC lors de l'utilisation de l'association sacubitril/valsartan,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

comparativement à l'énalapril, chez des patients ayant fait l'essai préalable d'un IECA ou d'un ARA. Il semble plausible que ces bénéfices soient également observés si le traitement est commencé plus tôt, sans l'essai préalable d'un IECA ou d'un ARA.

- Le profil d'innocuité de l'association sacubitril/valsartan est similaire à celui de l'énalapril, autant chez la population totale que chez le sous-groupe de patients n'ayant jamais été traités par un IECA ou un ARA. Ainsi, il apparait sécuritaire de commencer l'association sans l'essai préalable d'un IECA ou d'un ARA.
- Puisque tous les patients ne sont pas suivis dans une clinique d'IC, il est possible que le traitement de certains d'entre eux ne soit pas optimisé par l'association sacubitril/valsartan après l'essai d'un IECA ou d'un ARA. Pouvoir commencer l'association sans cet essai préalable, notamment lors d'une hospitalisation, pourrait combler un besoin de santé en favorisant l'optimisation de la thérapie des patients.

Motifs de la position minoritaire

- Le paramètre d'évaluation principal portant sur la variation du taux de NT-proBNP est considéré comme inadéquat et le critère composé qui évalue l'effet sur différents événements cliniques est exploratoire et évalué sur une trop courte période. Ainsi, l'étude ne permet pas de déterminer les bénéfices cliniques que donnerait l'instauration de l'association sacubitril/valsartan sans l'essai préalable d'un IECA ou d'un ARA.
- Bien que l'étude PARADIGM-HF, évaluée antérieurement, démontre des bénéfices cliniques chez les patients recevant l'association sacubitril/valsartan et qui recevaient depuis au moins quatre semaines un IECA ou un ARA, une incertitude demeure quant aux bénéfices de commencer cette association sans un essai préalable avec un IECA ou un ARA.
- Pour certains patients, l'usage préalable d'un IECA ou d'un ARA reste nécessaire. De plus, il est préférable d'optimiser les thérapies déjà en place avant d'utiliser l'association sacubitril/valsartan. Ainsi, commencer cette association sans l'essai préalable d'un IECA ou d'un ARA ne comblerait pas de besoin de santé.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de l'association sacubitril/valsartan, indépendamment de la teneur, est de 3,62 $. Son coût de traitement mensuel, à raison d'un comprimé deux fois par jour, est de 217 $. Il est supérieur à celui des IECA (2 à 50 $) et des ARA (3 à 41 $).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'association sacubitril/valsartan comparativement à l'énalapril chez les patients atteints d'IC de classe II ou III selon la NYHA présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche et n'ayant pas reçu au préalable un IECA ou un ARA. Les données d'efficacité et d'innocuité de cette analyse, qui proviennent de l'étude PIONEER-HF, attestent un bénéfice de l'association sacubitril/valsartan à diminuer la survenue de réhospitalisation causée par l'IC. Toutefois, l'INESSS interprète différemment ces données et juge plutôt que, notamment en raison de leur nature exploratoire, il n'est pas en mesure d'accorder un bénéfice clinique à l'association comparativement à l'énalapril lorsque ces derniers sont administrés sur une courte période, soit de huit semaines dans ce cas. Ainsi, dans ce contexte de court horizon temporel, sur la base d'une efficacité et d'une innocuité considérées comme comparables entre les traitements, l'INESSS est d'avis que le devis adéquat est une analyse de minimisation des coûts. De plus, il considère que l'ensemble des IECA présentent des bénéfices

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

cliniques comparables, et que cette conclusion de similitude s'étend également aux ARA; c'est pourquoi la comparaison de l'association va au-delà de l'énalapril seulement.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant l'association sacubitril/valsartan aux IECA et aux ARA pour le traitement de l'insuffisance cardiaque (INESSS)

Médicament	Coût de traitement mensuel[a]	Parts de marché[b]
Association sacubitril/valsartan	241 $	s. o.
COMPARAISON AVEC LES IECA ET LES ARA[c]		
Coût moyen pondéré des IECA	18 $	s. o.
Périndopril	18 $	39 %
Ramilpril	13 $	31 %
Trandolapril	25 $	13 %
Coût moyen pondéré des ARA	17 $	s. o.
Candesartan	16 $	26 %
Irbesartan	17 $	22 %
Losartan	14 $	9 %
Olmesartan	18 $	5 %
Telmisartan	16 $	13 %
Valsartan	16 $	8 %

ARA : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II; IECA : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; s. o. : Sans objet.

a Le coût de traitement inclut également le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les parts de marché sont estimées à partir des données de facturation de la RAMQ sur la période s'échelonnant du 1er janvier au 31 décembre 2019.

c À des fins de simplification, seuls les traitements ayant des parts de marché d'au moins 5 % sont présentés. Ainsi, bien qu'ils aient été considérés dans le calcul du coût moyen pondéré, les autres IECA et ARA n'y figurent pas.

La présente évaluation a pour but d'évaluer la modification de l'indication reconnue pour le paiement de l'association sacubitril/valsartan afin de permettre son utilisation précocement, c'est-à-dire chez les patients n'ayant pas été préalablement traités par un IECA ou un ARA depuis au moins 4 semaines. Pour les patients qui commenceraient l'association 4 à 8 semaines plus tôt, donc sur une courte période, il ressort de l'analyse pharmacoéconomique que le traitement d'un patient se fait à un coût mensuel supérieur d'environ 225 $ comparativement à celui des IECA et des ARA. Cette conclusion s'applique à la majorité de la population ciblée par le présent changement d'indication.

Bien qu'aucun bénéfice clinique ne soit accordé à l'association sacubitril/valsartan comparativement à l'énalapril sur une courte période de 8 semaines, des bénéfices sur les décès et les hospitalisations causées par l'IC sont quant à eux observés lorsque les traitements sont administrés à long terme, comme démontré dans PARADIGM-HF. Ainsi, pour certains patients qui ne sont pas suivis dans une clinique d'IC et pour qui il est possible que l'association sacubitril/valsartan ne soit pas administrée en remplacement d'un IECA ou d'un ARA, le fait d'écarter l'essai préalable d'un de ces derniers permettrait d'assurer l'optimisation de la thérapie et s'accompagnerait de bénéfices; cela représente toutefois une minorité de la population ciblée par le présent changement d'indication. Finalement, puisque le suivi ambulatoire est différentiel à la suite du diagnostic, il est également possible que le début de traitement par l'association sacubitril/valsartan se fasse à moyen terme, mais au-delà des quatre semaines minimalement requises ou même des 8 semaines, comme observé dans l'étude PIONEER-HF. Pour ces patients, des bénéfices

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

pourraient être apportés en lien avec une utilisation plus précoce de l'association, mais il n'est pas possible d'en estimer l'ampleur.

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

L'IC entraîne un lourd fardeau pour la personne qui en est atteinte et son entourage. Au fil de l'évolution de la maladie, les patients deviennent moins autonomes, doivent parfois arrêter de travailler et ont de plus en plus de difficulté à effectuer leurs activités quotidiennes. Ces limitations ont des répercussions majeures sur leur qualité de vie. À mesure qu'évolue la maladie, les patients peuvent avoir besoin d'un environnement adapté à leur condition. L'étude PARADIGM-HF a démontré antérieurement que l'emploi de l'association sacubitril/valsartan permettrait notamment de diminuer le risque d'hospitalisation, ce qui constitue un bénéfice tangible pour l'ensemble des composantes du système de santé. Il apparaît plausible que de commencer l'association sacubitril/valsartan sans essai préalable d'un IECA ou d'un ARA entraînerait les bénéfices observés dans l'étude PARADIGM-HF.

Par ailleurs, puisque certains patients ne sont pas suivis dans une clinique spécialisée en IC, ils pourraient ne pas changer pour l'association sacubitril/valsartan après quatre semaines de traitement par un IECA ou un ARA, ce qui les priverait des bénéfices cliniques qui y sont associés. Lorsqu'un patient commence un traitement pour l'IC, notamment lors d'une hospitalisation, ce contexte représente une opportunité de recevoir immédiatement l'association sacubitril/valsartan sans devoir faire l'essai préalable d'un IECA ou d'un ARA.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'association sacubitril/valsartan dès la sortie d'hôpital pour les patients qui présentent une IC de classe II ou III selon la NYHA, accompagnée d'une baisse de la fraction d'éjection, et qui n'ont pas reçu au préalable d'IECA ou d'ARA. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des volumes de ventes provenant de la banque de données IQVIA[MC], des écrits scientifiques, ainsi que des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Population québécoise de 40 ans ou plus (sur 3 ans)	4,6M, 4,7M et 4,7M	s. o.
Proportion de patients incidents atteints d'IC et qui ne reçoivent pas d'IECA ou d'ARA	[redacted] %	s. o.
Proportion de patients hospitalisés en raison de leur IC	[redacted] %	s. o.
Nombre de patients nouvellement diagnostiqués pour une IC et qui, au cours des 4 semaines précédant le diagnostic, ne recevaient pas d'IECA ou d'ARA (sur 3 ans)	s. o.	9 741, 9 735 et 9 730
Proportion des IC qui sont de classe II ou III de la NYHA avec une fraction d'éjection réduite (≤ 40 %)	[redacted] %	32 %
Taux de couverture du régime public d'assurance-médicaments	[redacted] %	s. o.
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	3 117, 3 115 et 3 114
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du sacubitril/valsartan (sur 3 ans)		
Avant la modification du critère	[redacted], [redacted] et [redacted] %	18, 21 et 24 %
Après la modification du critère	[redacted], [redacted] et [redacted] %	22, 25 et 29 %
Provenance de ses parts de marché	IECA et ARA	IECA et ARA
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Taux de survie à 3 ans[a]		
Sacubitril/valsartan	s. o.	54 %
IECA et ARA	s. o.	49 %
Durée de traitement moyen par un IECA ou un ARA avant de recevoir l'association sacubitril/valsartan	[redacted] jours	120 jours[b]
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût de traitement mensuel[c]		
Sacubitril/valsartan	[redacted] $	241 $
IECA	[redacted] $	18 $
ARA	[redacted] $	17 $

ARA : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II; IC : Insuffisance cardiaque; IECA : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; NYHA : *New York Heart Association;* s. o. : Sans objet.

a Les taux de survie à 3 ans proviennent de l'étude PARADIGM-HF (McMurray 2014).

b La durée de traitement moyenne a été estimée à partir des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période s'échelonnant du 1er janvier au 31 décembre 2018 et porte uniquement sur les patients qui reçoivent l'association sacubitril/valsartan après un IECA ou un ARA. Pour les patients chez qui l'association n'aurait pas été envisagée sans le changement de l'indication reconnue, la durée de traitement s'étend jusqu'au décès ou la fin de la période couverte par la présente analyse.

c Ce coût inclut celui d'acquisition du traitement, le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois apporté un ensemble de modifications et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Population admissible au traitement : Le fabricant emploie une approche épidémiologique afin d'estimer le nombre de patients atteints d'une IC nouvellement diagnostiquée, et admissibles au

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

traitement. Les parts de marché attendues de l'association sacubitril/valsartan selon les données provenant d'IQVIA[MC] sont ensuite appliquées afin d'estimer l'impact budgétaire de la modification de son indication reconnue pour le paiement. L'INESSS, bien que cette méthode soit adéquate, a plutôt effectué ses analyses à partir des données concernant les diagnostics des patients provenant de MED-ECHO et le fichier de facturation des médecins ainsi que la consommation de médicaments des patients fournie par les statistiques de facturation de la RAMQ (c.-à-d. les services rendus à l'acte par des médecins ainsi que les demandes de paiement de médicaments). Ces informations permettent de déterminer le nombre annuel de patients ayant une IC nouvellement diagnostiquée et ne consommant pas d'IECA ou d'ARA depuis au moins quatre semaines avant leur diagnostic. Ces modifications ont pour effet d'augmenter le nombre de patients ciblés par l'analyse.

- Proportion de patients hospitalisés en raison de leur IC : L'analyse du fabricant estime que seuls les patients hospitalisés pour une IC nouvellement diagnostiquée seraient affectés par la modification de l'indication actuellement reconnue pour le paiement. L'INESSS est en accord avec l'hypothèse ne retenant que les patients avec une IC nouvellement diagnostiquée, puisqu'il est supposé que les patients avec une atteinte chronique reçoivent déjà un IECA ou un ARA, ce qui les rend admissibles à l'association sacubitril/valsartan selon l'indication actuelle. Toutefois, il croit que tous les patients atteints d'une IC nouvellement diagnostiquée sont admissibles, plutôt que seulement ceux qui sont hospitalisés. En effet, il a été établi que les patients peuvent obtenir un diagnostic d'IC lors d'une visite à l'urgence ou en clinique externe de cardiologie sans nécessairement être hospitalisés. Ces patients pourraient donc commencer l'association sacubitril/valsartan dès leur diagnostic plutôt que de devoir faire l'essai préalable de quatre semaines, présentement exigé, d'un IECA ou d'un ARA. Cette modification a pour effet d'augmenter le nombre de patients admissibles et, ainsi, l'impact budgétaire.
- Parts de marché : Le fabricant estime que la modification de l'indication reconnue pour le paiement qui vise à retirer la nécessité d'un essai préalable avec un IECA ou un ARA de quatre semaines [redacted] sur les parts de marché de l'association sacubitril/valsartan. Les experts consultés sont toutefois d'avis que le suivi des patients est hautement variable à la suite d'un diagnostic d'IC et que certains médecins poursuivent le traitement à base d'IECA ou d'ARA instauré par le cardiologue, sans opter pour l'association, alors que le patient y serait admissible. Ils estiment que le début de traitement dès le diagnostic augmenterait donc de 20 % les parts de marché de l'association. Cette modification a pour effet d'augmenter le nombre de patients traités et, donc, l'impact budgétaire.
- Durée de traitement moyen par un IECA ou un ARA avant de recevoir l'association sacubitril/valsartan : Pour la majorité des patients, la durée de traitement par l'association sera prolongée de seulement quatre semaines, soit la durée préalable actuellement exigée par l'indication reconnue. Cependant, le suivi ambulatoire est différentiel à la suite du diagnostic et cela fait que certains patients commencent leur traitement par l'association seulement à moyen ou long terme, comme à la suite d'une hospitalisation causée par une IC; la période de traitement par un IECA ou un ARA peut ainsi grandement dépasser les 4 semaines minimalement requises. Afin de tenir compte de ce suivi différentiel, le nombre de jours de traitement moyen, entre la première consommation d'un IECA ou d'un ARA et la première consommation de l'association sacubitril/valsartan, a été estimé à partir des statistiques de facturation de la RAMQ; il est estimé à 120 jours.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de la modification de l'indication reconnue d'Entresto[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'insuffisance cardiaque (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	586 069 $	1 013 424 $	1 416 216 $	3 015 710 $
Nombre de personnes	939	1 216	1 504	3 330[b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	602 593 $	1 041 348 $	1 450 821 $	3 094 762 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[d]			2 677 468 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[e]			3 818 913 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le nombre total, qui représente les patients nouvellement traités par l'association sacubitril/valsartan en raison du changement de l'indication reconnue, est fondé sur l'hypothèse selon laquelle seuls les patients résultant de l'expansion de 20 % du marché poursuivent leur traitement d'une année à l'autre. Pour les patients qui commencent le traitement plus tôt, soit la majorité des patients, ils ne sont comptabilisés que sur une seule année, puisque la durée de traitement résultant du changement de l'indication reconnue pour le paiement est de 120 jours seulement.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une diminution de l'augmentation du marché de 30 %, pour s'établir à 10 % (parts de marché de 21, 24 et 27 % sur 3 ans).
e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion de cas d'IC de classe II ou III de la NYHA de 79 % (au lieu de 64 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 3,1 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant la modification de l'indication reconnue de l'association sacubitril/valsartan. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 3 330 patients seraient traités au cours de ces années.

Il convient de noter que la présente analyse d'impact budgétaire ne porte que sur les patients concernés par l'élargissement de l'indication reconnue pour le paiement. Ainsi, les coûts bruts de 3,0 M$ s'ajoutent à ceux qui seraient liés à l'indication actuelle et qui sont estimés être de l'ordre de 83,3 M$ pour le traitement de 21 299 patients sur 3 ans.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, qui se sont prévalus de leur droit de vote, sont unanimement d'avis de modifier l'indication reconnue pour le paiement de l'association sacubitril/valsartan, sur les listes des médicaments, pour le traitement des personnes atteintes d'insuffisance cardiaque de classe II ou III de la *New York Heart Association* (NYHA) présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche, 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

- Bien que l'étude évaluée ne permette pas de déterminer les bénéfices cliniques de commencer l'association sacubitril/valsartan sans l'essai préalable d'un IECA ou d'un ARA, il

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

est plausible que les bénéfices attendus soient les mêmes que ceux observés chez les patients ayant reçu préalablement un IECA ou un ARA.

- Le profil d'innocuité de l'association sacubitril/valsartan est acceptable, et ce, chez les patients traités ou non par un IECA ou un ARA au préalable.
- Commencer l'association sacubitril/valsartan sans l'essai préalable d'un IECA ou d'un ARA comblerait un besoin de santé en permettant d'optimiser le traitement chez les patients qui ne sont pas suivis dans une clinique d'insuffisance cardiaque et qui pourraient ne pas recevoir cette association.
- Sur un horizon à court terme, l'association sacubitril/valsartan ne constitue pas une option efficiente en comparaison des IECA et des ARA, puisque son coût de traitement est supérieur, et ce, pour une efficacité et une innocuité comparables. Cependant, lorsque les traitements sont administrés sur un horizon plus long, un avantage en termes de mortalité et d'hospitalisation pourrait être observé avec l'association; il est toutefois impossible d'estimer l'ampleur du bénéfice lié à cette période d'instauration précoce, ni, donc, l'efficience de l'association.
- La modification de l'indication reconnue pour le paiement aurait pour effet d'augmenter les dépenses nettes d'environ 3,1 M$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années, pour le traitement de 3 330 patients.

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'association sacubitril/valsartan constituerait une décision responsable, juste et équitable, si le fabricant participait à une atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir de la présente analyse, chaque réduction de 1 % du prix de l'association sacubitril/valsartan diminue l'impact budgétaire net de 32 117 $ sur trois ans.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur le prix de vente garanti pour l'association sacubitril/valsartan ainsi que sur celui de ses comparateurs et ne tient pas compte d'ententes d'inscription confidentielles possibles.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et coll.** Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371(11):993-1004.
- **Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et coll.** Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. N Engl J Med 2019;380(6):539-48.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

FRAGMIN[MC]

Toutes indications

Avis transmis au ministre en novembre 2020

Marque de commerce : Fragmin
Dénomination commune : Daltéparine sodique
Fabricant : Pfizer
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue)
Teneur : 16 500 UI/0,66 ml

Inscription

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire la solution pour injection sous-cutanée (S.C.) Fragmin[MC] à la teneur de 16 500 UI/0,66 ml sur les listes des médicaments.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La daltéparine est une héparine de bas poids moléculaire, utilisée comme agent antithrombotique. Elle est indiquée pour la thromboprophylaxie chirurgicale et le traitement de la thrombose veineuse profonde, les cardiopathies ischémiques instables et la prévention de la coagulation dans le système extracorporel au cours de l'hémodialyse et de l'hémofiltration, ainsi que pour le traitement et la prévention des thromboembolies veineuses. Des solutions pour injection de Fragmin[MC], sous forme de fiole, aux concentrations de 2 500 UI/ml (4 ml), 10 000 UI/ml et 25 000 UI/ml sont déjà inscrites sur les listes. Des seringues préremplies y figurent aussi aux teneurs de 2 500 UI/0,2 ml, 3 500 UI/0,28 ml, 5 000 UI/0,2 ml, 7 500 UI/0,3 ml, 10 000 UI/0,4 ml, 12 500 UI/0,5 ml, 15 000 UI/0,6 ml et 18 000 UI/0,72 ml. La concentration de daltéparine sodique contenue dans ces seringues est de 12 500 ou 25 000 UI/ml. La présente demande porte sur une nouvelle teneur de la seringue préremplie de Fragmin[MC], soit 16 500 UI/0,66 ml. Il s'agit de la première évaluation de cette teneur par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de la daltéparine sodique a déjà été reconnue par l'INESSS pour l'ensemble des indications demandées par le fabricant, et ce, notamment sous forme de solution injectable à la concentration de 25 000 UI/ml. La présente évaluation repose sur l'appréciation de la pertinence de la teneur de 16 500 UI de la seringue préremplie à usage unique de Fragmin[MC] à cette concentration.

Sa posologie varie selon l'indication et, dans certaines indications, selon le poids du patient. À la dose de 16 500 UI, elle serait principalement utilisée dans le traitement des thromboses veineuses profondes et des thromboembolies veineuses.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Actuellement, lorsqu'une dose de 16 500 UI de daltéparine sodique est nécessaire, les seringues de 15 000 et 18 000 UI sont principalement utilisées. Cependant, le sous-dosage augmente le risque de thromboses, tandis que le surdosage peut entraîner des complications hémorragiques. L'usage des fioles à doses multiples est également une option envisageable. L'utilisation de la nouvelle seringue préremplie n'est pas seulement plus commode; elle pourrait contribuer notamment à limiter le risque de contamination microbienne lors de la préparation de la solution à injecter, dans les rares cas où la dose de 16 500 UI de daltéparine sodique est préparée à partir de la fiole. Il s'ensuit également une diminution des manipulations additionnelles. De plus, une plus grande précision de la dose administrée est assurée avec la seringue manufacturée.

La nouvelle teneur de Fragmin[MC] représente une option supplémentaire et vient élargir la gamme des teneurs déjà disponibles avec la commodité d'une seringue préremplie. Ainsi, plus de patients bénéficieront d'une dose de traitement optimale.

Compte tenu de ce qui précède, l'INESSS est d'avis que la valeur thérapeutique de la seringue préremplie de Fragmin[MC] à la teneur de 16 500 UI/0,66 ml est reconnue.

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

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie contenant 16 500 UI de daltéparine est de [redacted] $. Son coût par UI est [redacted] à celui des autres seringues préremplies inscrites sur les listes (0,002 $).

Le coût de traitement mensuel avec une seringue de 16 500 UI, à raison d'une administration uniquotidienne, est de [redacted] $. Il est de 908 $ et 1 090 $ pour les seringues de 15 000 UI et 18 000 UI, respectivement. De ce fait, comparativement à la dose de 18 000 UI, des coûts [redacted] sont observés, lesquels pourraient s'accompagner d'une possible réduction du risque de complications hémorragiques. De plus, bien que le coût de cette nouvelle dose soit [redacted] à celui de la dose de 15 000 UI, il est attendu qu'un plus grand nombre de patients bénéficieraient d'un traitement optimal et pourraient ainsi voir leur risque de thrombose réduit.

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)

Outre les considérations avancées dans la section traitant de la valeur thérapeutique, l'INESSS est d'avis que la disponibilité d'une seringue préremplie ajustée à la bonne dose pourrait rendre plus autonomes des patients ayant recours à des aidants naturels ou à des professionnels pour la préparation de leur dose à partir de la fiole. De plus, l'usage d'une dose optimale permettrait de diminuer les complications chez certains patients recevant actuellement une dose trop élevée, tout en diminuant le manque d'efficacité du traitement lorsqu'il est donné à une dose inférieure à celle requise.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de la seringue de daltéparine à la teneur de 16 500 UI/0,66 ml. Elle repose principalement sur des statistiques de facturation. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de seringues de daltéparine (sur 3 ans) 15 000 UI 18 000 UI	 [redacted], [redacted] et [redacted] [redacted], [redacted] et [redacted]	 93 012, 89 113 et 85 214[a] 53 277, 51 044 et 48 810[a]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de la daltéparine à la teneur de 16 500 UI (sur 3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %[b]	25 %, 25 % et 25 %
Provenance de ses parts de marché 15 000 UI 18 000 UI	 [redacted] %[b] [redacted] %[b]	 64 % 36 %
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût par seringue de daltéparine[c] 16 500 UI 15 000 UI 18 000 UI	 [redacted] $ [redacted] $ [redacted] $	 [redacted] $ 30,26 $ 36,32 $

a Estimés et extrapolés à partir des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période allant de 2018 à 2020.
b Les valeurs du fabricant pour ces paramètres ont été calculées par l'INESSS à partir des données de son analyse.
c Ces coûts excluent ceux des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon le fabricant, le remboursement de [redacted] seringues de daltéparine à la teneur de 16 500 UI/0,66 ml engendrerait en trois ans des coûts de [redacted] $ sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié la courbe de croissance du marché. De fait, le fabricant émet l'hypothèse selon laquelle le nombre de seringues remboursées sera constant d'une année à l'autre, tandis que les données de facturation de la RAMQ démontrent plutôt une baisse du nombre de seringues depuis 2018. Cela a pour effet de diminuer le nombre de seringues et, ainsi, les coûts potentiels engendrés sur le budget de la RAMQ.

Impacts budgétaires de l'inscription de la solution pour injection sous-cutanée Fragmin[MC] à la teneur de 16 500 UI/0,66 ml sur les listes des médicaments (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	1 451 261 $	1 390 427 $	1 329 594 $	4 171 282 $
Nombre de seringues	39 958	38 283	36 608	114 849
IMPACT NET[b]				
RAMQ	30 099 $	28 838 $	27 576 $	86 513 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[c]			0 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[d]			150 215 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché qui proviennent, de manière équivalente, des teneurs de 15 000/0,6 ml et de 18 000 UI/0,72 ml.
d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation des parts de marché de la teneur de 18 000 UI/0,72 ml (30 % au lieu de 25 %) et d'une baisse équivalente de celles provenant du 15 000 UI/0,6 ml (20 % au lieu de 25 %).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 87 000 $ pourraient être engendrés sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de cette nouvelle teneur de daltéparine. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 114 849 seringues seraient remboursées au cours de cette période. Une incidence budgétaire, bien que de moindre importance, est également attendue sur le budget des établissements de santé. Enfin, il convient de noter que l'impact budgétaire pourrait être légèrement différent advenant le transfert de certains patients recevant actuellement leur dose à partir de la fiole à doses multiples. L'ampleur est toutefois négligeable et difficilement estimable.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'inscrire la teneur de 16 500 UI/0,66 ml de Fragmin[MC] sur les listes des médicaments. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique de la daltéparine sodique a déjà été reconnue par l'INESSS.
- La nouvelle teneur de la seringue préremplie est pertinente.
- La nouvelle seringue préremplie de 16 500 UI offre une option de traitement supplémentaire.
- Le coût par UI d'une seringue préremplie contenant 16 500 UI est [redacted] à celui des autres seringues préremplies inscrites sur les listes. Bien que le coût de traitement mensuel de la nouvelle dose soit supérieur à celui de la dose de 15 000 UI, il est attendu qu'un plus grand nombre de patients bénéficieraient d'un traitement optimal et pourraient ainsi voir leur risque de thrombose réduit.
- L'inscription de cette nouvelle teneur générerait des coûts additionnels d'environ 87 000 $ sur le budget de la RAMQ au cours des trois années suivant son inscription.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

HYDROFERA BLUE[MC] CLASSIC

Traitement des plaies

Avis transmis au ministre en novembre 2020

Marque de commerce : Hydrofera Blue Classic
Dénomination commune : Pansement antimicrobien – bleu de méthylène et violet de gentiane
Fabricant : Hydrofera
Forme : Pansement
Teneurs : 100 cm^2 à 200 cm^2 (surface active) et 201 cm^2 à 500 cm^2 (surface active)

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire sur les listes des médicaments les pansements suivants, car la valeur thérapeutique n'est pas démontrée.

- Hydrofera Blue[MC] Classic (10,2 cm x 10,2 cm – 104 cm^2)
- Hydrofera Blue[MC] Classic (15,2 cm x 15,2 cm – 231 cm^2)
- Hydrofera Blue[MC] Classic Heavy Drainage (15,2 cm x 15,2 cm – 231 cm^2)
- Hydrofera Blue[MC] Classic ComfortCel Interface (15,2 cm x 15,2 cm – 231 cm^2)

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Hydrofera Blue[MC] Classic est une gamme de pansements absorbants non bordés, composés d'une mousse de polyvinyle alcoolisé imprégnée de bleu de méthylène et de violet de gentiane, qui présentent des propriétés bactériostatiques. Leur usage serait recommandé pour le traitement des plaies exsudatives avec ou sans infection locale. De plus, certains pansements de la gamme ont une paroi épaisse qui aiderait la mousse à résister à la compression pendant le traitement par pression négative. Présentement, aucun pansement antimicrobien de cette composition n'est inscrit sur les listes des médicaments. Par contre, y figurent, à certaines conditions, des pansements d'argent absorbants. Il s'agit de la deuxième évaluation des pansements Hydrofera Blue[MC] Classic (anciennement commercialisés sous le nom d'Hydrofera Blue[MC]) par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Février 2013 Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de la première évaluation de ces pansements, la valeur thérapeutique d'Hydrofera Blue[MC] Classic n'avait pas été reconnue, faute de données comparatives pertinentes. En effet, considérant qu'ils

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

n'appartiennent à aucune catégorie existante sur les listes des médicaments, l'INESSS avait jugé essentiel d'avoir des données cliniques comparatives, d'un niveau de preuve adéquat, contre un pansement antimicrobien à l'iode ou à l'argent inscrit sur les listes de médicaments, et ce, pour l'indication qui est reconnue à ces dénominations communes. De plus, il avait été mentionné que le bleu de méthylène et le violet de gentiane sont considérés, par les experts consultés, comme des agents à faible activité bactériostatique.

Pour cette deuxième évaluation, le fabricant a soumis notamment les études de Hurd (2019), de Woo (2017) et de Coutts (2014). L'INESSS a également apprécié l'affiche de Conwell (2004), qui présente les résultats d'une étude comparative entre les pansements Hydrofera Blue^MC Classic et des pansements contenant de l'argent (Acticoat^MC). Ces publications n'ont toutefois pas été retenues pour les raisons suivantes :

- Le but de l'étude de Hurd est de comparer les standards de soins à un protocole de prise en charge des plaies combiné à l'utilisation de pansements imprégnés de bleu de méthylène et de violet de gentiane. Par conséquent, il n'y a pas de comparaison de niveau de preuve adéquat avec un pansement antimicrobien à l'iode ou à l'argent inscrit sur les listes des médicaments.
- Le fabricant a soumis également des données non publiées d'une analyse de sous-groupe de cette même étude (Hurd) visant à comparer les pansements Hydrofera Blue^MC Classic aux pansements Inadine^MC dont la valeur thérapeutique n'a pas été reconnue par l'INESSS (2016). Ainsi, le comparateur n'est pas adéquat. De plus, l'étude n'est pas construite pour évaluer ce sous-groupe, les informations soumises sont incomplètes et ne permettent pas d'apprécier la validité de cette comparaison, notamment la proportion de patients ayant bénéficié d'un programme avancé de prise en charge des soins de plaies dans chacun des sous-groupes.
- Les études de Woo et de Coutts sont non comparatives.
- En ce qui concerne l'affiche de Conwell, le nombre de patients inclus est restreint, les paramètres d'évaluation ne semblent pas standardisés et l'affiche ne présente aucune analyse statistique comparative. De plus, les informations présentées sont incomplètes. En effet, ni la description des populations incluses dans les groupes de l'étude, dont les facteurs confondants et modificateurs de l'effet d'intérêt clinique, ni le type de plaies, dont la présence d'une infection locale, ne sont présentés. En outre, selon les experts consultés, le comparateur n'est pas optimal étant donné qu'il est réputé avoir une capacité d'absorption limitée.

Ainsi, parmi les publications soumises, aucune ne permet de comparer adéquatement l'efficacité des pansements Hydrofera Blue^MC Classic à celle de comparateurs jugés pertinents.

Perspective du clinicien

Pendant l'évaluation des pansements Hydrofera Blue^MC Classic, l'INESSS a reçu des lettres de professionnels du réseau de la santé et de l'Association des infirmières et infirmiers stomothérapeutes du Québec (AIISQ).

Les cliniciens rapportent notamment que les plaies chroniques ont un impact important sur la qualité de vie des patients. La prise en charge optimale de celles-ci est importante afin d'éviter de prolonger la durée des hospitalisations, de diminuer les réhospitalisations et de limiter les coûts associés aux suivis pour le changement des pansements. Idéalement, les pansements devraient être bien tolérés, accélérer le

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

processus de guérison, permettre un changement moins fréquent des pansements et réduire la douleur lors de ces changements.

Les auteurs des lettres reçues témoignent aussi d'expériences positives avec l'utilisation des pansements Hydrofera Blue^MC Classic. En effet, ceux-ci mentionnent que ces pansements sont efficaces pour le traitement des plaies chroniques et des plaies infectées, ils sont bien tolérés et, dans certains cas, pourraient permettre de réduire la fréquence des changements de pansements. De façon plus spécifique, les pansements Hydrofera Blue^MC Classic seraient faciles d'utilisation, accéléreraient le débridement autolytique, seraient malléables et très polyvalents, ce qui représente un atout important.

Finalement, les lettres relatent la recommandation de Santé Canada (2019) de limiter la durée d'utilisation des pansements Hydrofera Blue^MC Classic à un maximum de six mois. Néanmoins, cette limite s'avérerait très rarement problématique, selon le témoignage des cliniciens, puisqu'il est peu fréquent que ces pansements soient utilisés sur une durée aussi longue.

Besoin de santé

Il existe présentement plusieurs options thérapeutiques inscrites sur les listes des médicaments pour le traitement des plaies, notamment différents pansements antimicrobiens absorbants à base d'argent.

Bien que plusieurs options soient disponibles, il existe toujours un besoin de pansements plus efficaces qui, notamment, accélèrent la guérison des plaies, offrent une activité antimicrobienne ou une capacité d'absorption accrue, ou améliorent la qualité de vie des patients en réduisant la douleur lors du changement de pansement. En l'absence de données cliniques comparatives pertinentes, il n'est pas possible de déterminer si les pansements Hydrofera Blue^MC Classic représenteraient un choix supplémentaire équivalent à celui des comparateurs inscrits ni de montrer un bénéfice clinique incrémental pouvant répondre à un besoin non comblé.

CONCLUSION SUR LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'INESSS est d'avis que la valeur thérapeutique des pansements Hydrofera Blue^MC Classic n'est pas démontrée pour le traitement des personnes souffrant de brûlures graves ou de plaies chroniques graves avec infection locale. Il a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- Étant donné que les pansements Hydrofera Blue^MC Classic n'appartiennent pas à une catégorie existante sur les listes des médicaments, il est essentiel d'avoir des données cliniques comparatives, de niveau de preuve adéquat, contre un pansement antimicrobien à l'iode ou à l'argent inscrit sur les listes des médicaments, et ce, pour l'indication de paiement qui est reconnue à ces dénominations communes.
- Parmi les publications soumises, aucune ne permet de comparer adéquatement l'efficacité des pansements Hydrofera Blue^MC Classic à celle de comparateurs jugés pertinents.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Conwell P, Mikulski L et Tramontozzi M.** A comparison of two antimicrobial dressings: a randomized prospective trial comparing PVA foam with two organic pigments to a silver based wound dressing. Affiche présentée au Symposium on Advanced Wound Care, 2 au 5 mai 2004, Lake Buena Vista, FL, USA. [En ligne. Page consultée le 25 août 2020] https://www.hollister.com.br/-/media/files/posters/hwc-672-comparison_casestudy.ashx

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Coutts PM, Ryan J et Sibbald RG**. Case series of lower-extremity chronic wounds managed with an antibacterial foam dressing bound with gentian violet and methylene blue. Adv Skin Wound Care 2014;27(3 Suppl 1):9-13.
- **Hurd T.** Improving the quality of chronic wound care using an advanced wound management program and gentian violet/methylene blue-impregnated antibacterial (GV/MB) dressings: A retrospective study. Surg Technol Int 2019;35:58-66.
- **Santé Canada.** Rappels et avis de sécurité : Santé Canada met les Canadiens en garde contre le risque de cancer associé au violet cristallisé. Émis le 12 juin 2019. [En ligne. Page consultée le 25 août 2020] https://www.canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/70179a-fra.php
- **Woo KY et Heil J**. A prospective evaluation of methylene blue and gentian violet dressing for management of chronic wounds with local infection. Int Wound J 2017;14(6):1029-35.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

KEYTRUDA[MC]

Cancer de la tête et du cou

Avis transmis au ministre en novembre 2020

Marque de commerce : Keytruda
Dénomination commune : Pembrolizumab
Fabricant : Merck
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 25 mg/ml (4 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter des indications reconnues à Keytruda[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer de la tête et du cou, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Introduction du test diagnostic compagnon;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue

♦ En monothérapie, pour le traitement de première intention d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant localement ou métastatique, sans possibilité de traitement local à visée curative, chez les personnes :

- dont la tumeur exprime le PD-L1 (score combiné positif [SCP] ≥ 1);
  et
- dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

La durée maximale totale du traitement est de 24 mois.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, si ce dernier a été administré pour le traitement d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou.

- En association avec une chimiothérapie à base d'un sel de platine et du fluorouracile, pour le traitement de première intention d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant localement ou métastatique, sans possibilité de traitement local à visée curative, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

  La durée maximale totale du traitement par le pembrolizumab est de 24 mois.

  Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, si ce dernier a été administré pour le traitement d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou.

Évaluation

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal, humanisé et sélectif, dirigé contre le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (*Programmed death 1*, PD-1) afin de prévenir son interaction avec les ligands PD-L1 (*Programmed death-ligand 1*) et PD-L2. Le PD-1 est exprimé à la surface des lymphocytes infiltrant la tumeur, alors que PD-L1 et PD-L2 sont exprimés à la surface des cellules cancéreuses et des cellules présentatrices d'antigènes. La liaison des ligands au récepteur PD-1 limite l'activité et la surveillance immunologique des lymphocytes T dans les tissus périphériques. En inhibant cette liaison, le pembrolizumab active les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral et réactive l'immunité antitumorale. Il s'administre par voie intraveineuse tous les 21 jours.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Le pembrolizumab est notamment indiqué pour le « traitement de première intention chez les adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou non résécable récurrent, dont les tumeurs expriment le PD-L1 (score combiné positif [SCP] ≥ 1), tel que déterminé par un test validé » et pour le « traitement de première intention, en association avec une chimiothérapie à base de platine et de fluorouracil, chez les adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou non résécable récurrent ». Pour le pembrolizumab en monothérapie, seuls les bénéfices chez les patients dont les tumeurs expriment le PD-L1 ont été reconnus par Santé Canada. Il s'agit de la première évaluation de Keytruda[MC] par l'INESSS pour le traitement de ce cancer, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada et réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné avec Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Les cancers de la tête et du cou représentent un ensemble de cancers qui se développent dans la cavité orale, le pharynx, le larynx, la fosse nasale, les sinus paranasaux et les glandes salivaires. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2019, 1 680 cancers de la bouche et du larynx ont été diagnostiqués au Québec (6 450 au Canada), et que 515 décès ont été enregistrés (1 850 au Canada) (Société canadienne du cancer 2019). De 90 à 95 % des cancers de la tête et du cou sont des carcinomes épidermoïdes (McCusker 2020). Une surexpression du PD-L1 est observée chez 50 à 85 % de ceux-ci (Ferris 2016, Burtness 2019). Ces cancers touchent plus les hommes que les femmes. Les principaux facteurs de risque sont traditionnellement liés au tabagisme et à l'alcool. Néanmoins, le taux d'incidence du cancer de l'oropharynx secondaire au virus du papillome humain (VPH), notamment le type 16, est en augmentation, particulièrement dans la population nord-américaine. Parmi les patients atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou, environ 30 % ont une maladie récidivante localement ou métastatique. Ces stades incluent ceux avec une maladie avancée qui ne sont pas candidats à un traitement curatif, dont la maladie a récidivé après l'administration d'une thérapie à visée curative pour une maladie localisée, ainsi que les patients présentant une maladie d'emblée métastatique au diagnostic. Ceux dont la maladie récidive représentent la proportion la plus importante de ce groupe. Ces patients ont majoritairement déjà été exposés à un traitement de chimiothérapie et de radiothérapie qui peuvent laisser des séquelles résiduelles. Finalement, le pronostic des patients à ce stade de la maladie est sombre; la survie globale médiane est de moins d'un an (Argiris 2017).

Un traitement systémique à visée palliative est généralement indiqué pour le carcinome épidermoïde récidivant ou métastatique. Celui-ci dépend du site de la tumeur primaire, des traitements précédents, des symptômes, des comorbidités, du statut de performance et de la préférence du patient. Ce traitement consiste le plus souvent en un doublet de chimiothérapie à base d'un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) en association avec le fluorouracile (5-FU). Dans certains centres, une association sel de platine/taxane est utilisée. De la radiothérapie peut être administrée en complément, notamment si une réponse rapide est requise pour le contrôle local de la maladie. Lorsque la maladie progresse dans les six mois suivant l'administration d'un doublet de chimiothérapie à base d'un sel de platine, le nivolumab est l'option privilégiée en deuxième intention. Une taxane ou du méthotrexate sont d'autres options possibles.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Besoin de santé
Malgré la disponibilité de traitements de première intention, la progression survient rapidement à ce stade, soit généralement dans un délai de 6 à 9 mois. De plus, les traitements actuels causent des effets indésirables importants pour une population chez qui la maladie est déjà très morbide (notamment l'état général qui est altéré ainsi que des problèmes respiratoires, de déglutition ou d'élocution) ou qui présentent à la base des comorbidités. Des séquelles résiduelles d'une chimiothérapie/radiothérapie préalablement reçue au stade localement avancé sont observées assez fréquemment (neuropathies, dents extraites, difficulté à s'alimenter), ce qui limite les options possibles. Les traitements de deuxième intention donnent peu de résultats, à l'exception du nivolumab qui est l'option privilégiée en pratique, notamment en raison d'un profil d'innocuité plus favorable et d'un gain de survie global en comparaison des traitements de chimiothérapie, sur la base des résultats de l'étude CheckMate 141 (Ferris). Il est très rare que les patients puissent recevoir un traitement de troisième ou quatrième intention, car la majorité décède avant ou l'état général du moment empêche le recours à ces traitements.

L'objectif d'un nouveau traitement de première intention du cancer de la tête et du cou consiste donc en une amélioration de la survie globale et l'obtention d'une réponse survenant rapidement et plus durablement. Par ailleurs, une proportion appréciable de patients n'est pas apte à recevoir un traitement intensif à base d'un sel de platine. Pour ces derniers, une option offrant un profil d'innocuité plus tolérable et une stabilisation ou une amélioration de la qualité de vie est recherchée. Il est à noter que le contrôle local de la maladie contribue au maintien de la qualité de vie.

Analyse des données
Parmi les publications analysées, l'étude KEYNOTE-048 (Burtness 2019), complétée par des mises à jour des données (Rischin 2019, Greil 2020) et des résultats non publiés, est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une comparaison indirecte non publiée a également été appréciée.

L'étude KEYNOTE-048 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert, ayant pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab, en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie (sel de platine et 5-FU), à celles du régime EXTREME (cétuximab/platine/5-FU) pour un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique. Cette étude a été réalisée sur 882 sujets n'ayant jamais été traités à ce stade. Tous les patients avaient un cancer provenant de l'oropharynx, de la cavité orale, de l'hypopharynx ou du larynx. Les sujets avaient un indice de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. Parmi les critères d'exclusion, notons la présence de métastases cérébrales symptomatiques, une progression moins de six mois après une thérapie à visée curative (notamment le cétuximab ou un sel de platine) pour ce type de cancer, avoir reçu de la radiothérapie ou une autre thérapie systémique moins de deux semaines avant la répartition aléatoire et avoir été exposé à un anti-PD-1, un anti-PD-L1 ou un anti-PD-L2. Les patients étaient inclus sans égard au niveau d'expression de PD-L1. Une stratification a été réalisée selon l'ECOG (0 ou 1), le statut p16 (positif ou négatif; les patients avec un cancer provenant d'un site autre que l'oropharynx étaient considérés comme négatifs), et l'expression de PD-L1 (≥ ou < 50 %). Il est à noter que le résultat du score combiné positif (SCP, *combined positive score* [CPS]) était masqué aux sujets et aux investigateurs.

Le premier groupe de traitement recevait du pembrolizumab à une dose de 200 mg tous les 21 jours. Ce médicament était administré jusqu'à la progression de la maladie, une toxicité inacceptable ou sur un maximum de 35 cycles. Les patients ayant eu une réponse complète et ayant été traités pendant un

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

minimum de 24 semaines, y compris par deux doses administrées au-delà de la première constatation de la réponse complète, pouvaient cesser le pembrolizumab. Le retraitement était permis selon certaines conditions. À ce médicament s'ajoutait, pour le deuxième groupe, une chimiothérapie consistant en 6 cycles de 21 jours d'un sel de platine (cisplatine 100 mg/m^2 ou carboplatine à la dose selon la surface sous la courbe de 5 mg/ml/minute) au jour 1, en association avec du 5-FU à une dose de 1 g/m^2/jour en perfusion continue aux jours 1 à 4. L'investigateur pouvait remplacer la cisplatine par de la carboplatine pendant le traitement, en cas de toxicité. Le traitement comparateur, administré au troisième groupe, était le régime EXTREME. Il consistait en du cétuximab, administré chaque semaine (400 mg/m^2 pour la première dose puis 250 mg/m^2/dose par la suite), jusqu'à la progression ou une toxicité inacceptable, et ce, sans limite du nombre de doses. À ce médicament s'ajoutait la même chimiothérapie que celle administrée dans le deuxième groupe. Tous ces médicaments étaient administrés par voie intraveineuse. Des réductions ou omissions de dose étaient prévues en cas de toxicité. Les évaluations radiologiques étaient réalisées à la semaine neuf puis toutes les six semaines pour la première année et toutes les neuf semaines par la suite. Seuls les patients des deux premiers groupes, soit ceux recevant le pembrolizumab, pouvaient poursuivre leur traitement au-delà de la progression radiologique et jusqu'à confirmation de celle-ci, si l'investigateur le jugeait approprié.

Les deux paramètres d'évaluation principaux sont la survie globale et la survie sans progression selon les critères RECIST v.1.1 (Eisenhauer 2009), évaluées par un comité indépendant. Chacun de ces paramètres était évalué dans les trois groupes de traitements chez trois populations différentes, soit la population en intention de traiter (ITT), celle dont le SCP de PD-L1 est ≥ 1 et celle dont le SCP de PD-L1 est ≥ 20. Au final, il y avait 14 hypothèses primaires, y compris des hypothèses de supériorité et de non-infériorité, pour évaluer les deux paramètres principaux. Certaines hypothèses ont été testées en parallèle, d'autres selon une hiérarchie prédéterminée. Une correction statistique était prévue pour ces multiples analyses. Le plan statistique n'a toutefois pas été élaboré pour comparer le pembrolizumab en monothérapie au traitement pembrolizumab/chimiothérapie. Les principaux résultats sur la survie globale, obtenus à la deuxième analyse intérimaire après un suivi médian de 11,5 mois pour le groupe pembrolizumab en monothérapie, de 13,0 mois pour le groupe pembrolizumab/chimiothérapie et de 10,7 mois pour le groupe EXTREME, sont présentés dans le tableau suivant. Les résultats sont finaux pour trois des six évaluations présentées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats de survie globale de la deuxième analyse intérimaire de l'étude KEYNOTE-048 (Burtness 2019, EMA 2019)

Population à l'évaluation[a]	Pembrolizumab en monothérapie n = 301	Régime EXTREME n = 300	RRI (IC95 %) et valeur p[b]
ITT	11,6 mois	10,7 mois	0,85 (0,71 à 1,03)[c] p = 0,04563
SCP ≥ 1[d]	12,3 mois	10,3 mois	0,78 (0,64 à 0,96) p = 0,00855[e,f]
SCP ≥ 20[g]	14,9 mois	10,7 mois	0,61 (0,45 à 0,83) p = 0,00074[e,f]
	Pembrolizumab/chimiothérapie n = 281	**Régime EXTREME n = 278[h]**	
ITT	13,0 mois	10,7 mois	0,77 (0,63 à 0,93) p = 0,00335[e,f]
SCP ≥ 1[i]	13,6 mois	10,4 mois	0,71 (0,57 à 0,88) p = 0,00072[j]
SCP ≥ 20[k]	14,7 mois	11,0 mois	0,69 (0,51 à 0,94) p = 0,00984[l]

EXTREME : Cétuximab/platine/5-FU; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; ITT : Population en intention de traiter; RRI : Rapport des risques instantanés; SCP : Score combiné positif de PD-L1 (*combined positive score, CPS*).

a À la deuxième analyse intermédiaire (13 juin 2018).
b La valeur p rapportée est unilatérale.
c La non-infériorité est démontrée, car la borne supérieure de l'IC95 % est inférieure au seuil prédéterminé de 1,2.
d Cette analyse a été réalisée sur 257 sujets (pembrolizumab) et 255 sujets (régime EXTREME).
e Ce résultat est considéré comme le résultat final.
f La supériorité est démontrée, car la valeur p est inférieure au seuil prédéterminé, selon la séquence hiérarchisée. Le seuil prédéterminé pour le pembrolizumab en monothérapie était de 0,0109 pour la population SCP ≥ 1 et 0,0024 pour la population SCP ≥ 20. Le seuil prédéterminé pour le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie était de 0,0041 pour la population en ITT.
g Cette analyse a été réalisée sur 133 sujets (pembrolizumab) et 122 sujets (régime EXTREME).
h Les patients de ce groupe qui ont été recrutés pendant la suspension du recrutement du groupe pembrolizumab/chimiothérapie n'ont pas été inclus dans les analyses d'efficacité, ce qui explique la différence du nombre de sujets inclus dans l'analyse avec la première comparaison.
i Cette analyse a été réalisée sur 242 sujets (pembrolizumab/chimiothérapie) et 235 sujets (régime EXTREME) (EMA).
j Cette analyse est exploratoire, en raison de la séquence hiérarchisée.
k Cette analyse a été réalisée sur 126 sujets (pembrolizumab/chimiothérapie) et 110 sujets (régime EXTREME) (EMA).
l La supériorité n'est pas démontrée dans cette analyse, car la valeur p est supérieure au seuil prédéterminé de 0,0018, selon la séquence hiérarchisée.

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

- Il s'agit d'un essai de phase III, à répartition aléatoire avec comparateur actif jugé de bonne qualité méthodologique. Il inclut un nombre très élevé de sujets, dont très peu ont été perdus au suivi.
- Les facteurs de stratifications sont pertinents. Il est à noter toutefois que le seuil de PD-L1 déterminé concernant la stratification (≥ 50 contre < 50) était différent de celui des analyses de sous-groupes préplanifiées (SCP de PD-L1 ≥ 1 et ≥ 20).
- Les risques de biais de sélection et d'attrition sont considérés comme faibles. Cependant, un risque de biais de détection est possible en raison du devis ouvert. En effet, ce devis peut influencer des paramètres plus subjectifs tels que l'innocuité et la qualité de vie. Une étude à double insu aurait

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

été difficilement réalisable en raison, notamment, des différences majeures dans les schémas d'administration ainsi que des profils d'innocuité distincts.

- La survie globale constitue le paramètre le plus informatif pour évaluer l'efficacité des traitements, en particulier de l'immunothérapie, dans le contexte étudié. La permutation vers un autre traitement d'immunothérapie à la progression était permise dans les trois groupes, ce qui peut affecter les résultats de la survie globale. Il est à noter toutefois qu'un anti-PD1 ou anti-PD-L1 comme traitement subséquent a été utilisé chez seulement 6 % des sujets ayant reçu du pembrolizumab (monothérapie ou association), ce qui est rassurant pour la validité externe.
- La durée médiane du suivi est jugée adéquate.
- Les évaluations radiologiques étaient réalisées de façon rapprochée, ce qui évite de surestimer le délai de progression. De plus, elles ont été réalisées à l'aveugle par un comité indépendant selon les critères RECIST, ce qui atténue le risque de biais de détection lié au devis ouvert. Il est à noter que les patients qui, traités au pembrolizumab, ont eu une réponse complète pouvaient cesser ce médicament, alors que ceux traités au cétuximab devaient le poursuivre, ce qui peut constituer un biais de performance en faveur du comparateur.
- Le plan statistique est détaillé et tient compte des analyses multiples des paramètres d'évaluation principaux incluant tant les populations en ITT que les sous-populations SCP ≥1 et ≥ 20. Les analyses préplanifiées de survie globale et de survie sans progression concernant ces dernières sous-populations ne sont donc pas considérées comme exploratoires. Aucun paramètre d'évaluation secondaire n'a toutefois été ajusté pour la multiplicité des analyses; par conséquent, ceux-ci sont considérés comme exploratoires.
- Il y a eu moins de patients présentant au moins une déviation majeure du protocole dans le groupe pembrolizumab en monothérapie ([redacted] %) que dans les groupes pembrolizumab/chimiothérapie ([redacted] %) et régime EXTREME ([redacted] %). Les principales raisons de ces déviations dans les trois groupes sont liées au consentement et à la façon dont les effets indésirables ont été rapportés. L'effet de ces disparités est inconnu.

En ce qui concerne la validité externe de l'étude, les éléments suivants ont été relevés :

- Le comparateur utilisé dans l'étude KEYNOTE-048 est le régime EXTREME. Étant donné que la valeur thérapeutique de ce dernier n'a jamais été évaluée par l'INESSS et que le cétuximab n'est pas reconnu par Santé Canada pour cet usage, une recension des écrits scientifiques portant sur ce traitement a été réalisée afin de l'apprécier. Une seule étude a été retenue pour son analyse, soit l'essai EXTREME (Vermorken 2008 et 2014) qui est jugé de bonne qualité méthodologique et qui inclut un nombre important de sujets. Les résultats ont montré un bénéfice statistiquement significatif, mais jugé cliniquement marginal, concernant la survie globale (différence des médianes de 2,7 mois), la survie sans progression (différence des médianes de 2,3 mois) et les taux de réponse (différence de 16 %) en faveur du régime EXTREME, comparativement à l'association platine/5-FU. Bien que la fréquence d'apparition des toxicités de grade 3 et 4 était assez similaire entre les deux traitements dans cette étude, les experts consultés jugent qu'elle est majeure, ce qui entraine une réduction des doses dès l'instauration du traitement platine/5-FU, aux dires des experts consultés. Somme toute, l'INESSS est d'avis que les données disponibles sont satisfaisantes pour reconnaître les bénéfices cliniques du régime EXTREME.
- Le choix de ce comparateur est jugé pertinent, car il représente un standard de soins de certains pays et dans des recommandations d'experts (NCCN 2020). De plus, il est le comparateur privilégié pour des études de phase III en cours (Checkmate 651, KESTREL). Toutefois, ce n'est pas un

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

traitement utilisé au Québec en dehors de protocoles de recherche, ce qui est une limite à la validité externe. Actuellement, le plus utilisé en première intention est l'association sel de platine/5-FU. Une étude ayant comme comparateur l'association sel de platine/5-FU aurait donc été plus pertinente considérant la réalité québécoise.

- Les caractéristiques de base des sujets sont suffisamment détaillées et généralement bien équilibrées entre les groupes. Ceux-ci sont d'un âge médian de 61 ans, sont principalement des hommes (83 %), présentent majoritairement un statut de performance selon l'ECOG de 1 (61 %) et sont des fumeurs actifs ou d'anciens fumeurs (79 %). La majorité des patients avait une tumeur dont le SCP de PD-L1 ≥ 1 (85 %). La plupart des sujets présentaient une maladie métastatique (70 %). Elle provenait le plus souvent de la cavité orale (29 %) ou de l'oropharynx (39 %). Les caractéristiques de base des sous-populations SCP ≥ 1 et ≥ 20 sont similaires à celles de la population en ITT. La population est globalement représentative de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie, bien qu'elle soit jugée plus jeune et qu'elle présente un meilleur état de performance que les sujets qui pourraient recevoir les traitements en pratique. Les autres différences notées par les experts sont la plus grande proportion de femmes et de sujets avec un cancer de l'oropharynx en pratique clinique que dans l'étude, mais ces différences ne devraient pas avoir d'impact majeur sur les résultats.

<u>Comparaison du pembrolizumab en monothérapie avec le régime EXTREME</u>

Dans cette analyse, la supériorité sur la survie globale est démontrée dans les populations SCP ≥ 1 et ≥ 20 pour le pembrolizumab en monothérapie. Par ailleurs, ce médicament a été démontré non inférieur au traitement EXTREME dans la population en ITT, qui n'a pas été incluse dans l'indication reconnue par Santé Canada. Il est à noter que dans le sous-groupe de patients avec SCP de PD-L1 < 1, le rapport des risques instantanés (RRI) était de 1,37 (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] 0,86 à 2,2) dans une analyse post hoc. L'ampleur du gain concernant les deux résultats de supériorité est jugée cliniquement modeste sur la base des différences de médianes. L'effet sur la survie globale semble relativement homogène dans la majorité des sous-groupes à l'étude, mise à part l'analyse des sous-groupes en fonction du PD-L1. Un test d'interaction post hoc pour le SCP de PD-L1 semble montrer qu'il aurait un effet sur la réponse au pembrolizumab. Notons aussi que la médiane de survie globale obtenue pour le traitement comparateur est constante dans tous les groupes évalués (de 10,3 à 11,0 mois). D'ailleurs, ces médianes sont très similaires à celle obtenue dans l'étude EXTREME, soit 10,1 mois (Vermoken 2008), ce qui rassure sur la robustesse des résultats la concernant. L'interprétation du RRI est toutefois incertaine, car l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas satisfaite pour tous ces résultats.

Quant à la survie médiane sans progression, elle est plus courte avec le pembrolizumab en monothérapie pour la population en ITT (2,3 contre 5,2 mois), SCP ≥ 1 (3,2 contre 5,0 mois) et SCP ≥ 20 (3,4 contre 5,0 mois). Le pembrolizumab en monothérapie n'a pas démontré de supériorité pour ce paramètre en comparaison du traitement EXTREME. Ces résultats sont finaux. Les courbes de Kaplan-Meier illustrent que le pembrolizumab semble moins bien performer en début de traitement, puis les courbes se croisent au profit de ce dernier. L'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas respectée, bien que cela n'ait pas été formellement testé.

Concernant la réponse tumorale objective, paramètre secondaire de nature exploratoire, elle est également moindre avec le pembrolizumab dans toutes les populations évaluées (17 à 23 %) qu'avec le comparateur (35 à 36 %). Bien qu'étant faibles, les pourcentages de réponse complète sont cependant

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

plus élevés avec le pembrolizumab (5 à 8 % contre 3 %). Bien qu'une plus faible proportion de patients voient leur cancer régresser avec le pembrolizumab en monothérapie, la durée de la réponse, autre paramètre exploratoire, semble prolongée lorsqu'une réponse est observée (22,6 à 23,4 mois) comparativement au comparateur (4,2 à 4,5 mois). Il n'est toutefois pas possible de déterminer *a priori* les patients qui pourraient mieux répondre au traitement.

Comparaison de l'association pembrolizumab/chimiothérapie avec le régime EXTREME

La supériorité de la survie globale a été démontrée pour le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie en comparaison du régime EXTREME dans la population en ITT, où le gain médian observé de 2,3 mois est jugé aussi cliniquement modeste. Cependant, les valeurs p obtenues pour les populations SCP ≥ 1 et ≥ 20 dépassaient les seuils prédéterminés; le suivi s'est donc poursuivi jusqu'à l'analyse finale dans ces deux sous-populations, où les résultats finaux ont démontré une supériorité statistiquement et cliniquement significative (SCP ≥ 1 : médianes de 13,6 mois et 10,4 mois, RRI 0,65 [IC95 % 0,53 à 0,80] p < 0001; SCP ≥ 20 : médianes de 14,7 mois et 11,0 mois, RRI 0,60 [IC95 % 0,45 à 0,82] p = 0004). Hormis pour le SCP, l'effet dans les différents sous-groupes est relativement homogène. L'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas respectée pour la population en ITT. À l'instar de la monothérapie, le SCP semble prédicteur de la réponse.

Quant à la survie médiane sans progression, elle est semblable entre le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie et le comparateur pour les populations ITT (4,9 contre 5,1 mois), SCP ≥ 1 (5,0 contre 5,0 mois) et SCP ≥ 20 (5,8 contre 5,2 mois). Aucune supériorité n'est démontrée et ces résultats sont finaux. Concernant la réponse tumorale objective, paramètre secondaire de nature exploratoire, elle est semblable pour toutes les populations évaluées avec le traitement pembrolizumab/chimiothérapie (36 à 43 %) et le comparateur (36 à 38 %). La durée de la réponse, paramètre exploratoire, est de 6,7 à 7,1 mois pour le traitement pembrolizumab/chimiothérapie, comparativement à 4,2 à 4,3 mois pour le comparateur, selon les populations.

Retraitement

Dans l'étude KEYNOTE-048, le retraitement par le pembrolizumab en monothérapie était permis si une progression survenait au-delà de l'arrêt du traitement. La durée supplémentaire prévue était de 12 mois. Cela était possible lorsque ce médicament avait été cessé en raison de l'obtention d'une réponse complète, de l'administration de deux doses supplémentaires après la confirmation de celle-ci et d'une durée de traitement minimale de 24 semaines. Le retraitement était également possible lorsque la réponse obtenue était complète, partielle ou que la maladie était stable et que le traitement avait été administré durant 24 mois, qui était la durée maximale autorisée. Une minorité de sujets a reçu un retraitement dans l'étude, soit 11 patients. Parmi ceux-ci, 4 ont eu une réponse tumorale objective (Greil 2020).

Innocuité

Plus de 98 % des sujets ont rapporté des effets indésirables dans l'étude KEYNOTE-048, peu importe le traitement reçu. Les principales toxicités de tous grades rapportées dans les groupes pembrolizumab, pembrolizumab/chimiothérapie et EXTREME sont l'anémie (21 %, 58 %, 47 %), les nausées (16 %, 51 %, 51 %), la constipation (20 %, 37 %, 33 %), la fatigue (28 %, 34 %, 36 %), l'hypomagnésémie (4 %, 16 %, 40 %) et le rash (10 %, 11 %, 39 %). Par ailleurs, les effets indésirables de grade 3 ou plus ont été rapportés chez respectivement 55 %, 85 % et 83 % des sujets. Ceux ayant mené à l'abandon du traitement sont de 12,0 %, 32,6 % et 27,5 %, respectivement. Le pourcentage d'effets indésirables ayant mené au décès est

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

relativement élevé pour une thérapie à visée palliative (8 %, 12 %, 10 %), mais ceux considérés comme liés au traitement sont moindres (1 %, 4 % et 3 %). Le niveau de toxicité du pembrolizumab en monothérapie est jugé plus avantageux que celui de son comparateur, tandis que l'ajout du pembrolizumab à une chimiothérapie entraîne peu de toxicités additionnelles. Les résultats d'innocuité obtenus dans l'étude sont à l'image de l'expérience des cliniciens avec le pembrolizumab pour le traitement d'autres sites tumoraux.

Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée au moyen des questionnaires *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire 30 items* (EORTC QLQ-30), *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck Module* (EORTC QLQ-H&N35) et *EuroQoL group 5-dimension* (EQ-5D). Il s'agit de questionnaires validés. Les résultats ne sont pas publiés. Le pourcentage de patients ayant répondu aux questionnaires initialement et à la semaine 15 est élevé ([redacted] % et [redacted] %). Pour les deux traitements évalués, il ne semble pas y avoir de différence cliniquement significative entre la semaine 0 et la semaine 15, comparativement au traitement EXTREME. Rappelons que cette étude est à devis ouvert. Ainsi, il est possible qu'un biais ait été introduit dans les résultats de qualité de vie en raison du caractère subjectif de ce paramètre, ce qui en limite l'interprétation.

Comparaison indirecte

En l'absence de données comparatives du pembrolizumab, en association ou non avec une chimiothérapie, avec d'autres traitements utilisés pour le carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique, le fabricant a soumis une comparaison indirecte non publiée. Celle-ci a pour but de comparer le pembrolizumab, en association ou non avec une chimiothérapie, à divers traitements utilisés en première intention, notamment au traitement sel de platine/5FU qui est la comparaison d'intérêt pour la présente évaluation. Le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau (MAenR). Les paramètres évalués sont la survie globale et la survie sans progression. Ils ont été évalués dans la population en ITT et dans la sous-population SCP ≥ 1.

Les éléments relevés lors de l'analyse de la MAenR sont les suivants :

- La revue de littérature systématique a été réalisée adéquatement et les études retenues sont généralement pertinentes. Plusieurs études ont toutefois été réalisées avant l'an 2000, alors que l'épidémiologie de la maladie a évolué depuis. À ce sujet, mentionnons entre autres l'incidence augmentée de cancers secondaires au VPH de nos jours, qui touche des patients avec des caractéristiques de base différentes et dont la maladie est plus souvent métastatique au diagnostic. De plus, certaines études répertoriées n'ont été publiées que sous la forme d'abrégé; l'information disponible est donc parcellaire et n'a pas été révisée par des pairs.
- Le devis des études choisies est homogène, mais les durées de suivi, les critères d'inclusion et les caractéristiques initiales des populations de chacune d'elles sont variables ou non disponibles. Certaines de ces caractéristiques, notamment le tabagisme, le statut p16 et l'ECOG, ont une valeur pronostique prouvée. Il est à noter également que pour l'analyse selon la population SCP ≥ 1, seule l'étude KEYNOTE-048 a rapporté cette information. Les autres études du réseau ne tenaient pas compte de cette caractéristique.
- Les réseaux sont ouverts, ce qui limite la robustesse de la comparaison indirecte et rend impossible l'évaluation de la cohérence entre les estimés directs et indirects de la MAenR. Le nombre d'études

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

incluses dans le réseau est faible (n = 6 pour le paramètre de la survie globale et n = 3 pour celui de la survie sans progression). Chaque lien du réseau n'est représenté que par une seule étude. La MAenR a été réalisée selon un modèle à effet fixe pour cette raison. Cela suppose que l'effet réel du traitement est semblable dans toutes les études comparant le même traitement. On ne peut, selon cette approche, mesurer l'hétérogénéité entre les études puisque ce modèle présume qu'il n'y a pas de facteurs modificateurs d'effet ou que ceux-ci sont distribués également entre toutes les études incluses. Or, certaines observations mentionnées précédemment laissent supposer que cette hypothèse ne serait pas rencontrée.

- Une MAenR est un outil généralement utilisé pour comparer plusieurs traitements entre eux. La question qui a le plus d'intérêt pour la présente évaluation est la comparaison du pembrolizumab et pembrolizumab/chimiothérapie avec le traitement sel de platine/5-FU. Le comparateur commun à ces traitements dans le réseau est le régime EXTREME. Une comparaison indirecte par appariement (MAIC) aurait été plus appropriée dans ce cas. Toutefois, étant donné que les deux études d'intérêt sont ancrées par un comparateur commun, qu'elles incluent une proportion importante de la totalité des sujets du réseau et que les études incluses qui sont moins pertinentes sont situées en périphérie de la comparaison d'intérêt, cette méthodologie demeure acceptable. Contrairement à la MAIC, les caractéristiques de base des sujets inclus dans une MAenR ne sont pas ajustées.
- Certaines des courbes de Kaplan-Meier des différentes études du réseau ne respectent pas la proportionnalité des risques. C'est pourquoi les auteurs ont choisi de présenter des RRI variables dans le temps, calculés selon la méthode des polynômes fractionnés. Cette méthode est recommandée dans cette situation. Pour cette raison, il est difficile de déceler les incohérences puisque les résultats ne sont pas rapportés de la même manière que dans les études originales.

En général, les résultats de cette MAenR montrent que le pembrolizumab en monothérapie dans la population SCP de PD-L1 ≥ 1 et que l'association pembrolizumab/chimiothérapie dans la population ITT, qui sont d'intérêt pour l'évaluation, améliorent de façon statistiquement significative la survie globale à partir du sixième mois et la survie sans progression à partir du neuvième mois, comparativement au traitement sel de platine/5-FU. L'ampleur de l'effet augmente avec un suivi prolongé, tout comme l'incertitude liée aux résultats. Les résultats de la méta-analyse sont à l'image des courbes de Kaplan-Meier de l'étude KEYNOTE-048 préalablement présentée. Malgré les limites relevées, les résultats obtenus sont plausibles et conformes à ce qui serait attendu en clinique avec une immunothérapie.

Perspective du patient

L'INESSS a reçu une lettre de l'association *Life Saving Therapies Network*, un organisme destiné à l'amélioration de l'accès aux nouveaux traitements, au financement et à la promotion de la recherche et à des campagnes d'information et de sensibilisation. Cet organisme a mené des entrevues auprès de son cofondateur et de deux patients, ainsi qu'un sondage auprès de huit patients habitant au Canada et aux États-Unis. Toutes ces personnes sont survivantes d'un cancer de la tête et du cou. Certaines ont reçu du pembrolizumab. Cette association a aussi communiqué avec plusieurs groupes de défense des droits des patients atteints de cette maladie.

Ce type de cancer est mortel et nuit de façon importante à la vie quotidienne, sociale et familiale. Certains patients doivent compter sur l'aide de proches aidants pour, notamment, se laver et s'habiller. Les personnes atteintes de ce cancer peuvent avoir de la douleur, de l'inconfort, des crampes musculaires, de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

la difficulté à respirer, de la toux, de la dysphagie et de la difficulté à parler. Les chirurgies peuvent entraîner une défiguration et les traitements en général peuvent causer de la sécheresse buccale. Parmi les autres difficultés rencontrées par les patients, notons l'anxiété, la dépression et les crises de panique. Ces patients rapportent que les traitements actuels causent des toxicités importantes. Il est mentionné que le pembrolizumab représente une amélioration notable par rapport aux traitements actuellement disponibles et qu'il est bien toléré, ce qui permet aux patients de continuer de vivre normalement pendant le traitement. L'information fournie suggère que cela concerne le pembrolizumab en monothérapie et non en association avec la chimiothérapie. Les patients consultés considèrent qu'il est prioritaire d'offrir de nouveaux traitements plus efficaces et pouvant améliorer la survie ou la qualité de vie.

Perspective du clinicien

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

Les données évaluées sont d'un bon niveau de preuve. Bien que le comparateur de l'étude KEYNOTE-048 ne corresponde pas à celui actuellement utilisé dans la pratique clinique au Québec, cette étude montre que le pembrolizumab, en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie, est un traitement efficace en première intention d'une maladie récidivante et non traitable par thérapie locale, ou métastatique. Le fardeau du profil d'innocuité est meilleur (pembrolizumab en monothérapie) ou similaire (pembrolizumab/chimiothérapie) à celui du régime EXTREME. Puisque le comparateur de l'étude a été démontré supérieur au traitement le plus utilisé en pratique clinique dans la province (sel de platine/5-FU) pour l'efficacité, il est plausible de croire que l'ampleur de l'effet serait au moins comparable si le comparateur de l'étude KEYNOTE-048 avait été celui-ci.

Les données ne permettent pas de déterminer lequel des deux traitements proposés par le fabricant aurait le rapport risque/bénéfice clinique le plus optimal. Le choix du traitement reposerait donc davantage sur la charge tumorale, le SCP de PD-L1, les antécédents du patient, son statut de performance et sa préférence. La prédilection irait vers l'association pembrolizumab/chimiothérapie, avec l'objectif d'ajouter les bénéfices de l'immunothérapie à ceux déjà démontrés de la chimiothérapie. Toutefois, pour les patients inadmissibles à une telle association et dont les tumeurs expriment le PD-L1, le pembrolizumab en monothérapie demeurerait une alternative, ce qui permettrait de proposer un traitement actif à une population plus fragile. Ainsi, les deux traitements répondraient au besoin de santé initialement présenté, mais les populations ciblées seraient différentes.

Le traitement serait administré jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité inacceptable, sur un maximum de 24 mois, alors que le nombre de cycles du traitement actuel avec l'association sel de platine/5-FU est fixe. Les cliniciens sont majoritairement favorables au retraitement par le pembrolizumab dans les conditions prévues au protocole de l'étude KEYNOTE-048. Cette situation pourrait se produire dans de rares cas; il est rassurant, tant pour le clinicien que pour les patients, que le pembrolizumab puisse être à nouveau utilisé pour ceux qui ont obtenu une réponse satisfaisante et qui ont progressé une fois que ce dernier a été cessé.

Par ailleurs, le nivolumab est le principal traitement administré en deuxième intention du carcinome épidermoïde de la tête et du cou. Advenant l'inscription du pembrolizumab en association ou non avec une chimiothérapie, les patients ayant progressé avec cette immunothérapie ne recevraient pas de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

nivolumab en traitement de deuxième intention, puisque le mécanisme d'action des deux agents est le même.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du pembrolizumab en monothérapie et en association avec un sel de platine et du fluorouracile (5-FU) est démontrée pour le traitement de première intention du carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique.

Motifs de la position unanime

- L'étude KEYNOTE-048 est de bonne qualité méthodologique et inclut un nombre considérable de sujets.
- Bien que le comparateur de l'étude ne soit pas applicable au contexte québécois et que cela soit une limite à la validité externe, il est démontré supérieur à l'association sel de platine/5-FU, ce qui rassure sur les résultats attendus dans la population à traiter au Québec.
- Le pembrolizumab, en monothérapie dans la population dont les tumeurs expriment le PD-L1 (score combiné positif ≥ 1) et en association avec la chimiothérapie dans la population en intention de traiter, a démontré un gain statistiquement significatif, mais cliniquement modeste, de survie globale en comparaison du régime EXTREME.
- Le pembrolizumab en monothérapie est mieux toléré que la chimiothérapie. Par ailleurs, l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie ne semble pas être au prix d'une toxicité significative additionnelle.
- Les deux traitements répondent à un besoin de santé en permettant d'individualiser la thérapie. Ils constituent deux options supplémentaires pour le traitement de première intention du carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique.

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

Le prix soumis d'une fiole contenant 100 mg de pembrolizumab est de 4 400 $. Le coût d'un cycle de 21 jours de traitement à la dose fixe de 200 mg est de 8 800 $ en monothérapie. Pour les six premiers cycles, il peut être administré en association avec une chimiothérapie à base d'un sel de platine et de 5-FU, ce qui porte le coût à environ 8 828 $ par cycle. Ce coût est supérieur à celui des chimiothérapies à base d'un sel de platine et de 5-FU (24 à 32 $) et de chimiothérapies à base de carboplatine et de taxanes (42 à 142 $). Ces coûts sont calculés pour une personne d'un poids de 76 kg ou d'une surface corporelle de 1,85 m^2.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du pembrolizumab, en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base d'un sel de platine et de 5-FU, comparativement à cette chimiothérapie seule ou au régime EXTREME, pour le traitement de première intention du carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique. Étant donné que le régime EXTREME n'est pas un standard de soin au Québec, seule la comparaison avec la chimiothérapie est retenue. Cette analyse, qui porte sur la population en ITT sans égard au SCP de PD-L1 :

- 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;

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- porte sur un horizon temporel de 15 ans, ce qui représente un horizon à vie pour la majorité des patients;
- s'appuie principalement sur des données d'efficacité et d'innocuité provenant de l'étude KEYNOTE-048 pour les patients recevant le pembrolizumab et de la MAenR précitée pour ceux recevant la chimiothérapie à base d'un sel de platine et de 5-FU;
- retient des valeurs d'utilité spécifiques pour les états de santé dérivées des données de qualité de vie tirées de l'étude KEYNOTE-048, obtenues par le questionnaire EQ-5D. En présence d'un effet indésirable ou d'une diminution de la condition de santé du patient dans les mois précédant son décès, un décrément d'utilité spécifique à ce type d'événement est appliqué, lequel provient également de l'étude clinique;
- est réalisée selon la perspective d'un système public de soins de santé dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, des traitements concomitants et subséquents, de suivi et de prise en charge de la maladie, des soins de fin de vie, des tests de laboratoire ainsi que de la prise en charge des effets indésirables.

Le RCUI du fabricant, pour le pembrolizumab en monothérapie ou en association à la chimiothérapie à base d'un sel de platine et de 5-FU, s'établit respectivement à [redacted] et [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) lorsque comparé à la chimiothérapie seule, et ce, chez la population en ITT. Le fabricant a également soumis des analyses additionnelles, portant plus précisément sur le sous-groupe de patients ayant un SCP de PD-L1 ≥ 1. Il en ressort que le RCUI s'établit plutôt respectivement à [redacted] et [redacted] $/QALY gagné chez cette population.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. En raison de l'indication octroyée par Santé Canada, l'INESSS a toutefois retenu l'analyse effectuée sur le sous-groupe de patients ayant un SCP de PD-L1 ≥ 1 pour la comparaison du pembrolizumab en monothérapie avec la chimiothérapie, et l'analyse sur l'ensemble de la population (sans égard au SCP de PD-L1) pour la comparaison du pembrolizumab associé à la chimiothérapie avec la chimiothérapie. Il a également relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et a apporté notamment les modifications suivantes :

- Survie globale : À partir des données de l'étude KEYNOTE-048 (d'une durée de suivi maximale de 3,5 ans), le fabricant extrapole sur un horizon temporel de 15 ans la survie globale des patients recevant le pembrolizumab.
  - Pour la comparaison entre le pembrolizumab en monothérapie et la chimiothérapie à base d'un sel de platine et de 5-FU, selon les experts consultés, l'extrapolation du fabricant est jugée optimiste. Compte tenu de l'expérience d'utilisation du nivolumab en deuxième intention de traitement, une extrapolation plus conservatrice a été préférée (distribution de type Weibull). Une extrapolation encore plus conservatrice a été testée en analyse de sensibilité (distribution de type Exponentielle).
  - Pour la comparaison entre le pembrolizumab en association avec une chimiothérapie à base d'un sel de platine et de 5-FU et une chimiothérapie seule, selon les experts consultés, ces données sont également optimistes. Pour la même raison que celle avancée précédemment, une extrapolation plus conservatrice a été préférée en scénario de base et en analyse de sensibilité.
- Survie sans progression (pembrolizumab en association avec une chimiothérapie) : Afin de modéliser la survie sans progression pour les patients recevant la chimiothérapie à base d'un sel de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

platine et de 5-FU, le fabricant a utilisé les données du bras EXTREME de l'étude KEYNOTE-048 sur lesquelles les RRI en provenance de la MAenR ont été appliqués. L'extrapolation sur l'horizon temporel fait qu'un bénéfice numérique se dégage pour le pembrolizumab. Cependant, compte tenu du fait que l'étude n'a pas montré de différence statistiquement significative entre le pembrolizumab et le régime EXTREME en ce qui concerne ce paramètre, aucun gain n'a été considéré dans l'analyse de l'INESSS.

- Traitements subséquents : Le fabricant considère des proportions d'usage de traitements subséquents en s'appuyant sur celles de l'étude KEYNOTE-048. Toutefois, selon les experts consultés, ces proportions seraient plus faibles au Québec. De fait, compte tenu de l'âge plus avancé des patients québécois à ce stade de la maladie et de la détérioration rapide de leur état de santé, il y aurait une plus grande sélection de ceux pouvant amorcer une deuxième intention de traitement. Cette proportion a ainsi été établie à 50 %.
- Coût de traitement : Bien que la monographie de produit fasse état d'une posologie utilisant une dose fixe (200 mg par cycle), l'outil clinique publié récemment par l'INESSS sur le choix de la posologie du pembrolizumab indique plutôt que l'utilisation en établissements de santé devrait se faire en fonction d'une dose principalement déterminée à partir du poids des patients, à la posologie de 2 mg/kg, et ce, jusqu'à un maximum de 200 mg (INESSS 2020). C'est pourquoi, en analyse de sensibilité, l'INESSS a exploré l'impact d'une telle approche, à laquelle s'ajoute l'exclusion des pertes en médicament. Cette modification a un effet à la baisse important sur le RCUI, puisque l'effet du produit n'est pas modulé malgré une dose plus faible du produit.

De plus, une limite importante à l'analyse a été relevée. Elle porte sur le retraitement des patients. Ainsi, en l'absence de données robustes, notamment sur l'efficacité de cette pratique, sur la durée du retraitement et sur le pourcentage de patients concernés, l'INESSS n'a pas considéré le retraitement au pembrolizumab à la suite de la progression de la maladie survenant après un traitement de 24 mois.

À noter que, compte tenu de la méthodologie employée par le fabricant pour estimer les données de survie globale du bras recevant la chimiothérapie à base d'un sel de platine et de 5-FU, une incertitude importante demeure quant aux gains à long terme sur la survie globale obtenus avec le pembrolizumab en monothérapie ou en association. C'est pourquoi, à la demande de l'INESSS, le fabricant a soumis un nouveau modèle dans lequel une approche différente a été utilisée pour estimer ce gain. Selon l'INESSS, la similarité entre les gains obtenus au moyen de ces deux approches amoindrit l'incertitude soulevée quant à l'effet modélisé du pembrolizumab sur la survie globale.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le pembrolizumab en monothérapie à la chimiothérapie à base d'un sel de platine et de 5-FU pour le traitement de première intention du carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique ayant un SCP de PD-L1 ≥ 1

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				
1a. Distribution de type Weibull	1,02	0,81	68 713	84 378
1b. Distribution de type Exponentielle	0,77	0,62	68 170	110 484
2. Traitements subséquents	1,29	1,01	77 747	76 625
3. Coût de traitement	1,29	1,01	45 554	44 897
SCÉNARIO DE BASE				
1a+2	1,02	0,81	76 517	94 134[b]
BORNE INFÉRIEURE				
1a+2+3	1,02	0,81	49 822	61 482
BORNE SUPÉRIEURE				
1b+2	0,77	0,62	76 186	122 742
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 3 % que le ratio soit ≤ 50 000 $/QALY gagné et de 58 % qu'il soit ≤ 100 000 $/QALY gagné.			

5-FU : 5-fluorouracile; ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; PD-L1 : Ligands du récepteur de mort cellulaire programmée 1; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; SCP : Score combiné positif de PD-L1.

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 faible sur les résultats : le RCUI, selon une perspective sociétale, est de 94 822 $/QALY gagné.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le pembrolizumab en association avec une chimiothérapie à base d'un sel de platine et de 5-FU à la chimiothérapie seule pour le traitement de première intention du carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique

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				
1a. Distribution de type Weibull	1,09	0,85	92 482	108 521
1b. Distribution de type Exponentielle	0,86	0,68	92 043	135 775
2. Survie sans progression	1,31	1,02	93 571	91 847
3. Traitements subséquents	1,31	1,02	99 820	97 881
4. Coût de traitement	1,31	1,02	67 240	65 934
SCÉNARIO DE BASE				
1a+2+3	1,09	0,82	100 822	123 104
BORNE INFÉRIEURE				
1a+2+3+4	1,09	0,83	70 856	85 814
BORNE SUPÉRIEURE				
1b+2+3	0,87	0,66	100 779	153 455
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 0 % que le ratio soit ≤ 50 000 $/QALY gagné et de 22 % qu'il soit ≤ 100 000 $/QALY gagné.			

5-FU : 5-fluorouracile; ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

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

b La perspective de l'analyse a un impact faible sur les résultats : le RCUI, selon une perspective sociétale, est de 122 497 $/QALY gagné.

À la suite de ces modifications, le RCUI du scénario de base du pembrolizumab, en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie à base de platine et de 5-FU, est respectivement de 94 134 et 123 104 $/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, il varie respectivement de 61 482 à 122 742 $/QALY gagné et de 85 814 à 153 455 $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 $/QALY gagné est respectivement de 3 et 58 % pour le pembrolizumab en monothérapie et de 0 et 22 % pour le pembrolizumab en association.

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)

PD-L1

Actuellement, le test permettant de quantifier le niveau d'expression de PD-L1 pour le carcinome épidermoïde de la tête et du cou n'apparaît pas dans le Répertoire des analyses et n'est pas réalisé dans la population évaluée. Toutefois, vu l'indication octroyée par Santé Canada qui cible les patients dont les tumeurs ont un SCP de PD-L1 ≥ 1 pour l'usage du pembrolizumab en monothérapie, cette analyse devrait être introduite advenant l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab afin de déterminer les patients correspondant à l'indication.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Le PD-L1 est analysé par immunohistochimie. Deux trousses approuvées par Santé Canada sont validées pour le cancer épidermoïde de la tête et du cou. Le SCP de PD-L1 (tel qu'utilisé dans l'étude KEYNOTE-048), moins courant, est une manière d'exprimer le résultat du test. Il indique la proportion de cellules marquées avec l'anticorps PD-L1. Dépendamment du site anatomique, différents types de cellules sont considérés dans l'analyse (cellules tumorales, lymphocytes ou macrophages). Selon le type de cancer, les pathologistes ne retiendront pas nécessairement les mêmes cellules marquées et c'est pourquoi, si cette analyse est introduite, il devra y avoir un consensus dans les laboratoires experts des centres qui traitent ces patients. Une formation spécifique des équipes des laboratoires serait également à prévoir. Selon les experts consultés, le test ne serait réalisé que pour les patients dont la maladie est récidivante ou métastatique. Il ne serait pas réalisé au moment du diagnostic de la maladie localement avancé, même si une proportion élevée de ces patients (environ 25 %) récidivera après une thérapie à visée curative.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement d'une nouvelle indication reconnue au pembrolizumab pour le traitement de première intention du carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques et des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Cas incidents de cancer de la tête et du cou (3 ans)	1 776, 1 851 et 1 928	1 820, 1 943 et 2 074
Proportion des carcinomes épidermoïdes	[redacted] %	90 %
Proportion des cancers selon le stade de la maladie		
Précoce	[redacted] %	43 %
Localement avancé	[redacted] %	36 %
Métastatique	[redacted] %	20 %
Proportion des cancers de stade précoce ou localement avancé récidivants et non résécables	[redacted] %	18,3 %
Nombre de cas récidivants ou métastatiques (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	565, 602 et 640
Proportion des cas référés et traités par un oncologue	[redacted] %	64 %
Proportion de patients SCP ≥1 (monothérapie uniquement)	[redacted] %	80 %
Nombre de cas admissibles à un traitement de première intention pour la maladie récidivante ou métastatique (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	344, 368 et 393
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché des comparateurs		
Chimiothérapie[a]	[redacted] %	90 %
Régime EXTREME[b]	[redacted] %	0 %
Essais cliniques	[redacted] %	10 %
Parts de marché du pembrolizumab (sur 3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	44 %, 86 % et 86 %
Proportion des patients qui recevraient le pembrolizumab en association avec une chimiothérapie[a]	[redacted] %	65 %
Provenance de ses parts de marché		
Chimiothérapie[a]	[redacted] %	100 %
Régime EXTREME[b]	[redacted] %	0 %
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Proportion des patients qui ont recours à un traitement subséquent		
Pembrolizumab en monothérapie	[redacted] %	50 %
Pembrolizumab/chimiothérapie[a]	[redacted] %	50 %
Chimiothérapie[a]	[redacted] %	50 %
Traitement subséquent majoritaire reçu à la suite de		
Pembrolizumab en monothérapie	Chimiothérapie[a] : [redacted] %	Chimiothérapie[a] : 53 %
Pembrolizumab/chimiothérapie[a]	Docetaxel : [redacted] %	CarboP/PAC : 80 %
Chimiothérapie[a]	Nivolumab : [redacted] %	Nivolumab : 83 %

5-FU : 5-fluorouracile; CarboP/PAC : Chimiothérapie constituée de carboplatine et de paclitaxel; SCP : Score combiné positif; s. o. : Sans objet.

a La chimiothérapie consiste en une association d'un sel de platine et de 5-FU.

b Le régime EXTREME consiste en l'ajout du cétuximab à un sel de platine et du 5-FU.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de [redacted] patients, sans égard au SCP de PD-L1, un impact budgétaire net sur trois ans de [redacted] $ est estimé sur le budget des établissements de santé. Il a également soumis une analyse additionnelle, portant sur le sous-groupe de patients ayant un SCP de PD-L1 ≥ 1 pour la monothérapie et sur la population en ITT pour le traitement en association; il en ressort que les coûts additionnels sur trois ans sont plutôt de [redacted] $.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois apporté un ensemble de modifications et celles présentées ci-dessous ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre de cas récidivants ou métastatiques : L'analyse du fabricant repose sur différentes données épidémiologiques permettant d'estimer la population de patients admissibles au pembrolizumab. Bien que la méthode soit adéquate, quelques modifications ont été apportées au regard des hypothèses sous-jacentes; ces modifications ont pour effet de diminuer le nombre de cas admissibles à un traitement de première intention pour la maladie récidivante ou métastatique. Par conséquent, elles entraînent la diminution du nombre de patients et, donc, de l'impact budgétaire. Les principales modifications ayant le plus d'effet sur les résultats sont les suivantes :
  - Proportion de patients SCP ≥ 1 : Le fabricant considère qu'environ [redacted] % des patients présenteraient un tel niveau d'expression de PD-L1. Selon les experts consultés, cette proportion serait plus faible (80 %). Cela a pour effet de diminuer le nombre de patients et l'impact budgétaire.
  - Proportion des cancers selon le stade de la maladie : Le fabricant considère respectivement des proportions de [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % pour les patients atteints du stade précoce, localement avancé ou métastatique. Or, l'INESSS est toutefois d'avis que la répartition est plutôt de 43 %, 36 % et 20 %. Ces valeurs, jugées plus représentatives, sont celles qui ont été retenues. Ces modifications ont pour effet d'augmenter le nombre de patients et l'impact budgétaire.
  - Proportion des cancers de stade précoce ou localement avancé récidivants et non résécables : Le fabricant estime que [redacted] % des patients au stade localement avancé de la maladie subiront une récidive ou des métastases distales. De plus, il estime que, parmi les patients au stade précoce ou localement avancé de la maladie qui recevront un traitement curatif à la suite de leur récidive, [redacted] % auront une autre récidive et deviendraient admissibles au pembrolizumab. L'INESSS est toutefois d'avis que 25 % des patients au stade localement avancé de la maladie subiront une récidive ou des métastases distales et que, parmi ceux recevant un traitement curatif, 75 % auront une récidive. Ces modifications ont pour effet de diminuer le nombre de patients et l'impact budgétaire.
- Parts de marché des comparateurs : Selon le fabricant, le marché serait réparti entre la chimiothérapie à base d'un sel de platine et de 5-FU, le régime EXTREME ainsi que les études cliniques. Or, le régime EXTREME ne peut être retenu comme comparateur puisqu'il ne possède pas l'indication au Canada et n'est donc pas inscrit sur les listes. De plus, les experts estiment que la chimiothérapie à base de carboplatine et de docetaxel serait un comparateur pertinent (cette association étant particulièrement utilisée dans les établissements de santé de la région de Montréal). Toutefois, compte tenu de son coût similaire à celui de la chimiothérapie à base d'un sel de platine et de 5-FU, l'impact de ce changement est jugé négligeable. Ainsi, les parts de marché ont été modifiées afin de tenir compte du fait que la presque totalité des patients recevraient une chimiothérapie (90 %). Cela a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.
- Proportion de patients qui recevraient le pembrolizumab en association avec une chimiothérapie : Alors que le fabricant suppose que [redacted] % des patients recevraient l'association, l'INESSS est plutôt d'avis que ce serait les deux tiers. Ce changement s'appuie sur l'avis d'experts pour qui l'association à une chimiothérapie serait privilégiée à la monothérapie lorsque l'état du patient le permet, et cela afin d'augmenter la probabilité d'obtenir une réponse rapide et durable. Cela a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.
- Provenance des parts de marché : Le fabricant estime que le pembrolizumab obtiendra [redacted] % de ses parts de marché de la chimiothérapie à base d'un sel de platine et de 5-FU et [redacted] % du régime

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

EXTREME. Comme le régime EXTREME n'est pas inscrit sur la liste et que les comparateurs diffèrent entre l'analyse du fabricant et celle de l'INESSS, les provenances ont été modifiées afin de ne conserver que la chimiothérapie à base d'un sel de platine et de 5-FU. Ce changement a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.

- Traitements subséquents : L'analyse du fabricant inclut différentes options de traitements de deuxième intention, pour lesquelles les proportions d'utilisation varient selon le traitement reçu en première intention. Bien que cette méthode soit appropriée dans ce contexte, l'INESSS a modifié certaines de ces proportions, en s'appuyant sur l'avis des experts consultés. Cela a pour effet de diminuer l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Keytruda[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie à base d'un sel de platine et de 5-FU pour le traitement de première intention du carcinome épidermoïde de la tête et du cou de récidivants ou métastatique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	6 108 609 $	22 279 156 $	29 291 765 $	57 679 530 $
Nombre de personnes	144	444	620	620[a]
IMPACT NET				
Établissements	5 659 545 $	19 186 698 $	24 613 619 $	49 459 862 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[b]			35 631 293 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[c]			55 655 910 $

5-FU : 5-fluorouracile.

a Ce nombre total représente le nombre de patients qui amorceront un traitement au cours des trois années et qui le poursuivront d'une année à l'autre, jusqu'à un maximum de 35 cycles.

b Les estimations sont réalisées en tenant compte du fait qu'en établissements de santé, la dose de pembrolizumab administrée à chaque cycle est principalement déterminée selon la posologie de 2 mg/kg plutôt qu'une dose fixe de 200 mg. En se basant sur un poids moyen de 76 kg et en l'absence de perte en médicament, la dose considérée serait plutôt de 152 mg de pembrolizumab à chaque cycle.

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation du taux de récidive de 30 % pour les patients avec un cancer au stade précoce (20 %) et localement avancé (33 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 49,5 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 620 patients seraient traités au cours de ces années.

Par ailleurs, des coûts additionnels de 116 000 $, relatifs aux analyses biomédicales du test PD-L1 (105 $), sont attendus. Ces coûts tiennent compte du coût des réactifs, du matériel et du temps de technique. Cette estimation se base sur l'hypothèse selon laquelle tous les patients admissibles à un traitement de première intention pour la maladie récidivante ou métastatique sont testés. Il convient toutefois de signaler que l'administration de l'association pembrolizumab/chimiothérapie se fait sans égard au SCP; le test n'est ainsi pas requis pour ces patients, ce qui fait que les coûts additionnels sont vraisemblablement surestimés. De plus, notons que des coûts de services professionnels liés à l'interprétation de ces tests par un médecin spécialiste en cytopathologie sont à prévoir, mais n'ont pas été intégrés à l'analyse.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

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

L'ajout d'une indication reconnue à Keytruda[MC] pour le traitement de première intention du carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente, pour le système de santé québécois, un coût d'opportunité annuel moyen estimé à 16,5 M$ pour le traitement de 403 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'ajout d'une indication reconnue au médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouveaux médicaments ou de nouvelles indications sur la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

Coût d'opportunité lié à l'inscription de Keytruda[MC] – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens d'au plus 16 486 621 $

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement de première intention du cancer de la tête et du cou épidermoïde récidivant ou métastatique	40 922 $ en coût additionnel moyen par patient	403 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 $/heure	198 634 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 $/place	221 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 $/lit	220 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 $/jour	68 409 jours

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'ajouter une indication reconnue au pembrolizumab en monothérapie et en association avec un sel de platine et du fluorouracile (5-FU) pour le traitement de première intention du carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique.

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

Motifs de la position unanime

- Le pembrolizumab, en monothérapie dans la population dont les tumeurs expriment le PD-L1 (score combiné positif ≥ 1), et en association avec la chimiothérapie dans la population en intention de traiter, a démontré un gain statistiquement significatif, mais cliniquement modeste, de survie globale, en comparaison du régime EXTREME.
- En monothérapie, le pembrolizumab est mieux toléré que la chimiothérapie. L'ajout de ce médicament à la chimiothérapie ne semble pas être au prix d'une toxicité significative additionnelle.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Les deux traitements répondent à un besoin de santé en permettant d'individualiser la thérapie. Ils représentent deux options supplémentaires pour le traitement de première intention du carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique.
- Comparativement à la chimiothérapie à base de platine et de 5-FU, le ratio coût-utilité différentiel du pembrolizumab, en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie, est jugé élevé, ce qui en fait une option non efficiente.
- Le score combiné positif de PD-L1 devrait être introduit dans le Répertoire des analyses, advenant l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab en monothérapie, afin de déterminer les patients admissibles.
- Des coûts additionnels de 49,5 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab. Par ailleurs, des coûts additionnels d'au plus 116 000 $, relatifs aux analyses biomédicales du test PD-L1 (105 $), sont attendus.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du pembrolizumab, en monothérapie ou en association avec un sel de platine et du 5-FU, pour le traitement de première intention du carcinome épidermoïde de la tête et du cou, constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication, si le test diagnostic compagnon était introduit dans le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- La dose fixe de 200 mg augmente de façon importante les coûts par rapport à une dose ajustée en fonction du poids (2 mg/kg).
- Chaque réduction de 1 % du prix du pembrolizumab diminue le ratio coût-utilité incrémental de 1 135 et 1 459 $/QALY gagné lorsque celui-ci est respectivement donné en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie. L'impact budgétaire net sur trois ans de cette réduction du prix est de 576 190 $.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur le prix du pembrolizumab ainsi que sur celui de ses comparateurs et ne tiennent pas compte d'éventuelles ententes d'inscription confidentielles.
- L'analyse d'impact budgétaire prévoit que le nivolumab ne pourrait pas être administré après l'usage du pembrolizumab. Ainsi, la proposition de modification du critère présentée ci-dessous pour le nivolumab est considérée dans les présentes analyses économiques.

<u>Opdivo[MC]</u>

Advenant l'ajout de deux indications reconnues à Keytruda[MC], l'INESSS recommande au ministre de modifier l'indication reconnue d'Opdivo[MC] sur la L*iste des médicaments – Établissements* pour le traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique. L'indication reconnue deviendrait la suivante :

- pour le traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou à un stade métastatique ou localement avancé, sans possibilité de traitement local à visée curative, chez les personnes :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- dont la maladie a progressé pendant ou dans les 6 mois suivant la dernière dose d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine;
  et
- dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées et stables;
  et
- dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.

Il est à noter que le nivolumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, si celui-ci a été administré pour le traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Argiris A, Harrington KJ, Tahara M, et coll.** Evidence-based treatment options in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Front Oncol 2017;7:72.
- **Burtness B, Harrington K, Greil R, et coll.** Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic sqamous cell carcinoma of head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2019;394(10212):1915-28.
- **Comité directeur des statistiques sur le cancer de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2019. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer, 2019. Disponible à : https://www.cancer.ca/~/media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2019-FR.pdf?la=fr-CA.
- **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(2):228–47.
- **European Medicines Agency.** Keytruda. Assessment report. 17 octobre 2019. Disponible à: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0065-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
- **Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, et coll.** Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2016;375(19):1856-67.
- **Greil R, Rischin D, Harrington KJ, et coll.** Long-term outcomes from KEYNOTE-048: Pembrolizumab (pembro) alone or with chemotherapy (pembro+C) vs EXTREME (E) as first-line (1L) therapy for recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Abrégé présenté à ESMO virtual congress. 19 au 21 septembre 2020.
- **Institut national d'excellence en santé et services sociaux.** Posologies du nivolumab et du pembrolizumab. Juillet 2020. Disponible à: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Nivolumab_Pembrolizumab_Outil_Posologies-.pdf.
- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN clinical practice guidelines in oncology: Head and neck cancers. v.2.2020. Juillet 2020.
- **McCusker MG, Orkoulas-Razis D et Mehra R.** Potential of pembrolizumab in metastatic or recurrent head and neck cancer: Evidence to Date. Onco Targets Ther 2020;13:3047-59.
- **Ministère de la Santé et des Services sociaux.** Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale. Québec. Mai 2020. 87 pages.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Rischin D, Harrington K, Greil R, et coll.** Protocol specified final results of the KEYNOTE-048 trial of pembrolizumab as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/R HNSCC). Présentation orale à ASCO juin 2019. Chicago, États-Unis.
- **Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et coll.** Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 2008:359(11):1116-27.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

LUXTURNA[MC]

Dystrophie rétinienne héréditaire

Avis transmis au ministre en novembre 2020

Marque de commerce : Luxturna
Dénomination commune : Voretigène néparvovec
Fabricant : Novartis
Forme : Solution injectable sous-rétinienne
Teneur : 5 x 10^{E}12 vecteurs génomiques/ml

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Luxturna[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements*, pour le traitement de la dystrophie rétinienne héréditaire causée par des mutations bialléliques confirmées du gène *RPE65*, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Introduction du test diagnostic compagnon;
- Atténuation du fardeau économique;
- Réalisation d'un suivi clinique.

Indication reconnue

- pour le traitement des personnes ayant reçu un diagnostic de dystrophie rétinienne héréditaire causée par des mutations sur les deux allèles du gène codant pour la protéine RPE65. Pour être admissible au traitement, la personne doit présenter :

  - l'un des résultats suivants aux tests visuels, pour chaque œil :
    - une acuité visuelle corrigée maximale de 20/60;
      ou
    - un champ visuel de moins de 20 degrés dans au moins l'un des méridiens, mesuré dans l'isoptère III4e ou équivalent;

    et
  - un nombre suffisant de cellules rétiniennes viables, démontré par :
    - une zone de rétine d'une épaisseur supérieure à 100 µm au niveau du pôle postérieur, évaluée par tomographie par cohérence optique (TCO);
      ou
    - une zone sans atrophie ou dégénérescence pigmentaire d'une surface équivalente à au moins 3 fois le diamètre du disque optique;
      ou

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- un îlot de champ visuel résiduel à l'intérieur des 30 degrés entourant le point de fixation de l'isoptère III4e.

Seul un traitement de voretigène néparvovec est autorisé par œil. Sa réadministration en cas de perte d'efficacité n'est pas autorisée.

AVANT-PROPOS

Le voretigene neparvovec (VN), première thérapie génique faisant l'objet d'une évaluation par l'INESSS, constitue un véritable changement de paradigme thérapeutique, offrant une perspective d'amélioration de la condition à des patients atteints d'une maladie rare, caractérisée par le non-fonctionnement d'un gène particulier et qui ne bénéficient actuellement d'aucune option de traitement. Cette thérapie consiste en l'injection dans les deux yeux de virus modifiés qui contiennent une copie fonctionnelle du gène *RPE65*, afin que les cellules résiduelles de la rétine puissent à nouveau exprimer la protéine RPE65, protéine jouant un rôle essentiel à la vision. De plus, elle s'accompagne d'une transformation de la prise en charge, nécessitant de prendre en considération les bienfaits cliniques et les coûts, tout en considérant la complexité d'évaluation des maladies rares et l'incertitude quant aux effets à long terme de cette thérapie, afin d'en estimer au mieux la valeur thérapeutique.

Dans les présents travaux, un groupe d'experts comprenant notamment plusieurs professionnels de la santé dont la pratique est axée sur la prise en charge de patients souffrant de DRH, a été formé. Cela s'ajoute à une consultation pancanadienne de spécialistes, menée conjointement par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) et l'INESSS. Ces consultations ont permis d'échanger avec des ophtalmologistes rétinologues, un spécialiste en orientation et mobilité, un optométriste spécialisé en basse vision et un chercheur en neurobiologie et biologie rétinienne. Deux panels consultatifs, l'un regroupant des patients atteints de DRH et l'autre des représentants d'associations de patients, ont également été formés pour s'assurer que les intérêts, les besoins et les perspectives des personnes atteintes de DRH, étaient pris en considération dans cette évaluation. Finalement, un troisième panel constitué de citoyens a été formé pour s'assurer que les valeurs, les perspectives et les besoins de la société québécoise étaient pris en considération. La méthodologie relative à ces consultations de même que la démarche réflexive en éthique et la gestion des conflits d'intérêts et de rôles sont décrites dans des annexes complémentaires (INESSS 2020).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Mécanisme d'action, mode d'administration et indication

Le VN est une thérapie ciblant le gène codant pour la protéine de l'épithélium pigmentaire humaine de 65kDalton au niveau de la rétine (en anglais, *Retinal Pigment Epithelium* 65 kDa - RPE65). Il est injecté par voie sous-rétinienne et délivré par l'intermédiaire d'un vecteur adénoviral de sérotype 2, caractérisé par son tropisme rétinien et contenant l'ADNc de la protéine RPE65. Le VN vise ainsi à rétablir la synthèse et l'activité du gène codant pour la protéine RPE65. Il est indiqué « dans le traitement des patients adultes et des enfants qui ont une perte de vision due à une dystrophie rétinienne héréditaire causée par des mutations bialléliques confirmées du gène *RPE65*, et qui possèdent suffisamment de cellules rétiniennes

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

viables ». L'intervention est effectuée sur un œil à la fois, à au moins six jours d'intervalles, sous anesthésie générale et après réalisation d'une vitrectomie, l'ablation chirurgicale du corps vitré étant requise pour accéder à la rétine. Cette dernière est une procédure couramment réalisée pour traiter des conditions comme la rétinopathie diabétique ou un décollement de la rétine. Des corticostéroïdes sont administrés dans les jours qui précèdent et suivent l'intervention, afin de réduire le risque de réaction immunitaire dirigée contre le vecteur viral.

> ***Perspective des experts :***
> *L'administration du VN ne devrait être effectuée que par des chirurgiens expérimentés en matière de chirurgie submaculaire et subfovéolaire. La sélection des patients devrait également, selon certains experts, reposer sur l'expertise d'une équipe de professionnels spécialisée en DRH, y compris un généticien. Au Québec, cette dernière est restreinte à un nombre limité de centres.*

Conditions d'admissibilité

Puisque cette thérapie vise spécifiquement à rétablir l'activité de la protéine RPE65, elle ne peut être utilisée que chez les patients porteurs de mutations sur les deux allèles du gène codant pour cette dernière. Ces mutations doivent être confirmées à l'aide d'un test génétique.

Par ailleurs, un nombre suffisant de cellules rétiniennes viables est également requis. Pour que les patients soient admissibles à la thérapie par le VN, conformément aux critères d'inclusion de l'étude pivot documentant l'efficacité et l'innocuité du VN, leur tomographie par cohérence optique (TCO) doit confirmer l'une des caractéristiques suivantes du tissu rétinien :

- une zone d'épaisseur supérieure à 100 µm au pôle postérieur, évaluée par TCO;
- un îlot résiduel dans le champ visuel central d'un minimum de 30 degrés entourant le point de fixation de l'isoptère III4e;
- une zone sans atrophie ni dégénérescence pigmentaire d'une surface équivalente à au moins trois fois le diamètre du disque optique.

Un examen clinique de l'œil, une évaluation de la fonction visuelle et des tests d'électrophysiologie rétinienne sont également recommandés pour bien évaluer les candidats à la thérapie.

> ***Perspective des experts :***
> *Selon les experts consultés, l'évaluation de l'épaisseur de la rétine ne permet pas d'apprécier de façon objective et sans équivoque la santé générale de la rétine ni la quantité de photorécepteurs viables. Par ailleurs, les technologies permettant d'évaluer la structure et la viabilité des cellules rétiniennes ont grandement évolué au cours des dernières années. Plusieurs générations d'appareils d'imagerie par TCO sont actuellement utilisées en pratique courante. La détermination d'un seuil numérique standard arbitraire quant à l'épaisseur de cellules rétiniennes est jugée hasardeuse.*
>
> *La caractérisation des candidats au traitement devrait nécessiter une évaluation globale par des professionnels détenant une expertise clinique de pointe. Celle-ci devra être adaptée à l'âge du patient et comprendre un examen à l'aide d'une TCO avec un appareil de technologie récente, un test d'électrophysiologie rétinienne (électrorétinographie [ERG], potentiels évoqués visuels [PEV]), un examen du fond d'œil sous mydriatique, des tests d'acuité visuelle et de champ visuel, ainsi qu'une*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

appréciation de la vision fonctionnelle. Bien que la disponibilité de l'appareillage permettant sa mesure ne soit pas répandue, un test de sensibilité à la lumière en plein champ, serait également utile pour compléter l'évaluation de l'admissibilité des patients à la thérapie.

Certains experts estiment que le traitement par le VN devrait être instauré avant la destruction des photorécepteurs. Bien que ce phénomène soit lié à l'évolution naturelle de la maladie, ils sont d'avis que l'âge des patients ne devrait toutefois pas être le seul facteur pris en compte pour décider de l'admissibilité des patients au traitement. Les experts consultés jugent en majorité que la balance bénéfices-risques du traitement par le VN devrait être favorable pour la plupart des patients admissibles dont la détérioration de la fonction visuelle montre des signes d'accélération.

Perspectives des patients et des représentants d'association de patients :
Plusieurs patients rapportent une attente de l'ordre d'un à deux ans pour obtenir un diagnostic génétique. Pour certains patients, cette longue attente aboutit à un résultat non concluant ou qui nécessite des tests plus exhaustifs. Face à cette incertitude, les patients éprouvent une certaine appréhension quant aux délais d'attente possibles pour déterminer leur admissibilité à la thérapie advenant son remboursement. Par ailleurs, des représentants d'associations de patients concernés mentionnent que la majorité des personnes ne connaissent pas bien leur maladie, sa cause génétique et son caractère dégénératif.

Perspectives des citoyens :
Les citoyens s'interrogent sur les conditions idéales d'admissibilité à la thérapie pour les patients. Même si le nombre de patients potentiellement concernés reste faible, ils rappellent l'importance de formuler des critères clairs et rigoureux d'évaluation clinique des personnes admissibles pour bien encadrer l'introduction de la thérapie, le cas échéant.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Luxturna[MC] par l'INESSS, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité, dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné avec Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Physiopathologie et données épidémiologiques

Les DRH sont des maladies dégénératives rares de la rétine, habituellement diagnostiquées chez les enfants et les jeunes adultes. Bien que l'âge d'apparition des premiers symptômes et la vitesse de leur évolution soient très hétérogènes, ces conditions se manifestent par une dégénérescence visuelle progressive évoluant vers la cécité. Des mutations causales de plus de 270 gènes codant pour différentes protéines spécifiques de la rétine ont été identifiées à ce jour (Retinal Information Network 2020). La protéine RPE65, qui est l'une d'entre elles, joue un rôle central dans le cycle visuel puisqu'elle est indispensable à la réinitialisation des photorécepteurs à la suite de leur activation.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les patients présentant une DRH causée par des mutations du gène *RPE65* (DRH-RPE65) ont généralement une survenue précoce et une évolution plus rapide que celles des patients présentant d'autres mutations; ils ont donc souvent reçu un diagnostic d'amaurose congénitale de Leber (ACL) ou de rétinite pigmentaire (RP). La vitesse d'évolution de la maladie dépend de la capacité des cellules rétiniennes restantes à synthétiser la protéine RPE65 (Weleber 2011). Par conséquent, la cécité totale survient au cours des premières semaines de vie ou au cours des années préscolaires chez les patients les plus sévèrement atteints, ou jusque dans la trentaine chez ceux dont l'évolution est la plus lente. L'âge moyen auquel ils deviennent aveugles est de 16 ans (Chung 2019).

Aucune donnée épidémiologique spécifique au Canada n'a été répertoriée. Les estimations américaines et européennes de prévalence de RP varient de 1 sur 3 500 à 1 sur 4 000, dont 0,81 à 1,85 % des cas seraient médiés par le gène *RPE65* (Bunker 1984, Haim 2002). Quant à l'ACL, sa prévalence varierait entre 1 sur 33 330 et 1 sur 50 000, dont 1,7 à 6,8 % des cas seraient médiés par le gène *RPE65* (Christ 2014, Lloyd 2019). Ces données couplées à l'avis d'experts permettent d'estimer le nombre présumé de patients atteints d'une DRH-RPE65 entre 30 et 50 au Québec.

Présentation clinique

Le déficit d'activité de la protéine RPE65 est à l'origine de la destruction irréversible et progressive des cellules photoréceptrices conduisant à un dysfonctionnement généralisé de l'épithélium pigmentaire rétinien. La diminution de la vision en condition de faible luminosité et du champ visuel constituent souvent les premiers symptômes de la maladie, altérant progressivement la capacité des personnes atteintes à réaliser les activités de la vie quotidienne de façon autonome. Elle est fréquemment associée à une photophobie (sensibilité à la lumière). La progression de l'atteinte s'accompagne d'une détérioration plus ou moins rapide de la vision centrale, de la vision des couleurs et d'une cécité nocturne (nyctalopie). Elle peut également s'accompagner de mouvements erratiques involontaires des yeux (nystagmus) et d'une hypermétropie, se traduisant par une vision rapprochée floue et une vision nette des objets éloignés.

Évolution naturelle de la maladie

Une étude de cohorte rétrospective, multicentrique, basée sur la revue de dossiers médicaux de patients souffrant de DRH-RPE65 (Chung 2019) a été évaluée. Elle avait notamment pour objectif de mieux décrire l'histoire naturelle de la maladie, de décrire la variété des diagnostics cliniques reçus par les patients et d'établir des relations entre le génotype et le phénotype. Les paramètres visuels ayant été extraits des dossiers de patients sont les résultats des tests d'acuité visuelle, de champ visuel évalué avec l'appareil de Goldmann ainsi que ceux par TCO, des tests de vision des couleurs et de ceux de sensibilité à la lumière. Les résultats des imageries rétiniennes et des fonds d'œil ont été recueillis et analysés lorsque disponibles. L'étude rassemble les données relatives à 70 patients âgés de 1 à 43 ans (âge moyen de 15 ans et âge médian de 9 ans lors de leur première visite) présentant des mutations dans le gène *RPE65* et issus de 7 centres situés aux États-Unis ou en Europe. Les principaux résultats de cette étude montrent :

- Acuité visuelle : une diminution de l'acuité visuelle et du champ de vision avec l'âge ($p < 0,001$). Malgré la variabilité de la vitesse de détérioration de la fonction visuelle, un handicap visuel modéré et relativement stable est observé durant la première décennie de vie. Entre 15 et 20 ans, une détérioration graduelle de l'acuité visuelle est observée, suivie d'une accélération de cette dernière après l'âge de 20 ans.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Champ visuel : Un modèle de régression linéaire mixte utilisant la somme des degrés totaux de champ visuel a permis de déterminer une relation négative entre l'âge et le champ visuel. Malgré la largeur importante des écarts-types, les résultats indiquent que le champ visuel de Goldmann évalué à l'aide de l'isoptère produit par le stimulus III4e diminue d'un total de 25 degrés pour chaque œil chaque année, alors que pour la cible V4e, la diminution est plutôt de 37 degrés.
- Épaisseur rétinienne à la fovéa : les résultats ne permettent pas d'établir de lien entre l'épaisseur rétinienne et l'âge.
- Type de mutation : Un total de 56 mutations uniques du gène *RPE65* et 76 diagnostics cliniques différents ont été observés. Aucune relation claire entre les génotypes et les phénotypes n'a pu être mise en évidence.

Bien que la qualité méthodologique de cette étude soit faible et que ses résultats comportent des incertitudes inhérentes à la nature observationnelle et rétrospective de l'étude, ces derniers corroborent globalement l'expérience clinique rapportée par les experts consultés. Par ailleurs, ils reflètent bien la nature dégénérative précoce des DRH-RPE65.

Prise en charge actuelle

Aucun traitement à visée curative n'est disponible pour la prise en charge des DRH. Cette dernière repose donc actuellement sur des soins de soutien destinés à aider les patients à atteindre leurs objectifs de vie en dépit de la diminution progressive et inévitable de leur fonction visuelle.

Au Québec, les personnes vivant avec une DRH ont accès à des services en réadaptation et à des aides visuelles techniques remboursées à des stades plus avancés de la maladie, plus précisément lorsqu'elles démontrent une incapacité ou que leur acuité visuelle est de 6/18 ou moins. La réadaptation en déficience visuelle est un parcours de soins et services personnalisés faisant appel à différents professionnels, tels que des optométristes spécialisés en vision basse, des spécialistes de la réadaptation en déficience visuelle (SRDV), des spécialistes de l'orientation et de la mobilité (SOM), des ergothérapeutes et des travailleurs sociaux. Cette approche personnalisée vise à maintenir l'autonomie des patients et leur capacité à se déplacer de façon sécuritaire, même après qu'ils ont atteint une cécité totale. Les aides visuelles techniques, dont les appareils électroniques et des dispositifs de substitution sensorielle, sont quant à elles utilisées afin de maximiser l'usage de l'acuité visuelle résiduelle. Les technologies informatiques et Internet (en Braille ou sonores) peuvent également faciliter l'accès à l'information, en plus de favoriser l'intégration sociale et la scolarisation. Des formations destinées à optimiser l'utilisation de ces outils et accessoires fonctionnels sont également offertes.

Perspective des experts :

Les experts consultés confirment la grande variabilité interindividuelle en ce qui a trait à la progression de la maladie, y compris chez des patients présentant les mêmes mutations. Ils ont également mentionné qu'en dépit de la variabilité phénotypique, c'est, en règle générale, entre l'âge de 10 et 20 ans que les patients présentent une détérioration marquée de leur fonction visuelle.

Une fois que le diagnostic clinique (et, lorsque possible, génétique) est connu, la prise en charge des patients est limitée du point de vue ophtalmologique. La majorité des patients adultes ne seraient pas suivis de façon régulière en ophtalmologie et la prise

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

en charge en réadaptation débute habituellement lorsque des incapacités ont été observées. Depuis l'avènement des tests génétiques, certains patients sont suivis en centre de réadaptation dès le diagnostic.

Perspective des patients et représentants d'associations de patients :
Le caractère dégénératif de la maladie, l'imprévisibilité de sa vitesse d'évolution et ses symptômes hétérogènes confrontent les patients à des ajustements constants, parfois même au quotidien et tout au long de leur vie, et ce, dans plusieurs sphères de leur vie.

Selon les représentants d'association consultés, il n'existe pas de pont entre les spécialistes et les services de première ligne pour les personnes avec une déficience visuelle. Plusieurs patients ont souligné un manque de suivi médical et de soutien entre le diagnostic et la perte de vision complète (sans perception de la lumière), les amenant, pour certains, à devoir se débrouiller seuls pour trouver l'information et l'aide nécessaire afin de mieux comprendre leur maladie et de préserver leur autonomie. Face à une maladie dégénérative et aux défis rencontrés pour accéder aux services ou aides techniques, un sentiment d'impuissance est évoqué par plusieurs, alors qu'ils sentent pourtant avoir la capacité de contribuer pleinement à la société. Les représentants d'associations de patients ajoutent qu'une fois la cécité légale déclarée par un médecin, le programme d'accès aux aides visuelles est en revanche plus élargi et beaucoup plus accessible. Les patients rapportent en effet que le remboursement de certaines aides visuelles par la RAMQ est impossible avant d'avoir atteint cette étape.

Besoin de santé
Les DRH-RPE65 ont un effet significatif sur la qualité de vie des personnes atteintes et celle de leurs proches. Aucun traitement à visée curative n'est disponible. Il existe donc un très grand besoin de thérapies pouvant ralentir ou empêcher la progression de la perte visuelle des patients, afin de préserver leur autonomie dans la réalisation des activités de la vie quotidienne, ainsi que leur qualité de vie.
Par ailleurs, il existe un besoin de services d'accompagnement psychosocial permettant aux patients de s'adapter aux changements de vie drastiques qui vont accompagner l'évolution de leur maladie, et ce, avant que leur fonction visuelle devienne invalidante.

Perspective des experts :
Une prolongation du délai d'atteinte de la cécité peut se révéler très importante chez des adolescents en termes d'occasions d'apprentissage et d'éducation afin d'élargir le spectre des opportunités pour leur avenir. Les personnes atteintes d'une DRH développent généralement des habiletés compensatoires leur permettant d'optimiser leur vision résiduelle et d'effectuer certaines activités de la vie quotidienne. Ainsi, toute amélioration de la fonction visuelle pourrait faciliter la réalisation de ces tâches et maintenir ou accroître l'autonomie. La réduction de l'effort nécessaire à la réalisation de telles activités peut conduire à une amélioration appréciable de la qualité de vie.

Perspective des patients :
Les patients consultés rapportent être très autonomes dans leur domicile. En revanche, les déplacements à l'extérieur représentent un de leur plus grand défi puisque

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

l'environnement n'est pas toujours adapté à leur condition. Ils témoignent également de plusieurs préjugés amenant même certains à dissimuler leur maladie. Malgré leur perte visuelle, ils rappellent qu'ils sont toujours aptes à mener des activités professionnelles et sociales.

Perspective des citoyens :
Les citoyens déplorent le manque de soins de santé et de services sociaux pour une population dont la condition est dégénérative et dont les besoins sont pourtant croissants. En ce sens, la thérapie est porteuse d'espoir pour une maladie sans traitement actuellement. Ils s'interrogent cependant sur la prise en charge de tous les autres patients atteints de DRH qui ne pourront pas être admissibles à la thérapie, aux aides techniques ou aux autres services. Ils déplorent aussi le manque de services entre le début de la maladie et la présence d'une incapacité manifeste.

Analyse des données
Parmi les publications repérées, celles rapportant les résultats des études 301 (Russell 2017) et 302 (non publiés), ainsi que des études 101 (Maguire 2008 et 2009) et 102 (Bennett 2012 et 2016) et leurs données de prolongation (Maguire 2019) ont été retenues. Les différents paramètres d'évaluation de ces études sont décrits dans des annexes complémentaires (INESSS 2020).

L'étude 301 est une étude de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire réalisée à devis ouvert. Elle avait pour objectif d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité d'une administration séquentielle bilatérale de VN à des patients atteints d'une DRH. L'intervalle entre l'administration dans les deux yeux variait de 6 à 18 jours. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir une acuité visuelle corrigée maximale de 20/60 pour chaque œil, un champ visuel de moins de 20 degrés pour tous les méridiens, ou les deux, présenter une mutation biallélique du gène codant pour la protéine RPE65 confirmée génétiquement et suffisamment de cellules rétiniennes viables (évaluation selon les critères décrits dans la section des conditions d'admissibilité du présent avis).

Les patients ont été répartis aléatoirement selon un ratio 2:1 pour recevoir le VN à raison de $1,5 \times 10^{11}$ vecteurs génomiques dans l'espace sous-rétinien ou aucun traitement. Une stratification a été réalisée selon l'âge (< 10 ans ou ≥ 10 ans) et selon le niveau de luminosité le plus faible auquel le test de mobilité normalisé en luminosité variable (MLMT, de l'anglais multi-luminance mobility test) a été réussi au début de l'étude (< 125 lux ou ≥ 125 lux).

Le paramètre principal était la variation de la performance au MLMT réalisé en vision binoculaire; elle a été évaluée un an après l'administration du VN par rapport à celle de départ. Après un an, les patients n'ayant pas reçu le VN avaient la possibilité de le recevoir s'ils remplissaient toujours les critères d'admissibilité (*crossover*). Une analyse statistique hiérarchique a été appliquée pour contrôler l'inflation du risque alpha, incluant également les paramètres d'évaluation secondaires soit : la variation du seuil de sensibilité à la lumière plein champ par rapport au début, la performance au test de mobilité en vision monoculaire avec le premier œil traité et l'évolution de l'acuité visuelle. Les principaux résultats selon l'analyse en intention de traiter sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats de l'étude 301 évalués à 1 an (Russell 2017)

Paramètre d'efficacité	VN (n = 21)[a]	Aucun traitement (n = 10)[a]
Variation du score de mobilité en vision binoculaire[b]	1,8	0,2
(ÉT)	(1,1)	(1,0)
Plage de variation	0 à 4	-1 à 2
Différence	1,6	
IC95 %	0,72 à 2,41 (p < 0,0013[c])	
Variation du seuil de sensibilité à la lumière en champ total (en $\log_{10}$(cd.s/m²) [c,d]	-2,08	+0,04
Différence	−2,11	
IC95 %	−3,19 à −1,04 (p = 0,0004)	
Variation du score de mobilité en vision monoculaire – premier œil traité	1,9	0,2
(ÉT)	(1,2)	(0,6)
Plage de variation	0 à 4	-1 à 1
Différence	1,7	
IC95 %	0,89 à 2,52 (p = 0,0005)	
Évolution de l'acuité visuelle[e] (logMAR)	-0,16	0,01
Différence	−0,16	
IC95 %	−0,41 à 0,08 (p = 0,17)	

cd.s/m² : Candela seconde par mètre carré; ÉT : Écart-type; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; VN : Voretigène neparvovec.

a Les scores de vision fonctionnelle sont disponibles pour 20 patients du groupe VN (n = 20) et 9 du groupe contrôle (n = 9)

b Variation du score de performance au test de mobilité normalisé en luminosité variable en vision binoculaire par rapport à celui de départ.

c Moyenne des deux yeux par rapport à la valeur de départ.

d Mesure le seuil de luminosité pouvant être observé, reflétant le niveau de fonctionnalité des photorécepteurs. Un seuil bas correspond à une sensibilité élevée. Un résultat négatif correspond à une amélioration de la fonction photoréceptrice.

e Mesurée à l'aide de tests adaptés à l'âge.

L'appréciation de la qualité de la preuve pour chacun des résultats d'intérêt se retrouve au sein des annexes complémentaires (INESSS 2020). Les éléments clés relevés durant l'évaluation de cette étude sont les suivants :

- Il s'agit d'une étude de phase III, à répartition aléatoire, et multicentrique. Elle est de bonne qualité méthodologique, mais comporte un certain nombre de limites. Le devis ouvert et le faible nombre de patients sont partiellement contrebalancés par sa conduite en groupes parallèles et par l'évaluation à l'insu des évaluateurs indépendants du paramètre principal.
- Les caractéristiques de base des patients sont relativement bien détaillées; leur âge moyen était de 15 ans, 58 % d'entre eux étaient âgés de 10 ans ou plus et 58 % sont de sexe féminin. Certains déséquilibres pourraient toutefois influencer les résultats observés. En effet, la proportion de patients réussissant le test à un niveau de luminosité inférieur à 125 lux au départ est plus élevée dans le groupe ayant reçu le traitement (57 % contre 40 %). Ces derniers sont également plus jeunes que ceux n'ayant pas reçu de traitement (âge moyen de 14,7 ans contre 15,9 ans); or, l'ACL dont sont atteints les patients inclus constitue une des formes de DRH évoluant le plus rapidement. Cela laisse sous-entendre que les patients ayant reçu le traitement pourraient présenter une atteinte moindre que ceux non traités.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Enfin, une augmentation du score d'un point a été établie comme seuil de signification clinique du paramètre principal; cela représente un gain d'un niveau de luminosité, ce qui peut se révéler significatif pour les patients en ce qui concerne la facilité à effectuer certaines tâches de la vie quotidienne. Toutefois, une amélioration de cette ampleur est observée chez 4 des 10 patients n'ayant pas reçu le traitement. Considérant le caractère évolutif de la détérioration visuelle, cela soulève la question de la capacité du test à refléter fidèlement l'évolution de la vision fonctionnelle des patients.
- Le questionnaire utilisé pour évaluer le niveau de difficulté perçu par les patients et les proches aidants en ce qui a trait à la réalisation d'activités de la vie quotidienne, le Visual Fonction Questionnaire (VFQ-25), n'est pas validé dans le contexte des DRH. Les ajustements qui y ont été apportés ne couvrent pas les éléments usuels de mesure de qualité de vie (santé générale ou dimension émotionnelle).

Perspective des experts :
Les patients inclus dans l'étude ne devraient pas différer beaucoup de ceux qui seraient traités au Québec. Par ailleurs, le paramètre principal d'évaluation est jugé intuitif et pertinent pour apprécier la vision fonctionnelle des patients atteints d'une DRH, puisque la très basse vision rend les tests habituels d'évaluation de la vision (acuité visuelle, champ visuel, rétinographie) peu performants pour mesurer le gain fonctionnel. Toutefois, il ne prend pas forcément en compte l'augmentation de l'aisance et de la fluidité ainsi que l'économie d'énergie des participants à naviguer dans l'espace. Son utilisation en pratique clinique dans un avenir rapproché est peu probable. Les mesures de l'acuité visuelle et du champ visuel, bien qu'imparfaites, associées à l'évaluation qualitative de la vision fonctionnelle et de la qualité de vie, voire aux tests électrophysiologiques, sont les paramètres pertinents pour suivre l'évolution clinique de la maladie. Enfin, il aurait été intéressant d'utiliser une échelle d'acuité visuelle plus sensible que celles d'Holladay ou de Lange, comme celle de Berkeley Visual Rudimentary Test (BRVT) qui permet de détecter des changements plus facilement chez les patients avec une vision ultra-basse.

<u>Test de mobilité</u>
Les résultats de cette étude montrent qu'un an après l'administration bilatérale du VN, les patients traités ont eu une amélioration de leur performance au test de mobilité par rapport à ceux n'ayant reçu aucun traitement. Cela signifie qu'ils sont parvenus à effectuer le parcours à obstacle avec plus de précision (moins de quatre erreurs) ou plus rapidement (en moins de trois minutes) à un niveau de luminosité donné, ou à le réussir à un niveau d'éclairage inférieur. La différence de 1,6 point observée entre les groupes est statistiquement significative et supérieure au seuil d'un point défini dans le devis comme une différence minimale cliniquement significative. Toutefois, le seuil de 2 points semble plus à même de distinguer l'effet du traitement, puisqu'une proportion de 52 % des patients traités ont atteint une amélioration de cette ampleur, contre seulement 10 % (un patient) du groupe contrôle. Pour cette raison, la FDA a considéré qu'un seuil de 2 points comme différence minimale cliniquement significative est plus approprié (FDA 2017). Par ailleurs, une proportion de 65 % des patients traités a réussi le test au niveau le plus bas de luminosité (1 lux), alors qu'aucun d'entre eux n'en était capable avant l'intervention. Les résultats du test de mobilité réalisé en vision monoculaire sont d'une ampleur semblable à ceux obtenus en vision binoculaire, que ce soit avec le premier ou le second œil traité. Aucun des patients traités n'a vu

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

son score diminuer après un an. Deux d'entre eux n'ont toutefois pas eu d'amélioration. Bien que l'interprétation clinique soit limitée par la nouveauté de ce paramètre d'évaluation et comporte de l'incertitude en raison notamment des limites observées, ces résultats montrent que le VN permettrait d'accroître la capacité des patients à naviguer dans des conditions de faible luminosité.

> ***Perspective des experts :***
> *Compte tenu de la présence de nombreux facteurs confondants et de l'hétérogénéité de la présentation de la maladie qui auraient pu limiter la taille de l'effet, les résultats obtenus sont considérés comme positifs par certains experts consultés. L'amélioration observée pourrait accroître la période d'autonomie et repousser le recours à certaines aides visuelles et à des services de réadaptation.*

Seuil de sensibilité à la lumière en champ total

Une diminution de plus de 2 unités logarithmiques du seuil de sensibilité à la lumière achromatique a été observée dès l'évaluation réalisée 30 jours suivant l'intervention et est demeurée stable pendant un an dans le groupe traité. Aucun changement notable n'a été observé dans le groupe contrôle. Cela indique que le niveau de fonctionnalité des photorécepteurs des patients traités a augmenté. De façon générale, les participants qui ont démontré une amélioration au test de mobilité ont aussi démontré une amélioration de leur sensibilité à la lumière. Une amélioration du niveau de fonctionnalité spécifique des cônes et des bâtonnets est également observée lorsque la sensibilité à la lumière est évaluée à l'aide de lumière bleue et rouge, respectivement.

> ***Perspective des experts :***
> *Puisque ce test est peu utilisé en pratique courante, la transposition de ces résultats en gain fonctionnel pour le patient demeure incertaine. Ils sont toutefois jugés intéressants puisqu'ils reflètent une amélioration de la fonctionnalité des photorécepteurs.*

Acuité visuelle

L'acuité visuelle des patients traités est en moyenne passée de 1,18 à 1,03 LogMAR en un an, ce qui correspond à un gain de 8 lettres sur l'optotype, selon la charte de Holladay. Chez les patients n'ayant pas reçu le VN, une augmentation de 0,01 LogMAR a été observée, faisant passer le résultat d'acuité visuelle de 1,29 à 1,30 LogMAR après un an. La différence de -0,16 LogMAR entre les groupes correspond à des gains de 8,1 et 9 lettres, selon les chartes utilisées (Holladay ou Lange). Cette dernière n'atteint pas le seuil de signification statistique ni le seuil de signification clinique habituellement reconnu de 3 lignes ou plus (≥ 15 lettres) sur l'optotype[1]. La variation d'acuité visuelle de 30 % des patients a atteint ce seuil dans le premier œil traité et de 20 % dans le second.

> ***Perspective des experts :***
> *Un gain de 5 ou 10 lettres (1 ou 2 lignes) sur la charte ETDRS est considéré comme appréciable dans les essais cliniques portant sur d'autres maladies oculaires. Étant*

[1] Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. Ozurdex (dexamethasone implant). Company: Allergan, Inc. Application No 22-315. Approval Date 6/17/2009. Silver Spring (MD): The Center; 2011. [cited 2012 Apr 16]. Statistical review(s) [Internet] (FDA drug approval package). Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs /nda/2009/022315s000_StatR.pdf.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

donnée la nature de la thérapie, qui vise principalement le cycle visuel utilisé par les bâtonnets, une amélioration de l'acuité visuelle, médiée principalement par les cônes, n'était pas attendue. Le fait que certains patients aient constaté une amélioration de leur acuité visuelle est considéré comme très positif. Cela pourrait refléter une amélioration de la survie des cônes, indirectement causée par l'effet de la thérapie sur les bâtonnets.

Champ visuel

La différence observée quant à la variation moyenne de la somme totale des degrés du champ visuel de Goldmann entre le groupe de patients ayant reçu l'intervention par rapport à ceux du groupe contrôle atteint le seuil de signification statistique (378,7 [IC95 % : 145,5 à 612,0; p = 0,0059]. De plus, la plupart des participants traités a réussi le test de Goldmann en utilisant la plus petite cible (III4e). Le seuil de sensibilité de la macula mesuré par le test de champ visuel Humphrey a également augmenté dans le groupe traité, alors qu'aucun changement n'est observé dans le groupe contrôle. Du côté de la sensibilité fovéolire, aucune différence statistiquement significative n'a été observée. Ces résultats comportent toutefois beaucoup d'incertitude en raison de leur nature exploratoire et des limites de ces tests chez des patients avec une basse vision.

Perspective des experts :
Une amélioration, même modeste, de l'acuité visuelle, couplée ou non à une amélioration du champ visuel, peut aider à optimiser l'utilisation de la vision résiduelle des patients.

Capacité à effectuer des tâches de la vie quotidienne

Les réponses au questionnaire de vision fonctionnelle rempli par les parents des enfants de moins de 18 ans et les participants révèlent une augmentation du score de 2,6 points pour les patients traités, comparativement à une augmentation de 0,1 point dans le groupe non traité (différence de 2,4 points [IC95 % :1,0 à 3,8], p < 0,001) considérant un score de départ de 4,4 points. L'évaluation par les parents montre une augmentation de 3,9 points dans le groupe de patients traités par rapport à une diminution de 0,02 point, variation statistiquement significative (p = 0,002). Bien qu'il ne permette pas d'apprécier directement l'effet du traitement sur l'utilisation de services de réadaptation ou d'aides visuelles, ni ses impacts psychosociaux, le questionnaire modifié du VFQ-25 est toutefois jugé pertinent pour apprécier les conséquences de la thérapie sur l'autonomie des patients dans la réalisation d'activités de la vie quotidienne. Il est toutefois difficile d'apprécier la signification de ces résultats en termes d'amélioration de la qualité de vie des patients, puisqu'aucun seuil de signification clinique n'est établi.

L'ampleur des bénéfices obtenus par les patients du groupe contrôle qui ont reçu le VN après un an (*crossover*) est semblable à ceux du groupe destiné à recevoir le traitement au début de l'étude. Par ailleurs, les résultats de l'étude 302 indiquent que les bénéfices obtenus après un an semblent se maintenir jusqu'à quatre ans après l'administration du VN, durée maximale des données disponibles à ce jour. Le suivi des études de prolongation va se poursuivre jusqu'à l'obtention d'un recul de 15 ans. Aucune donnée documentant l'efficacité et l'innocuité d'un retraitement n'est par ailleurs disponible.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultats des études de phase I et II

Les résultats des tests de mobilité, de sensibilité à la lumière et d'acuité visuelle ainsi que ceux des questionnaires VFQ-25 des études 101 (Maguire 2008 et 2009) et 102 (Bennett 2012 et 2016) sont cohérents avec ceux de l'étude pivot. Cependant, le MLMT était en cours d'élaboration au cours de ces études, ce qui ne permet pas de comparer les résultats des tests de mobilité entre les études. Toutefois, l'ensemble des résultats appuient l'amélioration de la vision fonctionnelle des patients et de la fonctionnalité des photorécepteurs au cours des mois qui suivent l'administration de la thérapie. Par ailleurs, bien qu'ils comportent de l'incertitude liée à leur nature observationnelle, les résultats des études de prolongation de l'étude pivot ainsi que de celles de phase I (Maguire), montrent également que les bénéfices observés semblent se maintenir jusqu'à quatre ans. Par ailleurs, ils s'ajoutent à ceux d'une étude explorant la plasticité cérébrale chez des patients atteints d'ACL qui ont révélé une augmentation de l'activation du cortex visuel associée à une amélioration de la fonction et de la structure des voies visuelles corticales observée à l'imagerie par résonance magnétique à la suite de l'injection de VN (Ashtari 2015).

Perspective des experts :

Les experts déplorent le manque de données à plus long terme et donc l'incertitude quant à la durée des effets du VN. Une diminution de l'efficacité du traitement dans le temps est attendue considérant des données portant sur la durée d'expression du gène (Jacobson 2012, Pennesi 2018). Dans de telles circonstances, certains experts considèrent qu'une nouvelle injection pourrait être considérée, à la condition que des données probantes soient disponibles pour confirmer l'efficacité et l'innocuité d'une réinjection. Certains experts notent toutefois les risques associés à la réalisation d'une seconde vitrectomie sur un même œil.

Perspective des patients :

Les patients consultés jugent que les résultats des études cliniques sont dans l'ensemble encourageants et ont émis un grand optimisme quant à l'élargissement de ce genre de thérapie à d'autres gènes cibles. N'ayant aucune option de traitement, ils considèrent que cette thérapie représente une promesse de retrouver un peu de vision ou de garder ce qui leur reste. Certains ont fait remarquer que, du fait de ses propriétés régénératives, cette première option de traitement semble plus naturelle et discrète, comparativement aux systèmes de vision bionique. L'espoir que cette thérapie permettrait de prolonger suffisamment leur résidu visuel pour accéder à de futures thérapies plus bénéfiques est rapporté par certains patients. Des patients s'interrogent toutefois sur les raisons de l'absence d'amélioration de l'acuité visuelle ainsi que sur l'efficacité et les risques à long terme de la thérapie.

Profil d'innocuité

Aucun événement indésirable grave lié au produit n'a été observé dans l'étude 301. La plupart des événements oculaires étaient d'intensité faible. Les plus fréquents étaient une élévation transitoire de la pression intraoculaire (20 %), une cataracte (15 %), une inflammation oculaire transitoire (10 %) et des déchirures rétiniennes légères à modérées liées à l'intervention (10 %). Ces événements indésirables sont liés au caractère invasif et délicat de l'injection, à la vitrectomie nécessaire à l'administration de la thérapie (déchirure de la rétine, irritation de l'œil, dégénérescence maculaire, prurit de l'œil) ou aux

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

corticostéroïdes administrés pour minimiser le risque de réponse immunitaire au traitement (leucocytose chez 11 des 29 patients).

Aucune réaction immunitaire délétère n'a été relevée au cours de l'étude 301. Le virus adéno-associé est le plus couramment utilisé chez l'homme dans les essais cliniques portant sur les thérapies géniques oculaires, en raison, notamment, de son tropisme pour les cellules rétiniennes. Ce type de virus présente l'avantage de ne pas pouvoir se reproduire sans virus auxiliaire; il ne provoque donc aucune maladie et est moins immunogène que les autres virus (Colella 2012, Naso 2017, Surace 2008). Toutefois, il existe encore une incertitude relative aux conséquences qui pourraient survenir si la protéine RPE65 venait à être exprimée de façon non spécifique dans d'autres neurones de la rétine ou par des cellules non rétiniennes, notamment au niveau des photorécepteurs.

Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté dans les études 101 et 102. Seule l'étude 102 a rapporté la présence d'une réponse immunitaire humorale et cellulaire envers la capside adénovirale et le transgène. Celles-ci étaient bénignes et transitoires chez tous les participants. Des anticorps neutralisants contre le virus adéno-associé ont été détectés chez deux patients sans présence de réaction immunitaire.

Perspective des experts :
Les experts consultés soulignent que la procédure nécessaire à l'administration du VN comporte des risques de complications qu'il est nécessaire de considérer. En effet, l'administration du produit dans l'espace sous-rétinien est une procédure très délicate requérant beaucoup de finesse. Injecter le VN dans le bon espace en quantité suffisante peut nécessiter une réadministration au cours de la même intervention, ce qui est possible avec le contenu de la fiole fournie pour chaque œil. La vitrectomie est quant à elle plus communément pratiquée; les événements indésirables pouvant survenir peuvent être gérés au cours de la procédure. Par ailleurs, une maladie avancée s'accompagne de dommages structuraux à la rétine qui peuvent augmenter le risque d'effets indésirables liés à l'intervention. Ainsi, la balance risques/bénéfices de la thérapie doit faire l'objet de discussions individualisées avec le patient ou sa famille pour leur permettre de prendre une décision éclairée.

Perspective des patients :
Les risques liés à l'intervention et les effets secondaires potentiels ne semblent pas être perçus comme un frein par les patients. Selon certains, les complications ne peuvent pas être pires que leur condition qui chemine inévitablement vers la cécité complète (« le diagnostic est fatidique, inévitable, alors pourquoi attendre? », « il faut sauver ce qui reste »). Des patients reconnaissent toutefois que la procédure de vitrectomie est une opération risquée et qu'une intervention moins invasive serait préférable, selon certains d'entre eux. D'autres, malgré certaines inquiétudes, mentionnent que cela ne les empêcherait pas d'essayer la thérapie. Plusieurs ont d'ailleurs mentionné avoir confiance en l'expertise des spécialistes qui effectueraient la procédure.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique
Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Les DRH sont des maladies dégénératives rares menant inévitablement à la cécité. Aucun traitement permettant de ralentir ou de renverser la progression de la maladie n'est présentement disponible;
- Les symptômes des DRH liées à des mutations du gène RPE65 (DRH-RPE65) ont tendance à survenir plus précocement et à évoluer plus rapidement que ceux d'autres DRH, mais une grande hétérogénéité existe entre les patients dans la présentation et la vitesse de progression de la maladie;
- Le VN constitue une première thérapie visant à rétablir le cycle visuel en fournissant des copies fonctionnelles du gène RPE65 défectueux aux cellules rétiniennes;
- Un test génétique confirmant la présence de mutations bialléliques pour le gène RPE65 et la présence d'un nombre suffisant de cellules rétiniennes viables chez les patients sont requis afin d'être admissible au traitement par le VN. Par ailleurs, la caractérisation des patients à qui le VN apportera un réel bénéfice clinique demeure un enjeu;
- L'hétérogénéité de présentation et d'évolution de la maladie ne permet pas de connaître avec certitude l'ampleur de l'effet du VN et de déterminer les patients à qui il pourrait être le plus bénéfique.
- L'efficacité du VN dépend de l'expression du gène par les cellules rétiniennes viables restantes. La durée de ses effets dépend de la survie de ces dernières. La durée de son effet est donc incertaine et vraisemblablement variable d'un patient à l'autre.
- Les données cliniques disponibles démontrent notamment que le VN permet d'accroître la performance à un test de mobilité et d'augmenter la sensibilité à la lumière. En l'absence de connaissance de la différence minimale cliniquement significative pour le test de mobilité et la sensibilité à la lumière, il est difficile d'apprécier les bénéfices fonctionnels potentiels qui leur sont associés;
- Pour les mêmes raisons, la signification clinique de l'augmentation modeste des scores aux questionnaires VFQ-25 en termes d'amélioration de la qualité de vie des patients est incertaine.
- La majorité des événements indésirables sont transitoires et d'intensité faible à modérée. Ceux-ci sont par ailleurs liés à la procédure de vitrectomie nécessaire pour l'administration du VN. Toutefois, l'absence de données longitudinales ne permet pas d'évaluer l'innocuité à long terme du traitement;
- Aucune donnée documentant l'efficacité et l'innocuité d'un retraitement n'est disponible.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Délibération sur la valeur thérapeutique

En tenant compte des principaux constats et incertitudes précédemment mentionnés, les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que le voretigène néparvovec (VN) satisfait la valeur thérapeutique pour le traitement des personnes souffrant de DRH causée par des mutations sur les deux allèles du gène codant pour la protéine RPE65.

Motifs de la position majoritaire

- Le niveau de preuve de l'ensemble des données disponibles a été jugé de faible à modéré. Toutefois, les principales données évaluées proviennent d'une étude de phase III dont le devis a été jugé adéquat dans le contexte d'une condition rare.
- Le VN procure une amélioration significative de la performance à un test de mobilité et semble accroître la fonctionnalité des photorécepteurs. Cela devrait se traduire par une amélioration de la vision fonctionnelle des patients, d'ampleur toutefois difficile à apprécier.
- En améliorant la capacité à se déplacer dans des conditions de plus faible luminosité, le VN pourrait concourir à optimiser la vision résiduelle des patients, leur procurer une plus grande autonomie et un gain de qualité de vie. De cette façon, le VN pourrait combler partiellement le besoin de santé très important de cette population pour laquelle aucune autre option thérapeutique n'est disponible pour freiner l'évolution inévitable vers la cécité. L'ampleur de l'effet du VN sur le besoin de santé demeure toutefois incertaine.
- Bien que l'absence de données longitudinales limite l'appréciation de l'efficacité et de l'innocuité du VN à long terme et que la possibilité d'une diminution de l'effet à long terme ne puisse pas être écartée, un gain, même transitoire, ou une stabilisation de la fonction visuelle sont considérés comme significatifs. Cela est d'autant plus important que sa détérioration survient souvent au cours de l'adolescence, période de construction identitaire, de planification et d'élaboration de projets académiques et professionnels.
- Les événements indésirables rapportés sont principalement liés au caractère invasif et délicat de l'intervention, à la vitrectomie préalable ou aux corticostéroïdes administrés pour minimiser le risque de réponse immunitaire. Le profil d'innocuité est jugé favorable chez les patients présentant une altération marquée de la fonction visuelle.
- Il apparaît raisonnable, dans l'attente de données cliniques sur l'efficacité d'une réadministration du VN en cas de perte d'effet, de ne permettre qu'une seule administration de VN par œil.

Motifs de la position minoritaire

- Le niveau global de la preuve est jugé insuffisant et les incertitudes quant à son efficacité et son innocuité trop élevées.
- La démonstration du maintien de l'effet à plus long terme est jugée indispensable compte tenu de la nature chronique et dégénérative de la condition.
- L'efficacité de la thérapie en contexte réel de soins ne pourra pas être comparée à celle observée dans les études cliniques, faute d'utilisation des mêmes paramètres d'évaluation.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

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

Le prix soumis d'une fiole de VN de 1,5 x 10^{11} vg par ml (0,3 ml pour 1,5 x 10^{12} vecteurs génomiques) est de 515 750 $. Une fois le contenu de la fiole dégelé, dilué et mis en seringue, deux seringues sont obtenues, dont une supplémentaire si une seconde injection est requise au moment de l'intervention. Ces seringues permettent le traitement d'un œil. Précisons qu'un minimum de six jours est recommandé avant le traitement du 2e œil du patient. Le coût de traitement bilatéral d'un enfant ou d'un adulte est donc de 1 031 500 $.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de coût-utilité non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du VN par rapport à la prise en charge usuelle des patients atteints de DRH causée par des mutations bialléliques du gène *RPE65* et ayant suffisamment de cellules rétiniennes viables. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov à cinq états de santé discriminés selon la sévérité de la déficience visuelle, ainsi qu'un état absorbant de décès. Les états de déficience visuelle sont définis par une mesure de l'acuité visuelle ou du champ visuel moyens. Ces états sont les suivants et les proportions entre parenthèses désignent la distribution des patients dans chaque état avant l'administration du VN dans l'étude 301/302 :
  - HS1 (déficience visuelle modérée, 23 %);
  - HS2 (déficience visuelle grave, 32 %);
  - HS3 (déficience visuelle profonde, 23 %);
  - HS4 (cécité presque totale; comptage des doigts, 19 %);
  - HS5 (cécité totale; mouvement de la main, perception ou non de la lumière, 3 %).

  Les seuils servant à catégoriser les états sont déterminés selon les lignes directrices de *l'American Medical Association* (Rondinelli 2007) et sont comparables à ceux de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), à l'exception de l'état HS5 qui a été ajouté afin de décrire un état cécité totale;
- se base sur une modélisation en trois phases : initiale, de maintien et de progression à long terme. La phase initiale est uniquement considérée durant la première année, période pendant laquelle la déficience visuelle des patients peut s'améliorer ou se détériorer. La phase de maintien est uniquement considérée pour les patients ayant reçu le VN, période de 40 ans durant laquelle les patients demeurent dans le même état. Ultimement, durant la phase de progression, l'évolution des patients se fait à travers un modèle de survie à états multiples décrivant une probabilité, variable selon le temps, de se détériorer;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude 301/302. Les données d'efficacité portent sur l'acuité visuelle et le champ visuel de ces études pour la phase initiale de la maladie. Au-delà de la première année de traitement par le VN, puisqu'aucun changement significatif n'aurait été observé selon le fabricant, une stabilisation de l'effet est présumée sur une période de 40 ans. En ce qui concerne la phase de progression à long terme, la modélisation s'appuie sur la cohorte rétrospective précitée (Chung 2019), constituant une revue de dossiers médicaux de patients souffrant de DRH-RPE65;
- présume du maintien de l'efficacité du VN sur 40 ans, période au-delà de laquelle la vision recommence à se détériorer. La vitesse de progression serait réduite de 25 % pour les patients ayant reçu le VN 40 ans auparavant, comparativement à ceux ayant reçu la prise en charge usuelle uniquement, en s'appuyant sur l'hypothèse selon laquelle environ 25 % de la rétine est traitée par le VN;

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- retient des valeurs d'utilité dérivées de l'étude de Lloyd et coll. (2019), ajustés pour des tarifs d'utilité populationnels canadiens, selon les méthodes décrites par Xie et coll. (2016). L'étude de Lloyd se base sur des vignettes descriptives de chaque état, valorisées à l'aide de l'outil *EuroQol Group 5-Dimensions 5-Level* (EQ-5D-5L) par six experts en ophtalmologie et spécialistes de la rétine;
- est réalisée selon la perspective sociétale, dans laquelle sont considérés les coûts du VN et de son administration, des suivis médicaux, de la prise en charge des effets indésirables liés à l'intervention et des tests d'admissibilité qui précèdent l'administration du VN. En outre, des coûts autres que ceux des soins de santé sont considérés, notamment ceux liés à l'adaptation du domicile, la prestation pour invalidité ainsi que ceux de pertes de productivité (présentéisme, absentéisme et pertes d'emploi) des patients et des proches aidants.

Sur la base d'analyses probabilistes, son RCUI est estimé en moyenne à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). La probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] et [redacted] %, respectivement. Selon l'analyse déterministe, son RCUI est plutôt estimé à [redacted] $/QALY gagné. Les analyses de sensibilité déterministes effectuées montrent que ce dernier pourrait varier de [redacted] à [redacted] $/QALY gagné.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, le modèle conceptualise adéquatement l'évolution de la maladie. L'analyse comprend toutefois plusieurs limites, dont les plus importantes sont décrites ultérieurement. Notons d'emblée que la modélisation est basée sur la mise en commun de deux études aux devis différents et aux populations légèrement différentes. D'autre part, les états de santé sont décrits par des paramètres secondaires de l'étude 301/302. Compte tenu des données disponibles et du contexte d'une maladie rare, la qualité méthodologique du modèle a été jugée acceptable pour apprécier l'efficience du VN. Il a relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation des RCUI et apporté notamment les modifications suivantes :

- Perspective de l'analyse : L'analyse du fabricant formulée selon une perspective sociétale présume que divers coûts non associés au système de santé pourraient être évités suivant l'administration du VN. Par exemple, il éviterait des pertes de revenu, des coûts additionnels associés à la scolarisation de même que des coûts associés à l'adaptation du domicile. Des coûts associés au présentéisme ainsi que ceux associés à la perte, par le patient, de la prestation pour invalidité sont également considérés. Les données disponibles ne permettent cependant pas de déterminer que, pour un patient avec une déficience visuelle installée, l'amélioration ou la dégradation de celle-ci viendrait affecter son admissibilité, notamment à la prestation d'invalidité. Il y a donc une importante incertitude liée à prise en considération des coûts sociétaux dans le modèle. Notons que les différentes analyses effectuées par l'INESSS se distinguent notamment selon la perspective retenue. Pour les analyses où la perspective sociétale est retenue, de légères modifications ont été apportées. Celles-ci ne tiennent pas compte du présentéisme, paramètre dont l'estimation s'avère hasardeuse et difficilement quantifiable. De plus, il n'a pas été considéré que les patients perdraient la prestation pour invalidité.
- Durée d'efficacité du VN : Une incertitude réside sur le maintien du niveau de vision des patients à long terme suivant l'administration du VN. L'hypothèse selon laquelle elle se maintiendrait sur 40 ans n'est pas basée sur des données probantes. Les données publiées portent sur un suivi maximal de quatre ans. Des données confidentielles partagées par le fabricant suggèrent que [redacted] patients traités dans l'étude de phase III ont été suivis jusqu'à [redacted] ans. Toutefois, selon les experts consultés, divers facteurs peuvent influencer l'effet à long terme. Parmi ceux-ci, ils évoquent la

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

possibilité que la dégénérescence se poursuive. Ils mentionnent également la possibilité que l'activité du promoteur viral diminue progressivement, comme observé dans certaines études précliniques. Ainsi, des plateaux temporels d'efficacité de VN de 10 et 20 ans sont jugés plus raisonnables.

- Perte d'efficacité : L'hypothèse du fabricant voulant qu'au terme de la phase de maintien, un effet résiduel du VN réduise la progression de la maladie de l'ordre de 25 % est considérée comme arbitraire et n'a pas été retenue. Ainsi, elle a été jugée équivalente à celle observée en l'absence de traitement.
- Valeur d'utilité : Le fabricant retient les valeurs d'utilité dérivées de six experts en ophtalmologie et spécialistes de la rétine en ajustant selon des tarifs d'utilité de la population canadienne. Cette étude présente des limites importantes, dont le faible nombre d'experts qui ont rempli les deux questionnaires génériques (EQ-5D et HUI3) pour chacun des états de santé. D'ailleurs, l'un des experts n'a pas fourni de réponse dans les domaines relatifs au fonctionnement émotionnel, parce qu'il s'estimait incapable de les évaluer adéquatement. De plus, pour le questionnaire HUI3 qui contient une composante sur la vision, la valeur associée à l'état de santé HS5 est négative, ce qui s'interprète comme un état pire que la mort. Cet autre élément contribue à semer le doute sur la validité des résultats obtenus dans cette étude. En l'absence de données publiées portant spécifiquement sur les patients atteints de DRH causée par des mutations bialléliques du gène *RPE65*, une évaluation directe auprès des patients suivis dans l'étude 301/302 aurait été d'intérêt. En analyse de sensibilité, le fabricant a retenu les valeurs d'utilité dérivées de Brown (1999), lesquelles portent sur des patients avec diverses conditions menant à la cécité (dégénérescence maculaire, rétinopathie diabétique, détachement de la rétine, obstruction de la veine rétinienne, cataracte). Ces valeurs d'utilité sont obtenues au moyen d'un arbitrage temporel et stratifiées selon différentes catégories d'acuité visuelle, lesquelles sont découpées de façon plus fine que la structure de la modélisation actuelle. La moyenne de celles-ci a donc été effectuée pour les attribuer aux états de santé de la présente modélisation. Dans l'hypothèse voulant que ces états de santé soient transitifs d'une condition de santé visuelle à une autre, l'INESSS a jugé plus adéquat de les retenir. Bien que cette approche ne soit pas sans limite, elle comporte notamment pour avantage de s'appuyer sur l'expérience de vie de patients et sur un plus grand échantillonnage. Les données sélectionnées par l'INESSS suggèrent des valeurs d'utilité légèrement plus élevées aux états HS4 et HS5, ce qui diminue l'ampleur du bénéfice de préserver une meilleure vision plus longtemps.

Des limites importantes à l'analyse ont toutefois été relevées et celles-ci sont discutées ci-dessous.

- Probabilités de transition lors de la phase initiale : En raison du faible nombre de patients évalués dans l'étude 301/302, certaines transitions ne peuvent être étayées par des données observées. Le fabricant a effectué un ajustement en retenant l'hypothèse selon laquelle l'amélioration de la condition des patients dans l'état de santé HS5 et recevant le traitement serait du même ordre que chez les patients dans les autres états. En ce qui concerne l'absence de transitions vers certains états (par exemple HS1 vers HS4, HS2 vers HS4), aucun ajustement n'a été effectué. L'INESSS comprend les limites associées aux données manquantes et considère que toute correction additionnelle de sa part n'aurait pas rehaussé la qualité de l'analyse. Conséquemment, les transitions du scénario de base du fabricant sont maintenues.
- Modélisation et utilisation de paramètres secondaires : En l'absence d'information permettant de transposer en qualité de vie les données du MLMT, les données d'acuité visuelle et de champ visuel

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

ont plutôt été utilisées. Bien que cela puisse diminuer l'incertitude à cet égard, cela conduit à moins bien saisir l'impact du VN sur la fonctionnalité du patient, puisque le score au MLMT ne corrèle pas nécessairement avec l'acuité et le champ visuels. De surcroît, aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur l'acuité visuelle lorsque mesurée selon l'échelle Holladay. À titre informatif, l'INESSS note que le modèle économique soumis suit une approche basée sur l'étude de Viriato (2020), laquelle suit une structure comparable à celle utilisée dans l'étude de Johnson (2019). Certains modèles (Uhrmann 2020, Zimmermann, 2019 (utilisé par l'*Institute for Clinical and Economic Review*)) retiennent uniquement deux états de santé (en vie ou décédé).

- Histoire naturelle de la maladie : La DRH causée par des mutations bialléliques du gène *RPE65* est une maladie au long cours dont la progression est lente dans certains cas. Le suivi limité de l'étude 301 (un an) fait que toutes les transitions dépassant la première année suivant l'administration du traitement sont estimées à partir d'une cohorte historique précédemment décrite. Ses données sont ajoutées à la modélisation, en continuité de celles de l'étude 301/302, sans ajustement aux caractéristiques des patients. À cet égard, peu d'information est disponible. Notons que, dans cette cohorte historique, 87 % des patients se retrouvaient au sein des états HS1 ou HS2 contre 55 % des participants de l'étude 301/302.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le voretigène néparvovec à la prise en charge usuelle des patients avec une dystrophie rétinienne héréditaire causée par des mutations bialléliques du gène *RPE65*

Perspective sociétale	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût ($)**	**RCUI ($/QALY gagné)**
FABRICANT				
SCENARIO DU FABRICANT (PROBABILISTE)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SCENARIO DU FABRICANT (DETERMINISTE)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIEES DETERMINISTES EFFECTUEES[a]				
1. Perspective de l'analyse : a) MSSS b) Sociétale modifiée	 0 0	 11,0 11,0	 922 853 399 257	 83 747 36 232
2. Durée d'efficacité du voretigène néparvovec : a) 20 ans b) 10 ans	 0 0	 7,8 5,5	 586 948 741 479	 75 158 134 622
3. Perte d'efficacité	0	10,7	367 469	34 247
4. Valeurs d'utilité	0	8,8	354 138	40 215
BORNE INFERIEURE ET ANALYSES DE SENSIBILITE				
1b+2a+3+4	0	5,5	637 609	115 813
	La probabilité est de 1,7 et 33,1 % qu'il soit respectivement ≤ 50 000 et ≤ 100 000 $/QALY gagné.			
BORNE SUPERIEURE ET ANALYSES DE SENSIBILITE				
1a+2b+3+4	0	3,7	988 722	268 302
	La probabilité est de 0 et 0,2 % qu'il soit respectivement ≤ 50 000 et ≤ 100 000 $/QALY gagné.			

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

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été effectuées par rapport au scénario de base du fabricant, dont le retrait du bénéfice de survie qui était présumé par le fabricant. Ces résultats sont présentés selon une approche déterministe.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

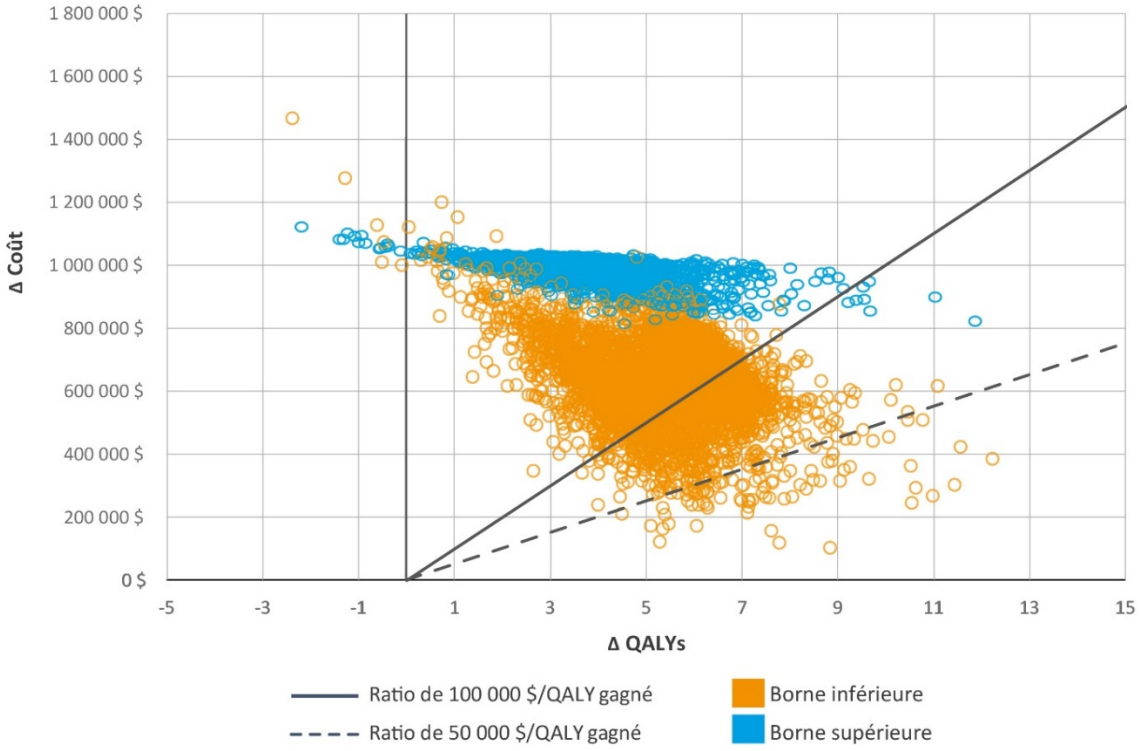
Résultats ventilés des analyses effectuées (INESSS)

RESULTATS DIFFERENTIELS ACTUALISES	BORNE INFERIEURE	BORNE SUPERIEURE
ΔCoût ($)	637 609	988 722
Voretigène néparvovec	1 037 540	1 037 532
Tests génétiques	1 052	1 050
Effets indésirables	928	923
Utilisation des ressources de santé	-74 150	-50 783
Coûts indirects	-327 761	0,0
ΔQALY	5,5	3,7
ΔAVG	0,0	0,0

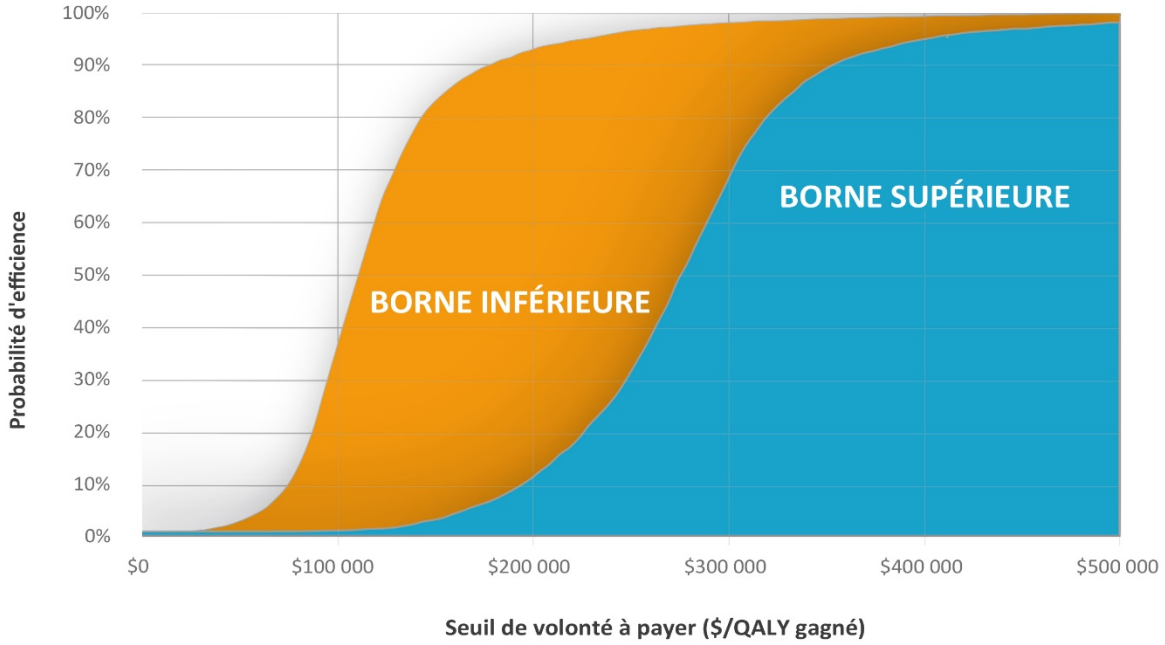
ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Plans coût-efficacité des analyses effectuées (INESSS)



Courbes d'acceptabilité coût-efficacité (INESSS)



Il convient de préciser que les sécantes présentées sur les figures en nuage de point ne constituent pas les seuils de l'INESSS; elles ne sont qu'à titre informatif.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Dans l'ensemble, à la suite des modifications et analyses effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen suivant 5 000 itérations du VN comparativement à la prise en charge usuelle se situe entre 115 813 et 268 302 $/QALY gagné. Les figures ci-dessus témoignent notamment de l'incertitude paramétrique rattachée aux bienfaits cliniques du VN dans le temps. Il convient de rappeler que les résultats de ces analyses sont une mesure approximative de son efficience, compte tenu de leur incertitude quant à la conceptualisation de la maladie et à son effet sur la qualité de vie dans le temps. Les résultats portent sur une population dont le statut visuel avant l'administration du VN est distribué dans la population à traiter de façon similaire à celui observé dans l'étude 301/302. De plus, le différentiel de coût moyen est important en raison du coût de traitement très élevé et du fait que ce coût n'est que partiellement pallié par d'autres coûts. Par ailleurs, la probabilité que son RCUI soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 $/QALY gagné est respectivement d'au plus 1,7 et 33,1 %.

L'INESSS note enfin que les résultats de l'étude clinique pivot portent sur une population aux caractéristiques hétérogènes, notamment en ce qui concerne le niveau de vision préservée avant l'administration du traitement. Bien qu'aucune donnée de sous-groupe ne soit rapportée en fonction de cette caractéristique, l'INESSS a néanmoins exploré l'efficience potentielle du VN pour le traitement des patients étant dans l'état précédant la cécité légale (état de santé HS1). Le maintien des patients dans cet état de santé est jugé d'un intérêt particulièrement important, dans l'hypothèse voulant que la fonctionnalité de ces patients soit préservée plus longtemps. À partir des analyses précédentes, lorsqu'on considère une population de base uniquement composée de patients dans l'état de santé HS1, il appert que les RCUI restent défavorables, à savoir qu'ils sont comparables à ou plus élevés que ceux obtenus, notamment en raison de l'absence d'amélioration de la vision, qui demeurerait uniquement stabilisée.

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)

Analyses biomédicales

Le test compagnon du VN consiste en un test génétique permettant de confirmer la présence de mutations sur les deux allèles du gène *RPE65* chez les patients atteints de la DRH. Il s'agit d'une analyse actuellement réalisée par séquençage de nouvelle génération pour le gène *RPE65* seul (analyse ciblée) ou pour plusieurs gènes à la fois (panel de gènes). L'analyse mutationnelle du gène *RPE65* ne figure pas dans le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*, ci-après nommé Répertoire.

Les données médico-administratives du réseau de la santé et des services sociaux ont recensé des envois hors Québec (environ une dizaine par année) pour l'analyse mutationnelle du gène *RPE65*; les échantillons ont été envoyés chez Blueprint Genetics (Seattle, WA, États-Unis) où un panel de gènes semble avoir été effectué pour la plupart des échantillons. Les délais actuels sont de l'ordre de trois à six semaines. Le rapatriement des tests dans des laboratoires québécois serait susceptible de raccourcir ces délais, surtout en ce qui a trait à l'analyse ciblée de la mutation du gène *RPE65*.

L'expérience et l'expertise pour réaliser ces tests semblent exister au Québec et l'implantation de pareilles analyses dans des laboratoires de biologie moléculaire pourra être facilitée pour répondre aux besoins à l'échelle provinciale.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Perspective des experts :
Bien que le séquençage du gène RPE65 ne soit pas un test figurant au Répertoire, le laboratoire d'un établissement de santé à vocation universitaire de la région de Montréal a confirmé être en mesure d'effectuer des analyses mutationnelles du gène RPE65 dans un contexte de recherche et de clinique, en utilisant un panel de gènes et un séquençage ciblé. Les besoins sont estimés à environ 400 analyses annuellement pour la détection de la présence de mutations bialléliques du gène RPE65 chez les patients ayant une DRH. Selon certains experts, les délais d'obtention des résultats ne constitueraient pas un frein à l'accès au VN. Une seule analyse diagnostique est généralement réalisée pour chaque patient. Toutefois, des patients ayant reçu un résultat de test génétique non concluant dans le passé pourraient faire l'objet de nouvelles demandes puisque de nouvelles mutations causales sont découvertes régulièrement. Pour cette raison, notamment, les experts consultés sont d'avis de favoriser la réalisation de tests ciblant spécifiquement le gène RPE65 plutôt qu'un panel de plusieurs gènes.

Contexte de l'intervention et faisabilité
L'expertise nécessaire à la manipulation et à l'administration du VN étant limitée, il est attendu que seul un nombre restreint de centres hospitaliers au Québec puissent l'administrer. Le succès de la thérapie est tributaire de son administration, elle-même liée à une intervention chirurgicale, mais aussi de l'identification des candidats pouvant en bénéficier.

Conformément au plan de gestion des risques proposé par le fabricant, ces centres devront recevoir une certification afin de s'assurer que le site remplit les exigences administratives, techniques, opérationnelles et procédurales pour l'administration du VN. Un programme de formation obligatoire devra être suivi par le personnel du centre de traitement, les chirurgiens et les pharmaciens, afin d'assurer son utilisation appropriée et de réduire les risques associés à son administration et à la procédure.

Les principaux enjeux liés au remboursement, à l'accessibilité et à l'administration du VN sont les suivants :

- La nécessité d'inscrire au *Répertoire* un test permettant d'identifier les mutations bialléliques du gène *RPE65* et de l'implanter dans le réseau;
- La disponibilité de ressources médicales permettant de répondre à une demande probablement accrue de dépistage génétique;
- L'accès à des ophtalmologistes spécialisés dans la prise en charge des DRH et à des spécialistes en génétique oculaire, dans des délais raisonnables. Une augmentation des demandes est à prévoir avec l'arrivée de thérapies comme le VN. Cette sollicitation accrue des spécialistes ne devra néanmoins pas se faire au détriment de la prise en charge des autres patients atteints de DRH qui ne pourront pas être admissibles ni à la thérapie.

Des enjeux éthiques et sociaux liés aux contraintes d'accès géographique, financier et organisationnel, non négligeables pour le patient et ses proches, que l'administration du traitement implique ont également été relevées.

- La concentration des soins dans un établissement soulève des questions quant à l'équité d'accès pour les familles qui résident dans les régions plus éloignées de ce centre (Gauthier 2009). Ces

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

familles devront notamment assumer les coûts associés au déplacement vers le centre, d'où une inégalité d'accès qui peut s'avérer importante en fonction de la réalité des familles et de la distance à parcourir (White 2019). Dans un souci de justice, il peut s'avérer nécessaire de demeurer attentif aux caractéristiques non cliniques susceptibles d'influencer l'équité d'accès au VN pour les patients, en tenant compte de la tension entre la qualité des soins pour les thérapies complexes et la proximité de leur dispensation;

- Les dépenses associées à cette situation peuvent de plus rendre l'accès au traitement plus contraignant, ce qui favorise les populations plus aisées ou celles vivant à proximité d'un centre [Imbach 2018];
- La sélection et la priorisation des patients par le centre, par exemple ceux ayant accès à des résultats de tests génétiques plus rapidement, peuvent également faire émerger des enjeux d'équité d'accès à la thérapie en temps opportun.
- La certification des centres permettant l'administration du VN étant émise par le fabricant, des enjeux propres à la définition des critères de certification peuvent se poser, notamment quant à l'impartialité par rapport au choix des centres.

Perspective des experts :
La certification de centres désignés par le fabricant a été perçue par les experts consultés comme nécessaire pour diminuer les risques associés à l'intervention chirurgicale très spécialisée et maximiser le succès de l'administration du VN.

Perspective des citoyens :
Certains citoyens ont insisté sur l'importance d'une évaluation et d'un suivi des patients par un centre d'expertise dédié regroupant des cliniciens spécialisés.

Prise de décision libre et éclairée

Finalement, le contexte de besoins de santé importants dans lequel est proposé le traitement va généralement de pair avec une grande vulnérabilité des patients et des proches. Il apparaît ainsi qu'une grande transparence en ce qui a trait aux incertitudes et aux risques observés de même qu'à l'accès au VN peut contribuer à éclairer davantage la prise de décision au sujet de cette thérapie par les cliniciens, les patients et leurs proches (Delhove 2020). Une attention particulière devra être portée au consentement libre et éclairé des patients, ou de leurs proches, le cas échéant. Le respect du choix et de l'autonomie des patients et de leurs proches a d'ailleurs été reconnu comme étant un élément important pour l'acceptabilité des thérapies géniques (Hoffman-Andrews 2019). Cela peut également contribuer à dissiper certaines craintes éthiques qui persistent en ce qui a trait à ces thérapies. En ce sens, une telle transparence peut contribuer à augmenter la confiance des patients et du public à leur égard. Elle peut également permettre d'éviter de créer des attentes injustifiées au sein de la société (Kaemmerer 2018; White 2019).

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire a été soumise par le fabricant visant le remboursement du VN pour le traitement des patients qui ont une perte de vision due à une DRH-RPE65 et qui possèdent suffisamment de cellules rétiniennes viables. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS (analyses de sensibilité)
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Population du Québec (2020)	8 494 500	s. o.
Population prévalente		
Nombre de patients atteints de DRH	s. o.	4 773[a]
Proportion de patients avec RP parmi les DRH	s. o.	71 %[b]
Prévalence de la RP	[redacted] %	s. o.
Proportion des cas de RP attribuable à des mutations bialléliques du gène *RPE65*	[redacted] %[c]	1,40 %[c]
Nombre de patients avec RP qui présentent des mutations bialléliques du gène *RPE65*	[redacted]	47
Proportion de patients avec ACL parmi les DRH	s. o.	4 %[b]
Prévalence de l'ACL	[redacted] %	s. o.
Proportion des cas d'ACL attribuable à des mutations bialléliques du gène *RPE65*	[redacted] %[d]	6,80 % (15,6 %)[d]
Nombre de patients avec une ACL qui présentent des mutations bialléliques du gène *RPE65*	17	13
Prévalence estimée de la DRH attribuable à des mutations bialléliques du gène *RPE65*	0,00055 %	s. o.
Nombre de patients prévalents	47	60
Proportion annuelle de patients avec un diagnostic de DRH et ayant un test génétique (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	70, 80 et 90 % (60, 70 et 85 %; 80, 90 et 100 %)
Nombre annuel de patients avec un diagnostic confirmé (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	42, 48 et 54
Nombre annuel de nouveaux patients (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	42, 6 et 6
Proportion annuelle de patients avec suffisamment de cellules rétiniennes viables (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	60, 60 et 60 % (50, 50 et 50 %)
Nombre annuel présumé de nouveaux patients admissibles (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	25, 4 et 4
Population incidente		
Nombre de patients incidents par année atteints de DRH	s. o.	108[e]
Proportion de patients avec la RP parmi les DRH	s. o.	71 %[b]
Incidence de la RP	[redacted] %	s. o.
Proportion des cas de RP attribuable à des mutations bialléliques du gène *RPE65*	[redacted] %[c]	1,40 %[c]
Nombre de patients avec RP qui présentent des mutations bialléliques du gène *RPE65*	[redacted]	1,07
Proportion de patients avec l'ACL parmi les DRH	s. o.	4 %[b]
Incidence de l'ACL	[redacted] %	s. o.
Proportion des cas d'ACL attribuable à des mutations bialléliques du gène *RPE65*	[redacted] %[d]	6,80 % (15,6 %)[d]
Nombre moyen de patients avec une ACL qui présentent des mutations bialléliques du gène *RPE65*	[redacted]	0,3
Incidence estimée de la DRH attribuable à des mutations bialléliques du gène *RPE65*	[redacted] %	s. o.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Nombre annuel présumé de patients incidents (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	1, 1 et 1
Populations prévalente et incidente		
Nombre annuel total de nouveaux patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	26, 5 et 5
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du voretigene neparvovec (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]%	90, 90 et 90 % (100, 100 et 100 %)
Provenance de ses parts de marché	s. o.	s. o.
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût moyen de traitement par patient avec le voretigene neparvovec (atteinte bilatérale)	1 031 500 $	1 031 500 $
Reprise de l'intervention ou réinjection ultérieure	Non	Non
Coût moyen d'une vitrectomie au Québec	s. o.	2 837 $ par œil[f]
Coût moyen du test génétique (*RPE65*)	s. o.	200 $[g] (675 $[h])

ACL : Amaurose congénitale de Leber; DRH : Dystrophie rétinienne héréditaire; RP : Rétinite pigmentaire; s. o. : Sans objet.

a Pour la première année de l'analyse, soit 2021. Ce nombre est estimé en considérant 4 558 patients atteints de DRH en 2019, d'après les données de statistiques de facturation de la RAMQ et en ajoutant une incidence annuelle de 108 patients.

b Estimation reposant sur des données de sondage collectées par la fondation Vaincre la cécité Canada (VCC).

c La proportion des cas de RP attribuable à des mutations bialléliques du gène *RPE65* a été estimée en combinant les résultats de deux études incluant des patients canadiens (Morimura 1998 et Wang 2014).

d Estimation reposant sur une étude présentant le pourcentage d'ACL attribuable à des mutations bialléliques du gène *RPE65* dans la population canadienne (Zernant 2005).

e Estimation moyenne basée sur les statistiques de facturation de la RAMQ sur la période s'échelonnant de 2014 à 2019.

f Extrait de l'estimateur des coûts par patient de l'Institut canadien d'information sur la santé.

g Valeur pondérée estimée à partir d'autres analyses biomédicales présumées d'un usage similaire de ressources présentement remboursées et inscrites au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*.

h Coût du test génétique lorsque réalisé à l'extérieur du Québec par *Blueprint Genetics*.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de [redacted] patients, un impact budgétaire net de [redacted] $ est estimé sur le budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'inscription du VN. Environ la [redacted] de ces coûts surviendrait au cours de la première année.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a apporté un ensemble de modifications dont celles présentées ci-dessous ont le plus d'effet sur les résultats :

- Approche méthodologique utilisée : Pour estimer le nombre de patients atteints de DRH au Québec, le fabricant utilise une approche purement épidémiologique. L'INESSS quant à lui se base notamment sur les statistiques de facturation de la RAMQ au moyen des codes de diagnostic de la Classification internationale des maladies (CIM). Grâce à ces données, il a été possible d'estimer à 4 558 le nombre de patients atteints de DRH au Québec en 2019. En outre, il a été estimé qu'en moyenne, 108 nouveaux patients par année seraient atteints de DRH. Ces chiffres approximent les chiffres communiqués par les experts consultés.
- Proportion de cas de RP et d'ACL : En l'absence de données québécoises publiées sur la proportion de patients atteints de RP et d'ACL, l'INESSS s'est basée sur les données de sondage collectées par la fondation Vaincre la cécité Canada. Ainsi, approximativement 71 et 4 % des patients atteints de DRH seraient atteints respectivement de RP et d'ACL; cela est corroboré par les estimations de l'Institut Nazareth et Louis-Braille (INLB).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Proportion de patients avec un diagnostic de DRH et ayant un test génétique : Il est estimé qu'actuellement, 60 % des patients atteints de DRH auraient eu un test génétique (données de sondage collectées par la fondation Vaincre la cécité Canada). Selon les experts, considérant l'engouement que cette nouvelle thérapie suscite chez les patients atteints de DRH, une augmentation du nombre de patients testés est attendue. Ainsi, l'INESSS retient des proportions plus élevées que celles du fabricant dans les trois prochaines années.
- Parts de marché du voretigene neparvovec : Le fabricant prévoit que l'année à laquelle le diagnostic de DRH-RPE65 est posé serait également l'année d'administration du VN pour les patients admissibles. Toutefois, selon les experts consultés par l'INESSS, il n'est pas certain que tous ces patients cherchent à se faire traiter par une telle thérapie génique. En effet, il se pourrait que certains patients dont la maladie est moins avancée décident d'attendre avant de recevoir ce traitement. Par conséquent, l'INESSS retient des prises de parts de marché de 90 % au cours des trois prochaines années suivant l'inscription du VN.

Impacts budgétaires de l'inscription de Luxturna[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des patients qui ont une perte de vision due à une DRH causée par des mutations biallélíques confirmées du gène *RPE65* (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements (médicaments)	24 756 000 $	5 157 500 $	5 157 500 $	35 071 000 $
Nombre de personnes	24	5	5	34
Établissements (vitrectomies)	136 176 $	28 370 $	28 370 $	192 916 $
Nombre d'interventions	48	10	10	68
Établissements (tests génétiques)	78 525 $	69 393 $	69 393 $	217 311 $
Nombre d'analyses	393	347	347	1 087
IMPACT NET				
Établissements (médicaments)	24 756 000 $	5 157 500 $	5 157 500 $	35 071 000 $
Établissements (vitrectomies)	136 176 $	28 370 $	28 370 $	192 916 $
Établissements (tests génétiques)	78 525 $	69 393 $	69 393 $	217 311 $
Total	24 970 701 $	5 255 263 $	5 255 263 $	35 481 228 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les moins élevés[a]			28 186 313 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[b]			54 900 678 $

DRH : Dystrophie rétinienne héréditaire.

a Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction de la proportion des patients avec un diagnostic de DRH et ayant un test génétique (60, 70 et 85 %) et d'une réduction de la proportion des patients avec suffisamment de cellules rétiniennes viables (50, 50 et 50 %). De fait, 27 patients admissibles seraient traités au cours des trois prochaines années.

b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de la proportion des patients avec un diagnostic de DRH et ayant un test génétique (80, 90 et 100 %), de 15,6 % d'ACL causée par des mutations biallélíques du gène *RPE65*, d'une augmentation des prises de parts de marché du voretigene neparvovec (100, 100 et 100 %) et du coût du test pour le gène *RPE65* lorsque réalisé à l'extérieur du Québec (675 $ au lieu de 200 $). De fait, 52 patients admissibles seraient traités au cours des trois prochaines années.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels en médicaments d'environ 35,5 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements au cours des trois premières années suivant l'inscription du VN. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 34 patients seraient traités au cours de ces années. Il convient de préciser qu'environ 70 % de ces coûts surviendraient au cours de la première année.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Notons qu'une importante incertitude demeure quant au nombre de patients à traiter. Considérant que le traitement de chacun de ces patients génère un coût important, il convient de préciser que des coûts additionnels en médicaments variant d'environ 28 à 54 M$ pourraient s'ajouter sur le budget des établissements pour traiter respectivement 27 à 52 patients.

Par ailleurs, pour le scénario de base, des coûts additionnels d'environ 193 000 $ pour effectuer quelque 70 vitrectomies et d'environ 217 300 $ pour les analyses biomédicales (tests génétiques) sont attendus. Notons que des frais d'honoraires professionnels associés à l'interprétation des résultats de ces tests ainsi que ceux pour le conseil en génétique, bien que non quantifiés dans la présente analyse, sont aussi à prévoir.

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

L'inscription du VN, dont le coût de traitement individuel est très élevé, représente un coût d'opportunité important pour le système de santé québécois. Dès la première année suivant son inscription, des coûts d'environ 25 M$ sont attendus pour le traitement de la majorité des patients admissibles atteints de cette condition rare, soit 24. Il est important de rappeler que les patients atteints de DRH-RPE65 ne représentent qu'une fraction des patients atteints de DRH. En effet, plus de 4 500 autres patients demeurent sans option de traitement. Afin de mettre en perspective ces coûts déboursés et ce qu'ils représentent sur cette première année pour un très faible nombre d'établissements de santé, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du VN. De plus, les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouveaux médicaments sur la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

Coût d'opportunité lié à l'inscription de Luxturna[MC] – exemples comparatifs pour des coûts de 24 970 701 $ au cours de la première année

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement des patients adultes et des enfants qui ont une perte de vision due à une DRH causée par des mutations bialléliques du gène *RPE65*	1 040 446 $ en coût additionnel moyen par patient	24 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 $/heure	12 535 heures
Équivalent en aides visuelles techniques (AVT)	1 851 $/année[a]	562

DRH : Dystrophie rétinienne héréditaire.

a Institut Nazareth et Louis-Braille

Perspective des patients :

Conscients du coût élevé de la thérapie, certains patients soutiennent que cela reste minime par rapport aux bénéfices à long terme de cette thérapie sur leur qualité de vie et leur participation plus active dans la société. D'autres se questionnent toutefois à savoir si le gain réel sur la fonctionnalité sera suffisant pour limiter ou retarder les coûts associés aux services et aides techniques.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Perspective des citoyens :
Les citoyens ont souligné le coût très élevé de cette thérapie génique et la nécessité, le cas échéant, de bien encadrer l'accessibilité à ce traitement. Certains ont déploré une forme de marchandisation des maladies rares, mais ils ont aussi rappelé la difficulté de comparer les coûts des différents soins et services. L'exemple des coûts récurrents pour traiter une maladie chronique en comparaison du coût unique de cette thérapie génique pour une maladie rare a été mentionné.

L'équité, l'égalité, la maximisation des gains en santé pour la population, l'universalité d'accès aux soins sont des valeurs sociales importantes dans le système de santé québécois qui peuvent contribuer à justifier l'inscription du VN. Des enjeux en lien avec le coût élevé proposé pour le VN peuvent être retrouvés dans la littérature (Darrow 2019). On y soulève que ce coût est susceptible de créer des inégalités en termes d'allocation des ressources dans le système de santé.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

- Les DRH sont des maladies dégénératives rares menant inévitablement à la cécité. Aucun traitement permettant de ralentir ou de renverser la progression de la maladie n'est présentement disponible;
- Le VN constitue une première thérapie visant à rétablir le cycle visuel en fournissant des copies fonctionnelles du gène *RPE65* défectueux aux cellules rétiniennes;
- Les données cliniques disponibles démontrent notamment que le VN permet d'accroître la performance à un test de mobilité et d'augmenter la sensibilité à la lumière. En l'absence d'une différence minimale cliniquement significative pour le test de mobilité et la sensibilité à la lumière, il est difficile d'apprécier les bénéfices fonctionnels potentiels qui leur sont associés;
- L'hétérogénéité de présentation et d'évolution de la maladie ne permet pas de connaître avec certitude l'ampleur de l'effet du VN et de déterminer les patients à qui il serait le plus bénéfique;
- La majorité des événements indésirables sont d'intensité faible à modérée, et transitoires. Ceux-ci sont par ailleurs liés à la procédure de vitrectomie nécessaire pour l'administration du VN. Toutefois, l'absence de donnée longitudinale ne permet pas d'évaluer l'innocuité à long terme du traitement;
- Le coût du VN, injecté au cours d'une vitrectomie, avoisine 1 M$ pour le traitement de deux yeux. Il s'ajoute à ceux de la prise en charge usuelle des patients atteints de DRH;
- L'analyse de l'efficience du VN comparativement à la prise en charge usuelle se traduit par des RCUI moyens se situant entre 115 813 et 268 302 $/QALY gagné. La probabilité que ces RCUI soient inférieurs ou égaux à 50 000 ou 100 000 $/QALY gagné est, respectivement, d'au plus 1,7 et 33,1 %. Il convient de rappeler que ses résultats sont une mesure approximative de l'efficience du VN et qu'elle repose sur les données cliniques disponibles;
- Cette analyse de l'efficience met aussi en lumière les difficultés de conceptualiser adéquatement la maladie et son histoire naturelle, mais également de traduire les bienfaits attendus du VN en qualité

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

de vie et autonomie pour les patients, bienfaits qui pourraient être hautement variables d'un patient à l'autre. Par ailleurs, en considérant les observations d'un petit échantillon de participants aux caractéristiques hétérogènes, sa validité externe pourrait être remise en question;

- L'identification des rares patients qui seront admissibles au VN nécessitera de procéder au dépistage génétique de plusieurs centaines de patients. Cela implique de rendre disponibles le test génétique et les ressources propres à répondre à une probable augmentation de la demande;
- Il est estimé que 34 patients atteints de DRH-RP65 seraient traités au cours des trois premières années suivant l'inscription de VN. La majorité de ces patients serait traitée au cours de la première année. Le nombre exact de patients admissibles demeure toutefois incertain et il pourrait être beaucoup plus élevé (52 patients). Pour chaque patient supplémentaire à traiter, environ 1 M$ devra être déboursé;
- Il est attendu que le traitement de ces patients par le VN entraîne une incidence budgétaire d'environ 35 M$ au cours des trois premières années suivant son inscription, incidence qui pourrait être beaucoup plus importante selon le nombre de patients admissibles (54 M$). Seul un très faible nombre d'établissements de santé serait impacté, notamment au cours de la première année de son remboursement;
- L'administration du VN devrait s'effectuer dans un centre de référence afin d'assurer une manipulation et une administration adéquate. La désignation de tels centres permettrait un suivi optimal des patients traités;
- La réalisation de tests de mobilité, comme celui utilisé comme paramètre d'évaluation principal pour apprécier l'efficacité du traitement, est peu envisageable en pratique courante. L'évaluation du seuil de sensibilité à la lumière en champ total est également peu répandue. Cela complexifie l'évaluation de l'efficacité de la thérapie en contexte réel de soins;
- L'incertitude quant à l'ampleur et à la durée des bénéfices procurés par le VN ne permet pas de prévoir avec certitude une amélioration de la capacité des patients à être scolarisés et à exercer une activité professionnelle;
- La divulgation de toute l'information disponible sur les bénéfices cliniques, les risques et les incertitudes relatifs à cette modalité de traitement est importante afin que les patients et leurs proches puissent véritablement faire un choix libre et éclairé.
- Toute offre de service devra être planifiée afin de se doter des ressources nécessaires pour ne pas compromettre l'accès au VN par les patients ciblés ni l'accès aux soins et services courants par les patients avec une DRH.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire le voretigène néparvovec (VN) sur la *Liste des médicaments – Établissements*, pour le traitement de la dystrophie rétinienne héréditaire liée à une mutation biallélique du gène *RPE65* confirmée.

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

Motifs de la position unanime

- Malgré l'incertitude quant au maintien du gain de vision fonctionnelle à long terme, le VN semble procurer des bénéfices aux patients atteints de DRH-RPE65 et répondant aux critères d'admissibilité des études.
- Son profil d'innocuité semble acceptable chez les patients dont l'altération de la fonction visuelle est significative, considérant l'évolution inévitable vers la cécité totale.
- Cette thérapie pourrait combler partiellement le besoin de santé très important de cette population prédestinée à devenir aveugles en jeune âge en l'absence de traitement.
- Bien qu'une seule administration soit requise pour obtenir l'effet escompté, le VN est un médicament jugé très coûteux. Comparativement à la prise en charge usuelle, il représente une option jugée non efficiente pour l'ensemble des analyses effectuées. Il est noté que ces analyses sont empreintes d'incertitude et s'appuient notamment sur une compréhension incomplète de l'effet du VN sur l'autonomie et la qualité de vie du patient, et, plus particulièrement, à long terme.
- L'incidence budgétaire sur trois ans de 35,5 M$ est jugée élevée pour un si faible nombre de patients. La majorité de ces coûts (25 M$) surviendrait au cours de la première année suivant son inscription.
- Le remboursement d'un médicament au coût d'un million de dollars, conditionnel au maintien du gain de vision fonctionnelle à long terme, est source d'inquiétude. Son usage devrait nécessiter un encadrement particulier, tout comme un suivi médical régulier des patients.
- La mise en place d'un suivi clinique en contexte réel de soins pourrait permettre d'optimiser l'implantation et la gestion de l'utilisation de cette thérapie et de corroborer certains résultats observés en clinique en contexte réel de soin. Les données collectées devraient minimalement inclure :
  - Les résultats des examens ayant conduit à la détermination de l'admissibilité au traitement – examen à l'aide d'une TCO avec un appareil de technologie récente, test d'électrophysiologie rétinienne (électrorétinographie [ERG]), potentiels évoqués visuels [PEV]), examen du fond d'œil, tests d'acuité visuelle et de champ visuel, appréciation de la vision fonctionnelle et, si possible, test de sensibilité à la lumière en plein champ.
  - Les caractéristiques des patients traités (données démographiques, durée de la maladie).
  - Les événements indésirables survenus pendant ou à la suite de l'intervention, le cas échéant.
  - Les résultats des examens de suivi (identiques à ceux réalisés pour l'évaluation de l'admissibilité au traitement), réalisés au moins annuellement de façon à estimer la durée de l'effet et l'innocuité à long terme.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'INESSS considère que le remboursement du VN pour le traitement des patients atteints d'une DRH-RPE65 constituerait une décision responsable, juste et équitable, s'il était inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* avec une indication reconnue encadrant son utilisation, si le test génétique permettant de confirmer le diagnostic était rendu disponible, si un suivi clinique était instauré et si le fabricant contribuait à réduire le fardeau économique pour le système de santé.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES À LA RECOMMANDATION

- À partir des analyses économiques du présent avis, dans le scénario le plus élevé portant notamment sur un maintien d'efficacité sur 10 ans, chaque réduction de 1 % du prix de VN diminue le RCUI d'environ 2 700 $/QALY gagné. L'impact budgétaire net sur trois ans diminue quant à lui de 350 710 $.
- Pour un ensemble de facteurs, les experts consultés ne peuvent exclure le risque que l'administration de VN ne puisse se faire au moment de la procédure de vitrectomie, par exemple, en cas d'échec de celle-ci ou des injections. S'ensuit alors la perte des seringues préremplies prête pour usage (une fiole au prix de 515 750 $); l'injection pourrait être reprise ultérieurement.
- Le prix d'une fiole de VN est très élevé (515 750 $). En cas d'erreur de manipulation ou de préparation par la pharmacie ou le clinicien, son contenu pourrait devoir être jeté sans être administré.
- Il est à noter que la mise en place d'un suivi clinique en contexte réel de soins pour, notamment, confirmer les résultats observés en clinique en contexte réel de soin nécessitera des ressources additionnelles qui seront à la charge du centre hospitalier. Les investissements et démarches nécessaires à la mise en œuvre d'un tel suivi pourraient être en partie facilités par la présence d'un centre de référence.
- Comme relevé dans l'état des connaissances portant sur l'implantation des technologies innovantes (INESSS 2020), il existe un coût d'opportunité irrévocable lorsque les coûts initiaux d'un traitement ne sont compensés que par des avantages de santé observables dans un avenir éloigné, ce qui constitue le cas présent. Des modèles de paiement alternatifs pourraient être considérés afin de distribuer le risque financier dans le temps. Le modèle de paiement retenu pourrait ne pas exiger du payeur de prendre la totalité du risque dès l'administration du traitement, pour tous les patients, indépendamment du stade de déficience visuelle et de l'effet escompté sur leur qualité de vie. Bien que l'INESSS ait fourni une analyse d'efficience, la DRH causée par des mutations du gène *RPE65* demeure une maladie dont la manifestation est hétérogène. La fiabilité d'une analyse économique estimant une valeur moyenne pour une maladie rare est bien souvent moindre que pour une maladie à haute prévalence. De fait, une méthode de mitigation du risque autre que l'estimation du juste prix à l'administration ou d'un rabais associé au volume de patients traités pourrait donc être explorée, par exemple, en lissant le prix sur plusieurs années jusqu'à un montant maximal.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ashtari M, Zhang H, Cook PA, et coll.** Plasticity of the human visual system after retinal gene therapy in patients with Leber's congenital amaurosis. Sci Transl Med. 2015;7(296):296ra110.
- **Bunker CH, Berson EL, Bromley WC, et coll**. Prevalence of retinitis pigmentosa in Maine. Am J Ophthalmol. 1984;97:357-65.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Brown GC.** Vision and quality-of-life. Trans Am Ophthalmol Soc. 1999;97:473-511.
- **Christ SL, Zheng DD, Swenor BK, et coll.** Longitudinal relationships among visual acuity, daily functional status, and mortality: The Salisbury eye evaluation study. JAMA Ophthalmol. 2014;132(12):1400-6.
- **Chung DC, Bertelsen M, Lorenz B, et coll**. The natural history of inherited retinal dystrophy due to biallelic mutations in the RPE65 Gene. Am J Ophthalmol 2019;199:58-70.
- **Chung DC, McCague S, Yu ZF, et coll.** Novel mobility test to assess functional vision in patients with inherited retinal dystrophies. Clin Exp Ophthalmol 2018;46(3):247-59.
- **Colella P, Auricchio A.** Gene therapy of inherited retinopathies: a long and successful road from viral vectors to patients. Hum Gene Ther 2012;23:796–807.
- **Collison FT, Park JC, Fishman GA, et coll**. Full-field pupillary light responses, luminance thresholds, and light discomfort thresholds in CEP290 Leber congenital amaurosis patients. Invest Ophthalmol Vis Sci 2015;56(12):7130-6.
- **Darrow JJ.** Luxturna: FDA documents reveal the value of a costly gene therapy. Drug Discovery Today 2019;24(4):949-54.
- **Delhove J, Osenk I, Prichard I, et coll.** Public acceptability of gene therapy and gene editing for human use: A systematic review. Human Gene Therapy 2020;31(1 and 2).
- **Food and drug administration (FDA).** Luxturna - BLA Clinical Review Memorandum. 2017 [En ligne. Page consultée le 7 octobre 2020]. Disponible à : https://www.fda.gov/media/110606/download
- **Gauthier J, Haggerty J, Lamarche P, et coll.** Entre adaptabilité et fragilité : les conditions d'accès aux services de santé des communautés rurales et éloignées. Montréal, Canada : Institut national de santé publique du Québec et Centre de recherche Hôpital Charles LeMoyne; 2009.
- **Haim M.** Epidemiology of retinitis pigmentosa in Denmark. Acta ophthalmologica Scandinavica. Supplement. 2002:1-34.
- **Hoffman-Andrews L, Mazzoni R, Pacione M, et coll.** Attitudes of people with inherited retinal conditions toward gene editing technology. Mol Genet Genomic Med. 2019;7:e803.
- **Jacobson SG, Cideciyan AV, Ratnakaram R, et coll.** Gene therapy for Leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations: Safety and efficacy in fifteen Children and Adults followed up to three years. Arch Ophthalmol. 2012:130(1):9-24.
- **Johnson S, Buessing M, O'connell.** Cost-effectiveness of voretigene neparvovec-rzyl vs standard care for *RPE65*-mediated inherited retinal disease. JAMA Ophthalmol. 2019;137(10):1115-23.
- **Kaemmerer WF.** How will the field of gene therapy survive its success? Bioengineering & translational medicine 2018;3:166–77.
- **Lloyd A, Piglowska N, Ciulla T, et coll**. Estimation of impact of RPE65-mediated inherited retinal disease on quality of life and the potential benefits of gene therapy. Br J Ophthalmol. 2019;103(11):1610-4.
- **Maguire AM, High KA, Auricchio A, et coll.** Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: A Phase 1 dose-escalation trial. Lancet 2009;374(9701):1597-605.
- **Morimura H, Fishman GA, Grover SA, et coll.** Mutations in the RPE65 gene in patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa or Leber congenital amaurosis. Pro Natl Acad of Sci. 1998;95(6):3088-93.
- **Naso MF, Tomkowicz B, Perry WL, et coll.** Adeno-associated virus (AAV) as a vector for gene therapy. BioDrugs. 2017.
- **Pennesi ME, Weleber RG, Yang P, et coll.** Results at 5 years after gene therapy for RPE65-deficient retinal dystrophy. Human Gene Therapy 2018;29(12).
- **Retinal Information Network.** Summaries of genes and loci causing retinal diseases. Laboratory for the Molecular Diagnosis of Inherited Eye Diseases. University of Texas-Houston Health Science Center. Disponible à: https://sph.uth.edu/retnet/sum-dis.htm (page consultée le 10 juillet 2020).
- **Rondinelli RD.** AMA guides to the evaluation of permanent impairment. 6th ed. Chicago: American Medical Association; 2007
- **Russell S, Bennett J, Wellman JA, et coll**. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017;390(10097):849-60.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Suner IJ, Kokame GT, Yu E, et coll.** Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: validation studies from two phase 3 clinical trials. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50(8):3629-35.
- **Surace EM, Auricchio A.** Versatility of AAV vectors for retinal gene transfer. Vision Res 2008;48:353–9.
- **Urhmann MF, Lorenz B, Gissel C.** Cost effectiveness of voretigene neparvovec for RPE65-mediated inherited degeneration in Germany. Transl Vis Sci Technol. 2020;9(9):17.
- **Viriato D, Bennett N, Sidhu R, et coll.** An economic evaluation of voretigene neparvovec for the treatment of biallelic RPE65-mediated inherited retinal dystrophies in the UK. Adv Ther. 2020;37(3):1233-47.
- **Wang F, Wang H, Tuan H-F, et coll.** Next generation sequencing-based molecular diagnosis of retinitis pigmentosa: identification of a novel genotype-phenotype correlation and clinical refinements. J Hum Genet. 2014;133(3):331-45.
- **Weleber RG, Michaelides M, Trzupek KM, et coll.** The phenotype of severe early childhood onset retinal dystrophy (SECORD) from mutation of RPE65 and differentiation from Leber congenital amaurosis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52(1):292-302.
- **White W.** A rare disease patient/caregiver perspective on fair pricing and access to gene-based therapies. Gene Therapy 2019; Nov 13. https://doi.org/10.1038/s41434-019-0110-7.
- **Xie F, Pullenayegum E, Gaebel K, et coll.** A time trade-off-derived value set of the EQ-5D-5L for Canada. Med Care. 2016;54(1):98-105.
- **Zernant J, Külm M, Dharmaraj S, et coll.** Genotyping microarray (disease chip) for Leber congenital amaurosis: detection of modifier alleles. Invest Opthalmol Vis Sci. 2005;46(9):3052-3059.
- **Zimmermann M, Lubinga SJ, Banken R, et coll.** Cost utility of voretigene neparvovec for biallelic RPE-65-mediated inherited retinal disease. Value Health. 2019;22(2):161-167.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

SOLIQUA[MC]

Diabète de type 2

Avis transmis au ministre en novembre 2020

Marque de commerce : Soliqua
Dénomination commune : Insuline glargine/lixisénatide
Fabricant : SanofiAven
Forme : Solution injectable sous-cutanée
Teneur : 100 U – 33 µg/ml (3 ml)

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Soliqua[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète de type 2, car sa valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Soliqua[MC] est une association à doses fixes d'insuline glargine et de lixisénatide. L'insuline glargine est un analogue de l'insuline basale à action prolongée, alors que le lixisénatide est un analogue du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*). Cette association s'administre par voie sous-cutanée (SC) une fois par jour dans l'heure qui précède le premier repas. Il est indiqué « chez l'adulte atteint de diabète de type 2 comme complément à un régime alimentaire et à un programme d'exercice, afin d'améliorer le contrôle glycémique que l'insuline basale (moins de 60 unités par jour), seule ou en association avec la metformine, ne permet pas de maîtriser de manière satisfaisante ».

Outre l'insuline glargine (Basaglar[MC], Basaglar[MC] KwikPen[MC], Lantus[MC], Toujeo[MC] Solostar[MC]) et l'insuline à durée d'action intermédiaire (Humulin N[MC], Novolin ge NPH[MC], Humulin N Kwikpen[MC], Novolin ge NPH[MC] Penfill[MC]), deux analogues de l'insuline basale à action prolongée sont inscrits sur les listes sans restriction, soit l'insuline dégludec (Tresiba[MC] FlexTouch[MC]) et l'insuline détémir (Levemir[MC] FlexTouch[MC] et Levemir[MC] Penfill[MC]). Bien que le lixisénatide (Adlyxine[MC]) ne soit pas inscrit sur les listes suivant la recommandation émise par l'INESSS en 2018 (INESSS 2018), trois autres analogues du GLP-1 le sont, soit le dulaglutide (Trulicity[MC]), le liraglutide (Victoza[MC]) et le sémaglutide (Ozempic[MC]), ce dernier étant remboursé en association avec la metformine lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace. Le liraglutide et le dulaglutide ont une indication de paiement plus restreinte que le sémaglutide, soit en association avec la metformine chez les diabétiques dont l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 30 kg/m^2, lorsqu'un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) est contre-indiqué, non toléré ou inefficace. Ces médicaments peuvent être ajoutés à une insulinothérapie de base si celle-ci n'a pas permis l'atteinte du contrôle glycémique. Il importe de mentionner que l'INESSS n'a pas reconnu la valeur

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

thérapeutique de Xultophy[MC], une association à doses fixes d'insuline dégludec et de liraglutide (INESSS 2019). Il s'agit de la première demande d'évaluation de Soliqua[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Besoin de santé

Les personnes diabétiques sont exposées à un risque accru de maladie cardiovasculaire, de néphropathie chronique, de cécité et d'amputation. Une prise en charge optimale du diabète réduit les risques de complications. Cependant, un grand nombre de patients n'atteignent pas les valeurs cibles glycémiques recommandées, malgré la mise en place de programmes de prévention et de nombreux avancements thérapeutiques. Il est donc important d'offrir à ces patients plusieurs options de traitement. Ainsi, il y a un besoin important d'élargir l'arsenal thérapeutique en diabète afin d'avoir des traitements ayant des mécanismes d'action complémentaires, qui sont bien tolérés et dont l'efficacité sur la prévention des complications et la mortalité est démontrée. Finalement, il y a des patients qui ne désirent pas ou ne peuvent pas recevoir des traitements injectables, ou qui souhaitent des injections moins fréquentes afin de favoriser l'adhésion thérapeutique et améliorer leur qualité de vie.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études LixiLan-L (Aroda 2016), LixiLan-O (Rosenstock 2016a) et LixiLan-G (Blonde 2016) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Les données issues d'une comparaison indirecte non publiée, de l'étude GetGoal Duo-2 (Rosenstock 2016b) et de l'analyse *a posteriori* des études LixiLan-L et LixiLan-O (Handelsman 2019) ont également été considérées.

Population traitée au préalable à l'insuline

L'étude LixiLan-L est un essai multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à devis ouvert, d'une durée de 30 semaines. Il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide à celles de l'insuline glargine, tous deux en association avec la metformine. Cette étude a été réalisée sur 736 diabétiques de type 2 dont le contrôle glycémique était non optimal en dépit d'un traitement comprenant notamment la metformine en association avec de l'insuline basale à une dose quotidienne de 15 à 40 unités (U). Ceux-ci devaient avoir une hémoglobine glyquée ($HbA1_c$) de 7 à 10 % et une glycémie moyenne à jeun de 7,8 mmol/l ou moins après la période de préinclusion de six semaines qui visait à optimiser la dose d'insuline.

Ils ont ensuite été répartis pour recevoir l'insuline glargine ou l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide par voie SC une fois par jour. L'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide a été commencée à raison de 20 ou 30 U (20 ou 30 U d'insuline glargine/10 µg de lixisénatide), selon la dose d'insuline glargine reçue à la fin de la phase de préinclusion. La dose des deux traitements a été ajustée selon un protocole de titration préétabli une fois par semaine, pour atteindre des glycémies à jeun de 4,4 à 5,6 mmol/l, jusqu'à une dose maximale de 60 U d'insuline basale. Un traitement de secours était permis en cas d'hyperglycémie.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation de l'$HbA1_c$ après 30 semaines de traitement par rapport à la valeur initiale. Il y a eu ajustement pour la multiplicité des analyses de plusieurs paramètres d'évaluation secondaires selon une approche statistique séquentielle hiérarchique. Les principaux résultats, selon l'analyse sur la population en intention de traiter modifiée, sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats à 30 semaines de l'étude LixiLan-L (Aroda 2016)

Paramètre d'efficacité	Soliqua[MC, a] n = 366	Insuline glargine n = 365	Différence, (IC95 %) valeur p
Variation moyenne $HbA1_c$[b] (%)	-1,1	-0,6	-0,5 (-0,6 à -0,4) p < 0,0001
Variation moyenne du poids[b] (kg)	-0,7	0,7	-1,4, p < 0,0001
Dose moyenne quotidienne d'insuline (U)	46,7	46,7	-0,3, p = 0,7362

$HbA1_c$: Hémoglobine glyquée; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; Kg : Kilogramme; U : Unités.

a Association à doses fixes d'insuline glargine et de lixisénatide; dose moyenne quotidienne 47 U/17 µg à la semaine 30.

b Par rapport à la valeur de base (obtenue à la fin de la phase de préinclusion).

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

- Cette étude est jugée de qualité méthodologique acceptable, malgré le devis ouvert.
- Elle inclut un bon nombre de sujets et la répartition aléatoire a été effectuée de façon adéquate.
- La durée de l'étude est suffisante pour évaluer l'effet sur le contrôle glycémique.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent puisqu'il s'agit d'un marqueur de substitution accepté.
- Les paramètres évaluant la qualité de vie sont de nature exploratoire.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées et comparables entre les groupes. À l'entrée dans l'étude, les patients âgés de 60 ans en moyenne présentaient une $HbA1_c$ moyenne de 8,1 %, un IMC moyen de 31 kg/m^2 et une durée moyenne du diabète de 12 années. De plus, il y a plus de 90 % des patients qui recevaient la metformine comme traitement concomitant à l'insuline basale avant l'étude et environ 40 %, deux antidiabétiques par voie orale. La population incluse est représentative des patients diabétiques de type 2 qui seraient traités en pratique clinique au Québec.
- Le comparateur est adéquat puisque l'optimisation de l'insuline basale est une stratégie thérapeutique préconisée en cas de diabète mal maîtrisé. Toutefois, la limite quotidienne de 60 U d'insuline imposée dans l'étude est déplorée, car elle ne reflète pas la pratique réelle. Une titration comparable de l'insuline a toutefois été effectuée dans les deux groupes.

Les résultats à 30 semaines montrent que l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide réduit davantage l'$HbA1_c$ que l'optimisation de l'insuline basale chez des patients dont la glycémie n'était pas bien contrôlée au départ par cette classe de médicament. De plus, une différence entre les groupes, au désavantage de l'insuline glargine, est observée pour la variation du poids. Bien que toute baisse de poids soit souhaitable, la différence est cependant jugée non cliniquement significative puisqu'elle n'atteint pas le seuil de pertinence clinique de 5 % entre l'effet du médicament à l'étude et le comparateur, tel que reconnu par l'INESSS dans de précédents travaux. Finalement, l'étude n'a pas pu démontrer d'épargne insulinique, la dose moyenne d'insuline à la fin de l'étude étant équivalente entre les groupes, ce qui limite l'intérêt clinique des résultats obtenus.

<u>Population naïve à l'insuline</u>

Étude LixiLan-O

Il s'agit d'un essai multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à devis ouvert, d'une durée de 30 semaines avec 3 groupes parallèles. Il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide à celles de l'insuline glargine et du lixisénatide. L'étude regroupe

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

1 170 diabétiques de type 2 dont le contrôle glycémique était non optimal en dépit d'une thérapie à base de metformine, avec ou sans antidiabétique additionnel pris par voie orale. Ces patients devaient avoir une $HbA1_c$ située entre 7,0 et 10,0 % inclusivement et une glycémie à jeun de 13,9 mmol/l ou moins, après la phase de préinclusion de quatre semaines. Ils ont été répartis selon un ratio 2:2:1 pour recevoir, en association avec la metformine, soit l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide par voie SC une fois par jour à raison de 10 U (10 U/5 µg) ou l'insuline glargine 10 U, les deux titrées selon le même protocole que celui de l'étude LixiLan-L, ou le lixisénatide 20 µg une fois par jour suivant une titration sur deux semaines. Un traitement de secours était permis en cas d'hyperglycémie.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation de l'$HbA1_c$ après 30 semaines de traitement par rapport à la valeur initiale. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de la différence d'$HbA1_c$ entre les traitements à l'étude est inférieure à 0,3 %. Si le critère est satisfait, la supériorité est alors évaluée. Il y a eu ajustement pour la multiplicité des analyses de plusieurs paramètres d'évaluation secondaires selon une approche statistique séquentielle hiérarchique. Les principaux résultats, selon l'analyse sur la population en intention de traiter modifiée, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats à 30 semaines de l'étude LixiLan-O (Rosenstock 2016a)

Paramètres d'efficacité	**Soliqua[MC,a]** **n = 468**	**Insuline glargine** **n = 466**	**Lixisénatide 20 µg** **n = 233**
Variation moyenne d'$HbA1_c$ (%)[b]	- 1,6	- 1,3	- 0,9
Différence c. insuline glargine (IC95 %)	- 0,3 (- 0,4 à - 0,2)		
(valeur p)	(p < 0,0001)		
Différence c. lixisénatide (valeur p)	- 0,8 (p < 0,0001)		
Variation moyenne du poids corporel (kg)[b]	- 0,3	1,1	- 2,3
Différence c. insuline glargine (valeur p)	- 1,4 (p < 0,0001)		
Différence c. lixisénatide[c]	2,0		
Dose moyenne d'insuline (U)	40	40	s. o.

$HbA1_c$: Hémoglobine glyquée; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; kg : Kilogramme; s. o. : Sans objet; U : Unité.

a Association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide; dose moyenne quotidienne 40 U/15,5 µg à la semaine 30.

b Par rapport à la valeur de base (obtenue à la fin de phase de préinclusion).

c Aucune valeur p à cause de la séquence hiérarchique.

Il s'agit d'une étude ayant un devis similaire à celui de l'étude LixiLan-L. Ainsi, les éléments clés relevés précédemment sont les mêmes, hormis les suivants :

- La population à l'étude est naïve à l'insuline. Elle ne correspond donc pas à la population visée par l'indication de Santé Canada.
- La comparaison avec le lixisénatide n'est pas jugée cliniquement pertinente puisqu'elle entraîne un biais en faveur de l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide. De plus, l'INESSS n'a pas reconnu la valeur thérapeutique de cet analogue du GLP-1 lors d'une évaluation antérieure.
- La marge de non-infériorité prédéfinie de 0,3 % est adéquate puisque c'est celle qui est habituellement reconnue pour ce type d'études par les agences règlementaires.

Les résultats à 30 semaines démontrent qu'en association avec la metformine, l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide est supérieure à l'insuline glargine et au lixisénatide quant à la variation de l'$HbA1_c$. Notons qu'une différence en faveur de l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

comparativement à l'insuline glargine a été observée pour la variation du poids, mais celle-ci n'est pas jugée cliniquement significative puisqu'elle n'atteint pas le seuil de pertinence clinique reconnu par l'INESSS. Finalement, l'étude n'a pas pu démontrer d'épargne insulinique, la dose moyenne d'insuline à la fin de l'étude étant équivalente entre les groupes, ce qui limite l'intérêt clinique des résultats obtenus.

Étude LixiLan-G

Il s'agit d'essai multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à devis ouvert, d'une durée de 26 semaines avec 2 groupes parallèles. Il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide à celles d'un analogue du GLP-1, tous deux en association avec la metformine. L'étude regroupe 514 diabétiques de type 2 dont le contrôle glycémique était non optimal en dépit d'une thérapie à base de metformine, en association avec un analogue du GLP-1 (liraglutide, exénatide, exénatide à action prolongée, albiglutide, dulaglutide), avec ou sans un antidiabétique additionnel pris par voie orale. Ces patients devaient avoir une $HbA1_c$ de 7 à 9 % avant le début de l'étude. Ils ont été répartis pour recevoir, en association avec la metformine, soit l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide par voie SC une fois par jour à raison de 10 U (10 U/5 µg), titrée selon le même protocole de titration que celui de l'étude LixiLan-L, ou l'analogue du GLP-1 qu'ils recevaient avant l'étude. Un traitement de secours était permis en cas d'hyperglycémie.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation de l'HbA1c après 26 semaines de traitement par rapport à la valeur initiale. Il y a eu ajustement pour la multiplicité des analyses de plusieurs paramètres d'évaluation secondaires selon une approche statistique séquentielle hiérarchique. Le résultat principal, selon l'analyse sur la population en intention de traiter modifiée, est présenté dans le tableau suivant.

Principal résultat à 26 semaines de l'étude LixiLan-G (Blonde 2019)

Paramètres d'efficacité	Soliqua[MC,a] n = 252	Analogue GLP-1 inchangé n = 253	Différence, valeur p
Variation moyenne d'$HbA1_c$ (%)[b]	-1,0	-0,4	-0,6, p < 0,0001

GLP-1 : *Glucagon-like peptide-1*; $HbA1_c$: Hémoglobine glyquée.

a Association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide; dose moyenne quotidienne 43,5 U/16,6 µg à la semaine 26.

b Par rapport aux valeurs de base (obtenues à la fin de la phase de préinclusion).

Il s'agit d'une étude ayant un devis similaire à celui des études LixiLan-L et LixiLan-O. Ainsi, les éléments clés relevés durant l'analyse de celles-ci sont les mêmes, hormis les suivants :

- Le comparateur est inadéquat puisqu'il s'agit du maintien d'une thérapie qui ne contrôle pas adéquatement la maladie, ce qui entraîne un biais en faveur de l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide. En pratique clinique, on ne maintiendrait pas une thérapie non optimale; les patients se verraient plutôt ajouter un autre médicament. La validité externe s'en trouve compromise.

Les résultats à 26 semaines montrent que l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide réduit davantage l'$HbA1_c$ que le maintien d'un analogue du GLP-1 à la dose maximale tolérée chez des patients dont la glycémie n'était pas bien contrôlée au départ par cette classe de médicament. Ainsi, l'INESSS est d'avis que cette étude est peu pertinente étant donné l'utilisation d'un comparateur inadéquat qui ne permet pas de se prononcer quant à l'effet de l'association à doses fixes par rapport à une thérapie optimisée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Données non retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique
Le fabricant a soumis l'étude GetGoal Duo-2, laquelle a été appréciée par l'INESSS lors de l'évaluation d'Adlyxine[MC] en 2018. Cette étude montre que l'association libre d'insuline glargine et de lixisénatide est non inférieure à l'association insuline glargine et insuline glulisine administrée une ou trois fois par jour, quant au contrôle glycémique. Toutefois, les résultats ne peuvent être extrapolés à l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide, notamment en raison d'un protocole de titration de dose qui diffère et l'absence de données de bioéquivalence entre l'association à doses fixes et l'association libre des traitements.

La comparaison indirecte non publiée n'a pas été retenue en raison de plusieurs limites méthodologiques relevées, dont une variabilité importante en ce qui a trait aux comparateurs, aux traitements de fond et à la durée des études incluses.

Finalement, l'analyse *a posteriori* des données des études LixiLan-L et LixiLan-O du sous-groupe de personnes âgées de plus de 65 ans n'a pas été retenue, car elle apporte peu à l'évaluation.

Innocuité
Dans l'étude LixiLan-L, environ 53 % des patients traités par l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide ou l'insuline glargine ont rapporté au moins un effet indésirable et environ 5 % un effet grave. La nausée est plus fréquemment rapportée dans le groupe traité par l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide. Il est à noter que 1,1 % des patients traités par ce dernier ont eu au moins un épisode d'hypoglycémie symptomatique grave, comparativement à 0,3 % des patients recevant l'insuline glargine.

Les données d'innocuité obtenues dans les études LixiLan-O et LixiLan-G corroborent globalement celles de l'étude LixiLan-L. Dans l'étude LixiLan-O, 56,9 % des patients du groupe traité par l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide ont rapporté un effet indésirable comparativement à 48,6 % des patients traités par l'insuline glargine et 67,4 % de ceux traités par le lixisénatide. La proportion de patients qui ont rapporté au moins un épisode d'hypoglycémie symptomatique est similaire entre les groupes traités par l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide (25,6 %) et l'insuline glargine (23,6 %), dont un patient qui a rapporté au moins un épisode grave avec cette dernière. En revanche, dans l'étude LixiLan-G, 27,8 % des patients traités par l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide ont rapporté au moins un épisode d'hypoglycémie documenté, comparativement à 2,3 % des patients traités par un analogue du GLP-1. Ainsi, les données évaluées suggèrent que l'innocuité de l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide à court et moyen terme est acceptable.

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

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

Il existe plusieurs options pour le traitement du diabète de type 2, notamment la metformine (Glucophage[MC] et versions génériques), les inhibiteurs du DPP-4, les analogues du GLP-1, les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) et l'insuline. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases et

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

les thiazolidinediones sont présentement peu utilisés. La metformine est le traitement de première intention standard et le choix des traitements subséquents varie en fonction des comorbidités des patients, mais l'ajout d'un inhibiteur du DPP-4, d'un analogue du GLP-1 ou d'un inhibiteur du SGLT2 à la metformine est l'option la plus fréquemment préconisée, car ces agents sont associés à moins d'hypoglycémie et de gain de poids comparativement aux autres. De plus, chez des patients avec une maladie cardiovasculaire, la canagliflozine (Invokana[MC]), la dapagliflozine (Forxiga[MC]), l'empagliflozine (Jardiance[MC]), le dulaglutide, le liraglutide et le sémaglutide sont recommandés selon les lignes directrices canadiennes, car leur bénéfice cardio-rénal est démontré (Diabetes Canada 2020). En pratique, les traitements pharmacologiques par voie orale sont habituellement administrés avant les traitements injectables (analogue du GLP-1 et insuline). De surcroît, les analogues du GLP-1 sont généralement utilisés avant l'insuline, qui demeure le traitement de dernier recours, et l'insuline basale est généralement suivie de l'ajout d'insuline prandiale. L'insuline est toutefois le traitement de premier choix en cas de décompensation métabolique, et ce, à des fins de stabilisation. Finalement, il est recommandé de combiner des traitements ayant des mécanismes d'action complémentaires et des profils d'innocuité qui diffèrent.

Les cliniciens sont d'avis qu'il y a des patients dont l'insulinothérapie de base ne permet pas l'atteinte du contrôle glycémique et à qui l'ajout d'un traitement complémentaire, dont un analogue du GLP-1, serait profitable. Les lignes directrices canadiennes abondent dans le même sens et préconisent l'ajout d'un analogue du GLP-1, d'un inhibiteur du SGLT2 ou d'un inhibiteur du DPP-4 plutôt que l'ajout d'une insuline prandiale (Diabetes Canada 2020).

Soliqua[MC] étant une association de deux traitements déjà commercialisés, il pourrait permettre à certains patients de faire une injection de moins par jour, comparativement à l'association libre du lixisénatide et de l'insuline basale. Notons toutefois que les patients peuvent recevoir du dulaglutide ou du sémaglutide qui s'administrent une fois par semaine, ce qui réduit l'avantage qui pourrait être conféré à l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide. Par ailleurs, il est difficile aux cliniciens de déterminer les patients qui pourraient bénéficier de ce traitement à doses fixes et ainsi d'établir sa place dans l'algorithme de traitement actuel, comparativement à une association libre d'une insuline basale et d'un agoniste du GLP-1. De plus, bien que, selon la monographie de Soliqua[MC], la posologie doive « être individualisée suivant la réponse clinique et adaptée graduellement aux besoins du patient en insuline », le fait que, d'une part, chacun des constituants de l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide ne puisse être titré de façon indépendante et que, d'autre part, une seule teneur soit disponible, peut rendre difficile l'optimisation du traitement. Finalement, aucune étude ayant pour but d'évaluer l'effet de l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pu être répertoriée.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de Soliqua[MC] pour le traitement du diabète de type 2, chez les patients dont le contrôle glycémique n'est pas maitrisé par une insuline basale, n'est pas démontrée.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Motifs de la position unanime

- Les données proviennent d'études dont la qualité méthodologique est acceptable, mais elles comportent des lacunes qui limitent l'interprétation des résultats ou la transposition de ceux-ci à la population québécoise pour l'indication demandée.
- L'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide est plus efficace que l'insuline glargine quant au contrôle glycémique. L'ampleur du bénéfice varie de modeste à modéré, selon l'étude. Toutefois, une preuve d'épargne insulinique n'a pas pu être démontrée. Ainsi, les données fournies, qui sont des comparaisons de l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide avec l'insuline glargine à une dose équivalente, au lixisénatide seul ou à une inertie thérapeutique, ne sont pas jugées cliniquement pertinentes.
- Le profil d'innocuité de l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide est acceptable.
- Le fait qu'une seule teneur à doses fixes de l'association d'insuline glargine et de lixisénatide soit disponible est déploré, car elle rendrait difficile l'optimisation du traitement. Plusieurs teneurs auraient permis une titration indépendante de chacun des constituants.
- Au Québec, les personnes qui pourraient tirer un avantage de l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide, comparativement à une association libre d'une insuline basale et d'un agoniste du GLP-1, ne sont pas facilement identifiables et, par conséquent, la place de ce médicament dans l'algorithme de traitement actuel n'est pas établie. De plus, aucune étude n'a permis de démontrer la pertinence de l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide dans le traitement de sous-groupe de patients atteints de diabète de type 2.
- Aucune donnée ne permet de démontrer que l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide entraîne une amélioration de l'adhésion thérapeutique ou de la qualité de vie des patients par rapport à l'association libre d'insuline glargine et de lixisénatide ou toute autre association d'insuline basale et d'un agoniste du GLP-1.
- La pertinence clinique de cette association à doses fixes n'est pas démontrée.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et coll.** Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in Type 2 Diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. Diabetes Care 2016;39(11):1972-80.
- **Blonde L, Rosenstock J, Des Prato S, et coll.** Switching to iGlarLixi versus continuing daily or weekly GLP-1 RA in type 2 diabetes inadequately controlled by GLP-1 RA and oral antihyperglycemic therapy: The LixiLan-G Randomized Clinical Trial. Diabetes Care 2019;42(11):2108-16.
- **Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee**. Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults: 2020 update. Can J Diabetes 2020;44:575-91.
- **Handelsman Y, Chovanes C, Dex T, et coll.** Efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide (iGlarLixi) fixed-ratio combination in older adults with type 2 diabetes. J Diabetes Complicat 2019;33(3):236-42.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS 2018**). Adlyxine[MC] – Diabète de type 2. Québec. Qc : INESSS;2018. Disponible à https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2018/Adlyxine_2018_02.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS 2019**). Xultophy[MC] – Diabète de type 2. Québec. Qc : INESSS;2019. Disponible à https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2019/Xultophy_2019_08.pdf.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et coll.** Benefits of LixiLan, a titrable ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: The LixiLan-O randomized trial. Diabetes Care 2016;39(11):2016-35. Erratum in: Diabetes 2017;40(6):809.
- **Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M, et coll**. Prandial options to advance basal insulin glargine therapy: Testing lixisenatide plus basal insulin versus insulin glulisine either as basal-plus or basal-bolus in type 2 diabetes: The GetGoal Duo-2 Trial. Diabetes Care 2016;39(8):1318-28.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

TOUJEO[MC] DOUBLESTAR[MC]

Diabète

Avis transmis au ministre en novembre 2020

Marque de commerce : Toujeo DoubleStar
Dénomination commune : Insuline glargine
Fabricant : SanofiAven
Forme : Solution injectable, stylo prérempli
Teneur : 300 U/ml (3 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Toujeo[MC] DoubleStar[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète de types 1 et 2, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Toujeo[MC] DoubleStar[MC] est un analogue recombiné de l'insuline humaine à action prolongée, dont le principe actif est l'insuline glargine à la teneur de 300 U/ml. Il est indiqué pour « une administration sous-cutanée une fois par jour dans le cadre du traitement des adultes et des enfants (âgés de six ans ou plus) atteints de diabète qui requièrent une insuline basale (à action prolongée) pour la maîtrise de leur glycémie ». L'insuline glargine à la teneur de 300 U/ml est actuellement inscrite sur les listes des médicaments (INESSS 2017 et 2020) en stylo prérempli de 1,5 ml, sous la marque de commerce Toujeo[MC] SoloStar[MC]. Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS de Toujeo[MC] DoubleStar[MC], un stylo prérempli de 3 ml à la teneur de 300 U/ml.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique de l'insuline glargine à la teneur de 100 U/ml pour le traitement du diabète en juin 2005 (INESSS 2005) ainsi qu'à la teneur de 300 U/ml en février 2016 (INESSS 2016). Il a également reconnu la pertinence du stylo auto-injecteur de type Star[MC] lors de l'évaluation d'Apidra[MC] SoloStar[MC] (INESSS 2009). Santé Canada a autorisé la commercialisation de Toujeo[MC] DoubleStar[MC] sur la base des caractéristiques chimiques, la fabrication et les contrôles de qualité. Conséquemment, aucune nouvelle donnée clinique n'a été soumise. La présente évaluation repose sur l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un stylo d'une solution identique à celle du stylo Toujeo[MC]

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

SoloStar[MC]. La principale différence entre les deux stylos est le plus grand volume de la cartouche du stylo DoubleStar[MC], soit 900 U/3 ml comparé à 450 U/1,5 ml.

Besoin de santé

En pratique clinique, certains patients utilisent des doses élevées d'insuline glargine les contraignant parfois à les fractionner dans deux sites d'injection. Cette nouvelle présentation, qui permet l'administration de doses allant jusqu'à 160 unités, pourrait ainsi réduire leur nombre d'injections. De plus, lorsque les patients sélectionnent la dose prescrite en tournant le sélecteur de dose, le cadran prend une extension proportionnelle à la dose. Ainsi, lors de l'administration de doses élevées, cette longue extension nuit considérablement à l'administration et limite même l'utilisation de certains sites d'injection. Pour une même dose, Toujeo[MC] DoubleStar[MC] présente une extension du cadran réduite de moitié comparativement au stylo Toujeo[MC] SoloStar[MC], un avantage intéressant, entre autres, pour les patients dont la dextérité est réduite. Toutefois, il existe des risques d'erreur pouvant découler du palier d'incrément de dose. Toujeo[MC] DoubleStar[MC] délivre des doses par intervalle de deux unités, alors que, pour la majorité des autres stylos, dont Toujeo[MC] SoloStar[MC], les doses sont délivrées par incrément d'une unité. En somme, le stylo Toujeo[MC] DoubleStar[MC] représente une option supplémentaire pour les personnes qui nécessitent des doses élevées.

En conclusion, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique du stylo auto-injecteur prérempli Toujeo[MC] DoubleStar[MC] à la teneur de 900 U/3 ml.

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

Le prix de vente garanti d'un stylo prérempli de Toujeo[MC] DoubleStar[MC] contenant 3 ml d'insuline glargine à la teneur de 300 U/ml est de 44,28 $. Le prix d'une unité de Toujeo[MC] DoubleStar[MC] est de 0,0492 $; il est identique à celui de Toujeo[MC] SoloStar[MC].

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer le coût de traitement de Toujeo[MC] DoubleStar[MC] à celui des insulines basales analogues inscrites sur les listes (Toujeo[MC] SoloStar[MC], Lantus[MC] et Basaglar[MC], Levemir[MC] et Tresiba[MC]) pour le traitement du diabète. Cette analyse se base sur l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre ces traitements. Sur un horizon temporel d'une année et selon la perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux, les coûts considérés sont ceux d'acquisition des médicaments, des services professionnels du pharmacien, de la marge bénéficiaire du grossiste ainsi que des aiguilles pour l'injection. Pour l'utilisation des aiguilles, il est supposé que 10 % des patients traités par l'insuline glargine à la teneur de 100 U/ml (Lantus[MC], Basaglar[MC] et Tresiba[MC]) se l'injectent deux fois par jour, alors que 90 % ne se l'injectent qu'une seule fois. En outre, il est supposé que 20 % des patients traités par Levemir[MC] se l'injectent deux fois par jour, alors que 80 % ne se l'injectent qu'une seule fois.

Le fabricant estime que le coût de traitement annuel par Toujeo[MC] DoubleStar[MC] ([redacted] $) est [redacted] au coût moyen annuel pondéré des insulines basales analogues ([redacted] $).

Selon l'INESSS, sur la base de l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre les traitements, l'analyse de minimisation de coût représente un devis adéquat. Toutefois, il considère que le comparateur le plus pertinent de Toujeo[MC] DoubleStar[MC] est Toujeo[MC] SoloStar[MC], étant donné qu'il s'agit d'un nouveau format de même teneur. En raison du coût par unité d'insuline identique pour les deux

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

produits, il ressort de l'analyse que leur coût de traitement l'est tout autant. Toutefois, il convient de préciser qu'il pourrait y avoir des économies en lien avec l'utilisation des aiguilles chez les patients utilisant une dose supérieure à 80 U par injection, alors que la dose avec Toujeo^MC SoloStar^MC doit être fractionnée lors de l'administration.

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de Toujeo^MC DoubleStar^MC pour le traitement du diabète. Elle repose notamment sur les données de facturation des insulines basales analogues. De plus, des hypothèses sont émises par le fabricant : il est notamment présumé que ses parts de marché ([redacted] %, [redacted] % et [redacted] %) proviendraient majoritairement de Toujeo^MC SoloStar^MC et minoritairement de l'insuline glargine à la teneur de 100 U/ml (Tresiba^MC et Lantus^MC). Selon son analyse, ces traitements comparateurs ont un coût annuel moyen de traitement ([redacted] à [redacted] $) supérieur à celui de Toujeo^MC DoubleStar^MC ([redacted] $). Par conséquent, des économies sur trois ans de [redacted] $ seraient engendrées sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il est plutôt d'avis que les parts de marché de Toujeo^MC DoubleStar^MC proviendraient exclusivement de Toujeo^MC SoloStar^MC. Ainsi, en raison du coût de traitement identique entre ces deux formulations d'insuline glargine, il est attendu que l'inscription de cette nouvelle formulation génère un impact nul sur le budget de la RAMQ. En présumant qu'une proportion de patients qui s'administrent des doses plus élevées que 80 U utiliseraient moins d'aiguilles avec Toujeo^MC DoubleStar^MC comparativement à Toujeo^MC SoloStar^MC, des économies pourraient être attendues sur le budget de la RAMQ. Ces économies seraient cependant marginales et difficilement quantifiables.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

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

- La valeur thérapeutique de l'insuline glargine à la teneur de 300 U/ml est déjà reconnue.
- La pertinence du stylo auto-injecteur Star^MC a déjà été reconnue.
- La formulation et la concentration de la solution injectable de Toujeo^MC DoubleStar^MC sont identiques à celles de Toujeo^MC SoloStar^MC.
- Le stylo Toujeo^MC DoubleStar^MC représente une option supplémentaire pour les personnes qui nécessitent des doses élevées.
- Le coût par unité d'insuline est le même que celui de Toujeo^MC SoloStar^MC. Cependant, l'efficience de ce dernier n'a pu être évaluée adéquatement lors de son transfert à la section régulière des listes (INESSS 2020).
- L'impact budgétaire net de Toujeo^MC DoubleStar^MC serait vraisemblablement nul sur le budget de la RAMQ.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Il convient de préciser que l'INESSS a émis une recommandation pour le transfert de Toujeo^MC SoloStar^MC à la section régulière des listes, à la condition d'une atténuation du fardeau économique (INESSS 2020). Par conséquent, la réduction du fardeau économique de Toujeo^MC DoubleStar^MC devrait être à tout le moins

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

équivalente à celle obtenue pour Toujeo[MC] SoloStar[MC] dans le cadre des ententes d'inscription confidentielles.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Lantus[MC] – Diabète de type 1 ou de type 2. Québec, Qc : INESSS;2005. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/lantus-172.html
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Toujeo[MC] SoloStar[MC] – Diabète. Québec, Qc : INESSS;2017. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2017/Toujeo_Solostar_2017_03.pdf
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Analogues de l'insuline à action prolongée – Diabète. Québec, Qc : INESSS;2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2020/AnaloguesInsulineBasale_2020_07.pdf
- Sanofi-aventis Canada Inc. Toujeo[MC] DoubleStar[MC] Monographie de produit. Laval, Québec: Sanofi-aventis Canada Inc.;12 mai 2020.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
HYDROFERA	Hydrofera Blue Classic (10,2 cm x 10,2 - 104 cm²)	pansement antimicrobien - bleu de méthylène et violet de gentiane	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
HYDROFERA	Hydrofera Blue Classic (15,2 cm x 15,2 cm - 231 cm²)	pansement antimicrobien - bleu de méthylène et violet de gentiane	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
HYDROFERA	Hydrofera Blue Classic ConforCell Interface (15,2 cm x 15,2 cm - 231 cm²)	pansement antimicrobien - bleu de méthylène et violet de gentiane	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
HYDROFERA	Hydrofera Blue Classic Heavy Drainage (15,2 cm x 15,2 cm - 231 cm²)	pansement antimicrobien - bleu de méthylène et violet de gentiane	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
MERCK	Keytruda	pembrolizumab	Sol. Perf. I.V.	25 mg/ml (4 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Introduction du test diagnostic compagnon; Ajout d'une indication reconnue sur la liste des médicaments – Établissements Modification de l'indication reconnue d'Opdivo^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements
NOVARTIS	Atectura Breezhaler	indacatérol (acétate d')/mométasone (furoate de)	Pd. pour Inh. (App.)	150 mcg - 160 mcg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
NOVARTIS	Atectura Breezhaler	indacatérol (acétate d')/mométasone (furoate de)	Pd. pour Inh. (App.)	150 mcg - 320 mcg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
NOVARTIS	Atectura Breezhaler	indacatérol (acétate d')/mométasone (furoate de)	Pd. pour Inh. (App.)	150 mcg - 80 mcg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
NOVARTIS	Enerzair Breezhaler	indacatérol (acétate d')/glycopyrronium (bromure de)/mométasone (furoate de)	Pd. pour Inh. (App.)	150 mcg - 50 mcg - 160 mcg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
NOVARTIS	Entresto	sacubiril/valsartan	Co.	24,3 mg - 25,7 mg	Modification d'une indication reconnue – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
NOVARTIS	Entresto	sacubitril/valsartan	Co.	48,6 mg - 51,4 mg	Modification d'une indication reconnue – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
NOVARTIS	Entresto	sacubitril/valsartan	Co.	97,2 mg - 102,8 mg	Modification d'une indication reconnue – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
NOVARTIS	Luxturna	voretigène néparvovec	Sol. Inj. S. Rét.	$5x10^{E}12$ vecteurs génomiques/ml	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Introduction du test diagnostic compagnon; Atténuation du fardeau économique Réalisation d'un suivi clinique
PFIZER	Daurismo	glasdégib (maléate de)	Co.	100 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments - Établissements Valeur thérapeutique
PFIZER	Daurismo	glasdégib (maléate de)	Co.	25 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments - Établissements Valeur thérapeutique
PFIZER	Fragmin	daltéparine sodique	Sol. Inj. S.C. (ser)	16 500 UI/0,66 ml	Inscription	Listes des médicaments

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
SANOFIAVEN	Soliqua	insuline glargine/lixisénatide	Sol. Inj. S.C.	100 U - 33 mcg/ml (3ml)	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
SANOFIAVEN	Toujeo DoubleStar	insuline glargine	Sol. Inj. (stylo)	300 U/ml (3 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique

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