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 :
30 novembre 2020

Québec

Avis transmis au ministre le 30 novembre 2020

TABLE DES MATIÈRES

DARZALEX[MC] SC 4
MYÉLOME MULTIPLE *4*

DURATOCIN[MC] 21
PRÉVENTION DE L'HÉMORRAGIE POST-PARTUM *21*

EMERADE[MC] 28
ANAPHYLAXIE *28*

KYNMOBI[MC] 36
MALADIE DE PARKINSON *36*

MOVAPO[MC] 50

MAVIRET[MC] 52
HÉPATITE C CHRONIQUE *52*

ODOMZO[MC] 59
CARCINOME BASOCELLULAIRE *59*

OMNARIS[MC] 68
TRAITEMENT DE LA RHINITE ALLERGIQUE *68*

PDP-LEVETIRACETAM[MC] 77
ÉPILEPSIE *77*

TECENTRIQ[MC] 87
CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE *87*

BEVACIZUMAB 102

Recommandations relatives aux demandes pour des pansements appartenant à une classe déjà inscrite et aux demandes d'ajout de formats pour des pansements déjà inscrits 103

Recommandation concernant le « Programme de gratuité des médicaments pour le traitement des infections transmissibles sexuellement et par le sang » 104

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 30 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

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).

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

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).

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 : chirurgie, dermatologie, gastroentérologie, gynécologie obstétrique, hématologie oncologique, hépatologie, immunologie, médecine familiale, microbiologie-infectiologie, neurologie, neurologie pédiatrique, pharmacie, pneumologie, radio-oncologie et soins infirmiers.

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.

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).

DARZALEX[MC] SC

Myélome multiple

Avis transmis au ministre en novembre 2020

Marque de commerce : Darzalex SC
Dénomination commune : Daratumumab
Fabricant : Janss. Inc.
Forme : Solution injectable sous-cutanée
Teneur : 120 mg/ml (15 ml)

Inscription – Avec conditions (myélome multiple récidivant ou réfractaire)
Refus d'inscription (myélome multiple nouvellement diagnostiqué)

RECOMMANDATION – MYÉLOME MULTIPLE RÉCIDIVANT OU RÉFRACTAIRE

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 Darzalex[MC] SC sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire (MMRR), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indications reconnues

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

  - dont la maladie n'est pas réfractaire à la lénalidomide;
    et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 3 mois.

  Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, définie par les critères de l'International Myeloma Working Group.

  Il est à noter que le daratumumab n'est pas autorisé s'il a préalablement été administré pour le traitement du myélome multiple.

- en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire 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 n'est pas réfractaire à un inhibiteur du protéasome;
  et
- dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 3 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, définie par les critères de l'International Myeloma Working Group.

Il est à noter que le daratumumab n'est pas autorisé s'il a préalablement été administré pour le traitement du myélome multiple.

RECOMMANDATION – TRAITEMENT DU MYÉLOME MULTIPLE NOUVELLEMENT DIAGNOSTIQUÉ CHEZ LES PATIENTS INADMISSIBLES À UNE GREFFE DE CELLULES SOUCHES

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Darzalex[MC] SC sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez les patients inadmissibles à une greffe de cellules souches, en association avec VMP (bortézomib, melphalan et prednisone) ou Rd (lénalidomide et dexaméthasone).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le daratumumab est un anticorps monoclonal humain de type IgGκ, qui cible la protéine CD38, glycoprotéine surexprimée à la surface des cellules tumorales du myélome multiple. Il agit en induisant la mort des cellules tumorales, notamment, grâce à des effets directs sur la tumeur et des effets immunomodulateurs. Darzalex[MC] SC est une formulation pour administration d'une dose fixe de 1 800 mg par voie sous-cutanée (SC). La formulation contient une hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20) qui permet d'augmenter la dispersion et l'absorption daratumumab dans les tissus en agissant localement et de façon transitoire dans la zone d'injection. Cela permet l'administration d'un volume de 15 ml en une seule injection. Le daratumumab par voie SC est indiqué :

- « en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone, pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non admissibles à une autogreffe de cellules souches.
- en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou avec le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.
- pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins trois traitements antérieurs, dont un inhibiteur de protéasome (IP) et un agent immunomodulateur (IMiD), ou dont la maladie est réfractaire à un IP et à un IMiD. »

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 forme intraveineuse (IV) est inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements,* en association avec les traitements Vd (bortézomib et dexaméthasone) et Rd (lénalidomide et dexaméthasone) pour le traitement du MMRR, selon certaines conditions. La dose de daratumumab IV est ajustée selon le poids des patients et administrée par perfusion durant plusieurs heures. Il s'agit de la première évaluation de Darzalex[MC] SC par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Mise en contexte

L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique du daratumumab administré en perfusion IV en ajout à différentes associations pour le traitement du myélome multiple. Ces évaluations portaient sur le traitement de la maladie nouvellement diagnostiquée chez les patients inadmissibles à la greffe (traitements DRd [daratumumab, lénalidomide et dexaméthasone] et D-VMP [daratumumab, bortézomib, melphalan et prednisone]), pour lequel la décision du ministre est en sursis. L'INESSS a également reconnu la valeur thérapeutique du daratumumab pour le MMRR tel que présenté préalablement. Toutes les évaluations dans lesquelles il a reconnu une valeur thérapeutique reposent sur des études de phase III qui ont démontré un gain de survie sans progression (INESSS 2018, INESSS 2019, INESSS 2020). L'INESSS n'a pas reconnu la valeur thérapeutique du daratumumab IV en monothérapie (INESSS 2017).

Tableau récapitulatif des indications reconnues par Santé Canada et des évaluations de l'INESSS

Indications	Santé Canada		Recommandation de l'INESSS (Décision du ministre)
	IV	SC	IV
D-VMP, myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez les patients inadmissibles à la greffe	oui	oui	Avis de refus pour l'ensemble des aspects (Sursoir à l'inscription)
DRd, myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez les patients inadmissibles à la greffe	oui	oui	Avis de refus pour l'ensemble des aspects (Sursoir à l'inscription)
DVd, myélome multiple réfractaire ou récidivant	oui	oui	Avis de refus pour l'ensemble des aspects (Inscrire sur la *Liste des médicaments – Établissements*)
DRd, myélome multiple réfractaire ou récidivant	oui	oui	Avis de refus pour l'ensemble des aspects (Inscrire sur la *Liste des médicaments – Établissements*)
Monothérapie, myélome multiple réfractaire ou récidivant	oui	oui	Avis de refus – Valeur thérapeutique (Ne pas inscrire)

DRd : Daratumumab, lénalidomide, dexaméthasone; DVd : Daratumumab, bortézomib, dexaméthasone; D-VMP : Daratumumab, bortézomib, melphalan, prednisone.

Besoin de santé

L'un des irritants du daratumumab administré par voie IV est la longue durée de perfusion de la première dose et, dans une moindre mesure, des doses subséquentes. Cela est un désagrément pour le patient. De surcroit, selon la monographie, des réactions systémiques liées à l'administration IV surviennent chez environ 40 % des patients traités et environ 90 % d'entre elles surviennent à la première dose, malgré une prémédication obligatoire visant à la prévenir. En plus de nuire à la qualité de vie des patients, cela augmente la durée de la perfusion lorsqu'elles surviennent et il n'est pas possible d'identifier *a priori* ceux

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).

qui en subiront. Par ailleurs, l'administration actuelle nécessite un accès veineux. Il existe donc le besoin d'une nouvelle forme de daratumumab qui serait aussi efficace, dont l'administration serait plus accommodante, notamment par une administration plus courte, qui serait mieux tolérée et qui ne nécessiterait pas d'accès veineux.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études COLUMBA (Mateos 2020) et PLEIADES (Chari 2020), complétées par une analyse de sous-groupes (Mateos 2019), des mises à jour des données (Usmani 2019, Moreau 2020) et des résultats concernant la satisfaction des patients (Usmani 2020) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Étude COLUMBA

Il s'agit d'un essai de phase III de non-infériorité, multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert, ayant pour but de comparer la forme SC à celle IV de daratumumab, toutes deux administrées en monothérapie. Cette étude a été réalisée sur 552 patients. Ceux-ci étaient atteints de MMRR selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG). Ils devaient avoir reçu au moins trois traitements différents, y compris un inhibiteur du protéasome (IP) et un immunomodulateur (IMiD), ou être réfractaires à la fois à un IP et à un IMiD, mais avoir répondu à au moins un autre traitement. Les sujets avaient un indice de performance selon l'ECOG entre 0 et 2. Une stratification a été réalisée notamment selon le poids (65 kg ou moins, 66 à 85 kg et plus de 85 kg).

Les patients recevaient le daratumumab IV à la dose de 16 mg/kg ou la forme SC à la dose fixe de 1 800 mg. Le médicament était administré chaque semaine durant les deux premiers cycles, toutes les deux semaines durant les quatre cycles suivants puis toutes les quatre semaines jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité inacceptable. Chaque cycle comptait 28 jours. La forme IV était administrée en perfusion de plusieurs heures, au débit recommandé dans la monographie, et la forme SC était injectée en trois à cinq minutes. Une période d'observation de six heures était requise après la première dose administrée par voie SC, puis selon le jugement du clinicien pour les doses subséquentes.

Les deux paramètres d'évaluation principaux sont le taux de réponse évalué selon les critères IMWG (Durie 2006, Kumar 2016, Rajkumar 2011) validés par un algorithme informatisé (Lonial 2016) et la concentration minimale (C_{min}), mesurée avant la première dose du troisième cycle. La borne inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % du risque relatif du taux de réponse devait être ≥ 0,6 pour conclure à la non-infériorité du paramètre. Pour la C_{min}, la non-infériorité était démontrée si la borne inférieure de l'IC90 % du ratio des moyennes géométriques était ≥ 80 %. Si ces deux paramètres étaient non inférieurs, une analyse hiérarchisée en supériorité des paramètres secondaires était prévue selon la séquence suivante : réactions systémiques liées à l'administration, survie sans progression, très bonne réponse partielle ou mieux et survie globale. Les principaux résultats obtenus après un suivi médian de 7,5 mois 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 COLUMBA (Mateos 2020, EMA 2020)

Paramètre évalué	Daratumumab SC n = 263	Daratumumab IV n = 259	RR, ratio des moyennes géométriques, RC, RRI
Taux de réponse[a]	41 %	37 %	1,11 (IC95 % 0,89 à 1,37)[b] p < 0,0001[c]
C_{min} moyenne au jour 1 du cycle 3[d]	593 µg/ml	522 µg/ml	107,93 % (IC90 % 95,74 à 121,67)[e] p = nd
Réactions systémiques liées à l'administration[f]	13 %	34 %	0,28 (IC95 % 0,18 à 0,44)[g] p < 0,0001
Survie médiane sans progression	5,6 mois	6,1 mois	0,99 (IC95 % 0,78 à 1,26)[h] p = 0,93[i]
Très bonne réponse partielle ou mieux[j]	19 %	17 %	1,16 (IC95 % 0,73 à 1,85)[h] p = 0,60[k]
Survie médiane globale	Non estimable	13 mois	0,90 (IC95 % 0,59 à 1,35)[h] p = 0,60[k]

C_{min} : Concentration minimale; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; Nd : Non disponible; RC : Rapport de cote; RR : Risque relatif; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Le taux de réponse inclut la réponse complète, la réponse complète stringente, la très bonne réponse partielle et la réponse partielle selon les critères de l'IMWG (Durie 2006, Kumar 2016, Rajkumar 2011). Résultat exprimé en pourcentage.
b Risque relatif.
c Selon le test de Farrington-Manning pour l'hypothèse de non-infériorité.
d Évalué sur 149 sujets (daratumumab SC) et 146 sujets (daratumumab IV).
e Ratio de moyennes géométriques.
f Évalué sur 260 sujets (daratumumab SC) et 258 sujets (daratumumab IV). Résultat exprimé en pourcentage.
g Rapport de cote.
h Rapport des risques instantanés.
i La supériorité est non démontrée, car la valeur p est supérieure au seuil prédéterminé.
j Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse partielle ou mieux, déterminée selon les critères de l'IMWG (Durie 2006, Kumar 2016, Rajkumar 2011).
k Cette analyse est exploratoire, en raison de la séquence hiérarchisée.

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

- Il s'agit d'une étude de bonne qualité méthodologique qui inclut un nombre important de sujets.
- Le devis de non-infériorité et le comparateur choisi sont pertinents. Bien que l'INESSS n'ait pas reconnu la valeur thérapeutique du daratumumab IV en monothérapie, le choix des traitements comparés permet de limiter les facteurs confondants liés à l'administration de doublets, triplets ou quadruplets de médicaments. Par ailleurs, l'INESSS a reconnu la valeur ajoutée du daratumumab IV, associé à différentes combinaisons de médicaments et à différentes intentions de traitement. Le profil d'innocuité est similaire, peu importe l'intention ou le traitement auquel il est associé. Suivant ces constats avec la forme IV, il est plausible que les résultats obtenus avec le daratumumab SC administré en monothérapie puissent être extrapolés à des associations de médicaments incluant ce dernier pour le traitement du myélome multiple. Ainsi, une étude de non-infériorité comparant le daratumumab IV et SC en monothérapie est considérée comme acceptable.
- Cette étude est à devis ouvert, ce qui peut influencer en particulier les résultats d'innocuité et les réponses au questionnaire de satisfaction des patients quant au traitement.
- Les paramètres d'évaluation principaux sont d'intérêt pour évaluer la non-infériorité du daratumumab SC; ils incluent un paramètre clinique et un paramètre pharmacocinétique.

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 borne de non-infériorité prédéterminée pour le taux de réponse est peu contraignante (0,6). Il est à noter que la taille d'échantillon calculée est basée sur celle-ci. Celle concernant la C_{min} est standard.
- Une analyse de sensibilité selon la population *per protocol* a été réalisée pour le taux de réponse, ce qui est de mise dans une étude de non-infériorité.
- Le choix du poids comme facteur de stratification est pertinent puisque cette étude compare une dose fixe (forme SC) à une dose selon le poids (forme IV).
- Les patients ont été recrutés en nombre suffisant; leurs caractéristiques sont bien détaillées. Bien que cette étude soit à répartition aléatoire et qu'elle inclue un nombre élevé de sujets, certains débalancements ont été notés entre les groupes. Ceux où l'on note une différence de plus de 5 % sont : le sexe, la proportion de patients réfractaires, la cytogénétique et le pourcentage de plasmocytes dans la moelle osseuse. Certaines de ces caractéristiques sont à l'avantage du traitement évalué et d'autres, à l'avantage du comparateur. L'effet de ces différences est incertain.

Les résultats montrent que la borne inférieure de l'IC90 % du ratio des moyennes géométriques pour la C_{min} satisfait au critère de non-infériorité pharmacocinétique prédéfini. Une analyse de sous-groupe exploratoire en fonction du poids (Mateos 2019) indique que la concentration moyenne pour la forme SC est de 60 % plus élevée que la forme IV pour les patients de 65 kg ou moins et de 12 % moindre pour les patients de plus de 85 kg. Toutefois, les deux formes permettent d'atteindre une saturation adéquate des récepteurs, et ce, dans toutes les catégories de poids.

La borne inférieure de l'IC95% concernant la réponse tumorale satisfait également au critère de non-infériorité. Le résultat d'une analyse de sensibilité, menée dans la population *per protocol,* est similaire à celui de l'analyse principale, ce qui est rassurant (1,14 [IC95 % 0,92 à 1,41]). Rappelons toutefois que la taille d'échantillon a été calculée en fonction de cette hypothèse et que celle-ci aurait été plus élevée si la borne de non-infériorité avait été plus stricte. Bien qu'il y ait une exposition moindre au daratumumab SC qu'au IV pour les patients de poids plus élevé, le taux de réponse avec la forme SC est supérieur à la forme IV pour les patients d'un poids de plus de 85 kg (44 % contre 33 %). Une incertitude persiste quant à l'impact d'une exposition moindre au daratumumab SC chez les patients de poids très élevé (> 120 kg). Très peu d'entre eux ont été inclus dans l'étude et il est mentionné dans la monographie qu'aucun ajustement de dose en fonction du poids corporel ne peut être recommandé. Le délai de réponse semble identique dans les deux groupes (médiane de 1,02 mois). Il ne semble pas y avoir de différence sur d'autres paramètres cliniques; les courbes de l'estimateur Kaplan-Meier concernant la survie sans progression et la survie globale sont similaires entre les deux groupes.

Des données à plus long terme de l'étude COLUMBA (Usmani 2019), soit après un suivi médian de 13,7 mois, montrent que l'effet sur le taux de réponse se maintient (risque relatif de 1,10 [IC95 % 0,90 à 1,35]). Les courbes de l'estimateur Kaplan-Meier concernant la survie sans progression et la survie globale demeurent superposables.

Innocuité

Les réactions systémiques liées à l'administration sont moindres avec la forme SC qu'avec la IV (13 % contre 34 %, rapport de cote 0,28 [IC95% 0,18 à 0,44]). Elles surviennent majoritairement au cycle 1 et sont principalement de grade 1 ou 2 pour les deux formes. Les principales réactions observées sont, respectivement pour les formes SC et IV, les frissons (5 % contre 12 %), la fièvre (5 % contre 3 %) et 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).

dyspnée (1 % contre 7 %). Le délai d'apparition médian est plus court avec la forme IV (médianes de 1,5 heure contre 3,4 heures). La médication administrée avant et après le daratumumab pour la prévention des réactions liées à l'administration était semblable dans les deux groupes, ce qui atténue la présence de biais dans l'évaluation de ce type de réaction en raison du devis ouvert de l'étude. Les réactions au site d'injection, toxicité spécifique à la forme SC, sont peu fréquentes (7 %) et toutes de grade 1 ou 2. Pour les autres effets indésirables, ils sont similaires entre les deux groupes et entre les différentes catégories de poids, à l'exception de la neutropénie de grade 3 ou 4, qui semble plus fréquente avec la forme SC qu'avec la IV chez les patients de 65 kg ou moins (20 % contre 9 %). Le risque d'infection et de neutropénie fébrile est toutefois similaire. En conclusion, le profil d'innocuité est globalement meilleur avec la forme SC, ce qui confère à celle-ci un avantage sur la qualité de vie des patients traités.

Satisfaction des patients quant à la thérapie

Au cours de l'étude, les sujets ont répondu au questionnaire modifié *Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire* à partir de la deuxième dose, puis à chaque dose de daratumumab jusqu'au 10e cycle (Mateos 2020, Usmani 2020). Ce questionnaire sert à capter certains bénéfices qui ne peuvent pas l'être par des questionnaires habituellement utilisés en oncologie pour évaluer la qualité de vie. Plus de 88 % des sujets ont rempli les questionnaires prévus, ce qui est élevé. Pour le score global, on n'observe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes, les écarts-types se chevauchant considérablement. Certaines différences sont observées pour les questions spécifiques à la voie d'administration : plus de sujets se sont dit très satisfaits d'avoir reçu la forme SC plutôt que la forme IV (60,0 % contre 34,7 %, respectivement au cycle 9). Rappelons que cette étude était ouverte et que les sujets inclus n'ont pu comparer les deux formes évaluées dans l'étude.

<u>Étude PLEIADES</u>

Cette étude de phase II (Chari 2020, Moreau 2020) est soumise en soutien à l'étude COLUMBA. Elle a pour objectif de décrire l'effet du daratumumab SC en association avec différents médicaments pour le myélome multiple et à différentes intentions de traitement. Chaque cohorte, qui incluait environ 60 sujets, était évaluée de façon indépendante et aucune n'avait de comparateur. Les taux de réponse ou de très bonne réponse partielle ou mieux observés semblent comparables à ceux de cohortes historiques. Les réactions liées à l'administration étaient de 9 % ou moins dans chacune des cohortes. Bien que ne comparant pas la forme SC à la forme IV de daratumumab, cette étude rassure quant à l'applicabilité des résultats obtenus dans l'étude COLUMBA aux indications dont la valeur thérapeutique a été reconnue par l'INESSS.

Perspective du patient

Au cours de cette évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou groupe de patients.

Perspective du clinicien

Au cours de cette évaluation, l'INESSS a reçu une lettre d'un hémato-oncologue traitant des patients atteints de myélome multiple. Il mentionne le gain potentiel pour la qualité de vie des patients et pour l'efficacité du système de santé de rendre disponible une formulation de daratumumab qui s'administre plus rapidement et qui cause moins de réactions liées à l'administration, et ce, tout en maintenant une efficacité similaire.

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).

Ce point de vue est partagé par les cliniciens que l'INESSS a consultés. Ceux-ci considèrent que les résultats de l'étude COLUMBA dans laquelle le daratumumab SC est administré en monothérapie chez une population atteinte de myélome multiple et multitraitée peuvent être extrapolés à d'autres intentions de traitement et à l'administration en association avec d'autres médicaments. En effet, le daratumumab IV semble avoir le même profil d'innocuité et une efficacité à différents stades de la maladie, peu importe les médicaments avec lesquels il est associé. On ne s'attend pas à des différences avec la forme SC. Par ailleurs, une période d'observation serait nécessaire après l'administration de la première dose de daratumumab SC. En l'absence de recommandation spécifique du fabricant, une conduite raisonnable serait de calquer celle figurant au protocole des études COLUMBA et PLEIADES, soit une observation de 6 heures après la dose initiale et optionnelle par la suite. En raison du peu de données disponibles quant à l'efficacité chez des patients de poids très élevé et d'une possible exposition moindre à ce médicament, la forme IV pourrait être préférée par certains cliniciens pour ces derniers. En conséquence, une place marginale demeurerait pour la forme IV. Finalement, il est à noter que l'administration de daratumumab SC pourrait donner lieu à plus d'une injection sous-cutanée lors d'une même séance de traitement, si ce médicament était administré en association avec du bortézomib SC. Toutefois, cela ne semble pas soulever d'enjeu particulier auprès des professionnels consultés.

En conclusion, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de daratumumab sous forme de solution injectable SC pour les indications pour lesquelles il a reconnu une valeur thérapeutique à la forme IV dans le passé. Les raisons sont les suivantes :

- Le daratumumab SC a été démontré non inférieur au daratumumab IV, tous deux administrés en monothérapie dans une population multitraitée, pour la C_{min} et la réponse objective dans une étude de phase III de bonne qualité méthodologique. De plus, l'administration de ce médicament en monothérapie permet de limiter les facteurs confondants, ce qui facilite la détection de différences spécifiques à la forme, s'il y en avait. Il n'est pas attendu que les résultats obtenus seraient différents si le daratumumab SC était administré pour d'autres intentions ou en association avec d'autres médicaments pour traiter le myélome multiple.
- Les autres paramètres cliniques sont similaires entre les deux formes, notamment la survie sans progression et la survie globale.
- La dose fixe administrée par voie SC ne semble pas causer des différences majeures concernant l'efficacité et l'innocuité en comparaison d'une dose selon le poids, administrée par voie IV, et ce, dans différentes catégories de poids.
- Une incertitude demeure concernant l'efficacité de la forme SC pour les patients de poids très élevé.
- Les réactions systémiques secondaires à l'administration sont moindres avec la forme SC, ce qui est un avantage pour la qualité de vie des patients. La forme SC peut toutefois occasionner des réactions au site d'injection, mais elles sont peu fréquentes et généralement peu sévères. Outre ces deux types d'effets indésirables, les autres sont similaires pour les deux formes.
- La durée d'administration moindre de la forme SC ainsi que le retrait de l'obligation d'ouvrir une voie intraveineuse sont des avantages pour les patients.

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

Le prix soumis d'une fiole de 1 800 mg de daratumumab pour injection SC est de 7 166,67 $. Son coût par dose de 1 800 mg (7 167 $) est semblable à celui de sa forme IV (7 176 $). Ce dernier coût est calculé 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).

une personne de 76 kg et, à ce poids, il a été présumé que la dose serait arrondie à la baisse (3 fioles de 400 mg).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif de comparer les coûts de traitement de la forme SC du daratumumab à celle IV pour le traitement des patients atteints de MMRR. Cette analyse est effectuée pour les schémas thérapeutiques DVd et DRd. Celle-ci :

- porte sur un horizon temporel de 30 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité de plusieurs études cliniques, notamment COLUMBA, POLLUX et CASTOR;
- est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments, de leur administration et de la prise en charge des effets indésirables. De plus, les coûts en perte de productivité des proches aidants, en lien avec les visites pour l'administration du traitement, sont intégrés.

Le fabricant estime que le coût de traitement par le daratumumab SC comparativement au daratumumab IV est [redacted] de [redacted] $ (DRd) et de [redacted] $ (DVd). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, cette différence pourrait varier de [redacted] à [redacted] $ (DRd) et de [redacted] à [redacted] $ (DVd).

Par ailleurs, le fabricant a soumis une mise à jour des analyses pharmacoéconomiques précédemment soumises pour l'inscription des indications portant sur les patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non admissibles à l'autogreffe de cellules souches. Elles sont effectuées pour le D-VMP et le DRd. La mise à jour est faite en tenant notamment compte du coût du daratumumab SC et de celui de son administration. Selon le fabricant, le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) avec la forme SC est de 206 842 $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) (DRd comparativement au Rd) et de 149 421 $/QALY gagné (D-VMP comparativement au VMP).

Patients atteints de myélome multiple récidivant ou réfractaire

Sur la base de la non-infériorité entre les formes IV et SC du daratumumab, l'INESSS est d'avis que ces deux formes ont une efficacité comparable. De plus, bien que certains de leurs effets indésirables soient de nature différente, leur fardeau est jugé semblable. Dans ces circonstances, l'analyse de minimisation des coûts est un devis adéquat. Toutefois, les modifications suivantes ont été apportées à l'analyse :

- Poids corporel moyen : Un poids de [redacted] kg, représentant le poids moyen des patients de l'étude de phase 2 LAURENTIANS (données non publiées) menée chez les Canadiens atteints de MMRR, est supposé par le fabricant. Par convention, l'INESSS retient plutôt celui de 76 kg et, par conséquent, une administration de 1 200 mg (3 fioles) de daratumumab pour éviter le gaspillage (INESSS 2019). Cette modification réduit le coût de traitement de la forme IV et, donc, la différence de coûts entre les deux formes de daratumumab.
- Temps d'administration et perte de productivité pour la forme IV : Un temps moyen de perfusion de 3,5 heures à partir de la troisième administration du daratumumab et une perte de productivité des proches aidants d'une journée entière (8 heures) sont supposés par le fabricant pour la forme IV. L'INESSS retient une administration rapide (1,5 heure) à partir de la troisième dose et, par conséquent, environ une demi-journée (4 heures) de perte de productivité pour les proches aidants.

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 le daratumumab SC au daratumumab IV chez les patients présentant un myélome multiple récidivant ou réfractaire (INESSS)

Perspective sociétale	ΔCoût ($)	
	DRd	DVd
Acquisition en médicament	-6 536	-3 322
Préparation, administration et surveillance	-19 489	-9 924
Prise en charge des effets indésirables	-665	-1 164
Pertes de productivité	-1 560	-816
TOTAL	**-28 250**	**-15 226**
ANALYSES DE SENSIBILITÉ[a]		
Poids corporel de 83,6 kg[b]	-73 408	-38 175
Poids corporel de 68,4 kg[c]	16 909	7 723

ΔCoût : Différence de coût; DRd : Daratumumab/lénalidomide/dexaméthasone; DVd : Daratumumab/bortézomib/dexaméthasone; IV : Intraveineux; SC : Sous-cutané.

a Les analyses de sensibilité ont été effectuées en faisant varier le poids moyen des patients retenu par l'INESSS (76 kg) de plus ou moins 10 %.

b La différence de coût d'acquisition en médicament entre la forme SC et IV, pour les associations DRd et DVd, sont respectivement de -51 695 et -26 271 $.

c La différence de coût d'acquisition en médicament entre la forme SC et IV, pour les associations DRd et DVd, sont respectivement de 38 623 et 19 628 $.

Il ressort de cette analyse que le coût de traitement total est inférieur de 28 250 $ (DRd) et 15 226 $ (DVd) avec la forme SC du daratumumab comparativement à la IV. Cette réduction de coût (plus de 50 %) est majoritairement due à la diminution du temps d'administration avec la forme SC, qui est de maximum cinq minutes comparativement à plusieurs heures pour la forme IV. Il convient de préciser que le coût de traitement par le daratumumab SC sera toutefois supérieur pour un patient d'un poids corporel inférieur ou égal à 70 kg.

Patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué, non admissibles à l'autogreffe de cellules souches

Pour évaluer l'efficience dans cette population de l'usage du daratumumab SC au sein des schémas DRd et D-VMP, l'INESSS se base sur les analyses antérieurement réalisées (INESSS 2019, INESSS 2020) et apporte les mêmes modifications susmentionnées portant sur le poids corporel, le temps d'administration et la perte de productivité. Les résultats pour chacune des comparaisons sont les suivantes :

- Comparaison entre DRd et Rd : le RCUI est d'au moins 359 943 $/QALY gagné et peut atteindre 4 533 061 $/QALY gagné.
- Comparaison entre D-VMP et VMP : le RCUI varie de 730 178 $/QALY gagné à une option plus coûteuse qui procure des bénéfices marginaux.

Pour ce qui est des autres comparaisons, soit D-VMP par rapport à Rd ainsi que DRd par rapport à VMP, l'efficience ne peut toujours pas être évaluée adéquatement, en raison de la faible qualité des intrants cliniques.

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).

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

L'administration du daratumumab par voie SC permet de réduire le temps requis par l'injection du médicament, en comparaison de la forme IV. Il est à noter toutefois que cette nouvelle forme n'est pas destinée à l'administration à domicile; le nombre de visites en clinique d'oncologie pour le recevoir demeurerait identique. Selon les débits indiqués dans la monographie pour la forme IV, il est approximativement et minimalement de sept heures pour la première dose, de quatre heures pour la deuxième dose et de trois heures par la suite. Les réactions liées à l'administration prolongent ces durées. La première dose peut être administrée en deux jours consécutifs pour tenter de contenir l'administration du daratumumab IV aux heures ouvrables des cliniques d'oncologie. En plus de l'administration du daratumumab, une prémédication est administrée au préalable. Elle est aussi requise avec la forme SC. Quant à la forme SC, elle s'administre en trois à cinq minutes et une période d'observation peut suivre l'administration de la première dose. Une réduction du temps d'administration avec la nouvelle forme pourrait contribuer à libérer du temps de chaise dans les cliniques d'oncologie qui peinent à absorber la demande grandissante pour l'administration d'antinéoplasiques. Afin de pallier cet inconvénient, certains centres hospitaliers administrent le daratumumab IV plus rapidement, soit en 90 minutes, à partir de la deuxième ou troisième dose (Barr 2018, Lombardi 2020); le gain de temps généré par la forme SC en est amoindri, mais demeure significatif. Le recours à la forme SC ne nécessite pas l'exposition préalable à la forme IV, ce qui constitue un avantage. Des visites plus courtes pour l'administration du médicament pourraient amener un bénéfice également pour le proche aidant.

Par ailleurs, rendre disponible le daratumumab SC éviterait la nécessité d'ouvrir une voie IV, les autres médicaments avec lesquels il est associé s'administrant par voie orale ou sous-cutanée. Enfin, la coexistence des deux formulations de daratumumab pourrait s'accompagner de risques d'erreurs; des précautions devront être prises afin de les éviter advenant l'utilisation de ces deux formes dans un même centre hospitalier.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du daratumumab SC pour les indications suivantes :

- DRd et D-VMP, pour le traitement des adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué, non admissibles à une AGCS;
- DRd et DVd, pour le traitement des patients atteints d'un MMRR.

Cette analyse repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Patients atteints d'un MM nouvellement diagnostiqué, non admissibles à une AGCS		
Nombre annuel de patients incidents atteints de MM en 2019 au Québec	840	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).

Pourcentage d'augmentation annuelle	4,74 %	s. o.
Proportion de patients non admissibles à une AGCS	[redacted] %	s. o.
Nombre total annuel de nouveaux patients atteints de MM, non admissibles à une AGCS (3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	s. o.
Patients présentant un MMRR		
Prévalence du MM au Canada	14,2/100 000 personnes	s. o.
Taux annuel de croissance de la population canadienne	1,4 %	s. o.
Pourcentage de patients MMRR recevant un traitement actif	[redacted] %	s. o.
Nombre total annuel de patients traités (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	s. o.
Nombre annuel approximatif de doses équivalentes de 1 200 mg[a] de daratumumab IV (sur 3 ans)	s. o.	9 432, 10 388 et 11 116[b]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Pourcentage de patients atteints d'un MM nouvellement diagnostiqué, non admissibles à une AGCS et qui reçoivent (sur 3 ans) DRd D-VMP	 [redacted], [redacted] et [redacted] % [redacted], [redacted] et [redacted] %	s. o.
Pourcentage de patients présentant un MMRR et qui reçoivent (sur 3 ans) DRd DVd	 [redacted], [redacted] et [redacted] % [redacted], [redacted] et [redacted] %	s. o.
Parts de marché de daratumumab SC	[redacted], [redacted] et [redacted] %	95, 95 et 95 %
Provenance des parts de marché	Daratumumab IV	Daratumumab IV
FACTEURS INFLUENÇANT LES COÛTS DES TRAITEMENTS		
Poids corporel moyen	[redacted] kg	76 kg
Coût par personne traitée sur 3 ans Patients atteints d'un MM nouvellement diagnostiqué, non admissibles à une AGCS DRd D-VMP Patients présentant un MMRR DRd DVd	 [redacted] $ [redacted] $ [redacted] $ [redacted] $	 s. o. s. o. 7 167 $[c] 7 176 $[d]

AGCS : Autogreffe de cellules souches; DRd : Daratumumab/lénalidomide/dexaméthasone; DVd : Daratumumab/bortézomib/dexaméthasone; D-VMP : Daratumumab/bortézomib/melphalan/prednisone; IV : Intraveineux; MM : Myélome multiple; MMRR : Myélome multiple récidivant ou réfractaire; s. o. : Sans objet.

a Cette dose est calculée pour une personne de 76 kg et, à ce poids, il a été présumé que la dose serait arrondie à la baisse (3 fioles de 400 mg).

b Ce nombre est estimé à partir du nombre d'unités vendues aux établissements de santé depuis l'inscription du daratumumab IV, provenant des données de ventes de produits pharmaceutiques du Canadian Drugstore & Hospital (CDH) rendues disponibles par IQVIA[MC].

c Coût par dose de 1 800 mg de daratumumab SC.

d Coût par dose de 1 200 mg de daratumumab IV.

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, le remboursement du daratumumab SC pour le traitement de [redacted] patients atteints de MMRR engendrerait sur 3 ans des économies de [redacted] $ sur le budget des établissements de santé.

Par ailleurs, son remboursement pour le traitement de [redacted] (DRd) et [redacted] (D-VMP) patients atteints de MM nouvellement diagnostiqué et non admissibles à l'AGCS engendrerait, respectivement, un impact budgétaire net sur 3 ans de [redacted] $ (DRd) et de [redacted] $ (D-VMP) sur le budget des établissements.

Patients présentant un myélome multiple récidivant ou réfractaire

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate; cela se base notamment sur les sources de données épidémiologiques jugées appropriées et adaptées au contexte québécois. Toutefois, l'INESSS a utilisé une approche différente et modifié le poids corporel moyen :

- Approche utilisée : Le fabricant utilise une approche épidémiologique pour estimer le nombre de patients admissibles au daratumumab SC. L'INESSS retient une approche basée sur le nombre d'unités vendues aux établissements de santé, à partir de données de ventes de produits pharmaceutiques du Canadian Drugstore & Hospital (CDH) rendues disponibles par IQVIA[MC]. En considérant qu'une dose de 1 200 mg est administrée pour un patient de 76 kg, l'INESSS dérive le nombre de doses du daratumumab IV.
- Poids corporel moyen : Par convention, l'INESSS retient plutôt celui de 76 kg et, par conséquent, une administration de 1 200 mg de daratumumab pour éviter le gaspillage. Ce changement réduit le coût de traitement par la forme IV et, ainsi, la différence de coûts entre les formes de daratumumab. Donc, cette modification diminue les économies attendues sur le budget des établissements.

Impacts budgétaires de l'inscription de Darzalex[MC] SC sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement des patients présentant un myélome multiple récidivant ou réfractaire (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	64 215 130 $	70 722 160 $	75 680 061 $	210 617 351 $
Nombre de doses	8 960	9 868	10 560	29 388
IMPACT NET				
Établissements	-85 750 $	-94 439 $	-101 059 $	-281 248 $
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus elevées[a]			-17 086 805 $
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés[b]			18 865 784 $

a Les estimations tiennent compte d'un poids corporel moyen plus élevé de 10 % (83,6 kg au lieu de 76 kg).
b Les estimations tiennent compte d'un poids corporel moyen plus faible de 10 % (68,4 kg au lieu de 76 kg).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'inscription du daratumumab SC sur la *Liste des médicaments – Établissements* permettrait une réduction des coûts estimée d'environ 280 000 $ au cours des trois prochaines années. Il convient de préciser qu'en dessous d'un poids corporel de 72 kg, le daratumumab SC génère des coûts pour les établissements de santé plutôt que des économies.

Patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non admissibles à l'AGCS

Pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué qui ne sont pas admissibles à une AGCS, l'INESSS se base sur les analyses antérieurement réalisées (INESSS 2019, INESSS 2020) et apporte les mêmes modifications que celles susmentionnées. Ainsi, des impacts

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).

budgétaires nets sur 3 ans d'environ 226 M$ et 16,4 M$ pour le traitement de 1 060 et 130 patients respectivement pour le DRd et le D-VMP sont attendus sur le budget des établissements de santé.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Recommandation – myélome multiple récidivant ou réfractaire

Il est recommandé au ministre d'inscrire le daratumumab en solution pour injection SC sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du MMRR. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- Le daratumumab SC a été démontré non inférieur au daratumumab IV, tous deux administrés en monothérapie dans une population multitraitée, pour la C_{min} et la réponse objective dans une étude de phase III de bonne qualité méthodologique. Il n'est pas attendu que les résultats obtenus seraient différents si le daratumumab SC était administré pour d'autres intentions ou en association avec d'autres médicaments pour traiter le myélome multiple.
- La dose fixe administrée par voie SC ne semble pas causer des différences majeures concernant l'efficacité et l'innocuité, en comparaison d'une dose variant selon le poids administré par voie IV.
- Les réactions systémiques secondaires à l'administration et le temps d'injection sont moindres avec la forme SC, ce qui sont des avantages pour la qualité de vie des patients et pour les ressources du système de santé.
- L'inscription du daratumumab SC représenterait une nouvelle option pour le traitement du myélome multiple et comblerait un besoin de santé.
- Une incertitude demeure concernant l'efficacité de la forme SC pour les patients de poids très élevé. De plus, certains patients ne peuvent recevoir d'injections sous-cutanées. Pour ces raisons, la forme IV doit demeurer accessible à certains patients.
- Bien que le coût de traitement moyen avec la forme SC soit inférieur à celui de la forme IV, le daratumumab IV n'a pas été jugé efficient (INESSS 2018). De ce fait, la nouvelle formulation n'est pas efficiente.
- L'inscription du daratumumab SC pourrait générer sur trois ans des économies d'environ 280 000 $ sur le budget des établissements de santé.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'inscription de la solution injectable SC du daratumumab sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du myélome multiple constituerait une décision responsable, juste et équitable si son utilisation était encadrée par une indication et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

Recommandation – traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez les patients inadmissibles à une greffe de cellules souches

Il est recommandé au ministre de ne pas inscrire le daratumumab en solution pour injection SC sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez les patients inadmissibles à la greffe de cellules souches. Les éléments mentionnés dans la recommandation précédente s'appliquent, hormis ceux relatifs à l'efficience et à l'impact sur le budget des établissements, qui sont les suivants :

- Malgré le coût de traitement moyen plus faible de la nouvelle forme SC comparativement à la forme IV, les précédentes conclusions sur l'efficience de la forme IV s'appliquent à la forme SC en raison de son ratio coût-utilité incrémental toujours hautement défavorable ou des difficultés à évaluer son efficience à cette intention de traitement.

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 impacts budgétaires nets sur 3 ans d'environ 226 M$ et 16,4 M$, respectivement pour le DRd et le D-VMP, sont attendus sur le budget des établissements de santé.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- L'INESSS a récemment changé sa convention pour le poids corporel à retenir dans les analyses pharmacoéconomiques (INESSS 2019). En retenant un poids corporel de 70 kg pour les patients atteints de MM réfractaire ou récidivant, le coût de traitement total est supérieur de 7 402 $ (DRd) et 2 892 $ (DVd) avec la forme SC du daratumumab comparativement à la IV pour les patients présentant un MMRR. L'impact budgétaire net sur 3 ans serait d'environ 16,4 M$ concernant cette population. Dans ce scénario, chaque réduction de 1 % du prix du daratumumab SC diminue le différentiel de coût de traitement entre les formes SC et IV de 4 451 $ et de 2 262 $, respectivement pour le DRd et le DVd. L'impact budgétaire net sur trois ans de cette réduction de prix est de 2 231 108 $.
- Pour les patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqués non admissibles à la greffe de cellules souches, chaque réduction de 1 % du prix du daratumumab SC diminue l'impact budgétaire de 1 910 916 $ et de 201 826 $, respectivement, pour le DRd et le D-VMP. Ces résultats sont obtenus à partir de ses analyses économiques.
- Il est à noter que deux autres indications du daratumumab IV ont été proposées au ministre pour le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez les patients inadmissibles à la greffe et que la décision de celui-ci est en sursis. Advenant une entente d'inscription pour le daratumumab IV, les indications reconnues proposées suivantes pourraient également s'appliquer à la forme SC :

  - en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement de première intention du myélome multiple symptomatique, chez les personnes :

    - qui ne sont pas candidates à une greffe de cellules souches;
      et
    - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

    La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

    Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, définie par les critères de l'International Myeloma Working Group.

  - en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone, pour le traitement de première intention du myélome multiple symptomatique, chez les personnes :

    - qui ne sont pas candidates à une greffe de cellules souches;
      et
    - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

    La durée maximale de chaque autorisation est de 4 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).

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, définie par les critères de l'International Myeloma Working Group.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Barr H, Dempsey J, Waller A, et coll.** Ninety-minute daratumumab infusion is safe in multiple myeloma. Leukemia 2018;32(11):2495-518.
- **Chari A, Rodriguez-Otero P, McCarthy H, et coll.** Subcutaneous daratumumab plus standard treatment regimens in patients with multiple myeloma across lines of therapy (PLEIADES): an open-label phase II study. B J Haem 2020;DOI: 10.1111/bjh.16980.
- **Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et coll.** Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016;375(14):1319-31.
- **Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et coll.** International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006;20:1467–73.
- **European Medicines Agency.** Darzalex. Assessment report. 30 avril 2020. Disponible à: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-x-0032-epar-assessment-report-extension_en.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Darzalex^{MC} – Myélome multiple. Québec. QC : INESSS;2017. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2017/Darzalex_2017_02.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Darzalex^{MC} – Myélome multiple. Québec. QC : INESSS;2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2018/Darzalex_2018_02.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Darzalex^{MC} – Myélome multiple. Québec. QC : INESSS;2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2019/Darzalex_2019_07_Version_Modifiee.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Darzalex^{MC} – Myélome multiple. Québec. QC : INESSS;2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2020/Darzalex_2020_02.pdf
- **Janssen Inc.** Monographie de produit de Darzalex^{MC} SC. Toronto, Ontario; 22 mai 2020.
- **Janssen Inc.** Monographie de produit de Darzalex^{MC}. Toronto, Ontario; 29 juillet 2020.
- **Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et coll.** International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016;17:e328-46.
- **Lombardi J, Boulin M, Devaux M, et coll.** Safety of ninety-minute daratumumab infusion. J Oncol Pharm Pract 2020; p. 1-6. DOI: 10.1177/1078155220951231.
- **Lonial S, Weiss BM, Usmani S, et coll.** Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2016: 387:1551-60.
- **Mateos MV, Nahi H, Legiec W, et coll.** Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. The Lancet Haematology 2020;7(5):e370-80.
- **Mateos MV, Usmani SZ, Grosicki S, et coll.** Randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients (Pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): body weight subgroup analysis of COLUMBA. Présentation orale à American society of hematology (ASH). Orlando, Floride, 7 au 10 décembre 2019.

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).

- **Moreau P, Chari A, Haenel M, et coll.** Subcutaneous daratumumab (DARA SC) plus standard-of-care (SoC) regimens in multiple myeloma (MM) across lines of therapy in the phase 2 Pleiades: initial results of the Dara SC plus carfilzomib (D-Kd) cohort, and updated results for the Dara SC plus bortezomib/melphalan/prednisone (D-VMP) and dara SC plus lenalidomide/dexamethasone (D-Rd) cohorts. Blood 2020;136(suppl 1):28-30.
- **Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et coll.** Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016;375(8):754-66.
- **Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et coll.** Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood. 2011;117:4691-95.
- **Usmani SZ, Mateos MV, Hungria V, et coll.** Greater treatment satisfaction in patients receiving daratumumab subcutaneous vs. intravenous for relapsed or refractory multiple myeloma: COLUMBA clinical trial results. J Clin Res Clin Oncol 27 août 2020. doi: 10.1007/s00432-020-03365-w.
- **Usmani SZ, Mateos MV, Nahi H, et coll.** Randomized, open-label, non-inferiority, phase III study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: COLUMBA update. Présentation orale à American society of hematology (ASH). Orlando, Floride, 7 au 10 décembre 2019.

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).

DURATOCIN[MC]

Prévention de l'hémorragie post-partum

Avis transmis au ministre en novembre 2020

Marque de commerce : Duratocin
Dénomination commune : Carbétocine
Fabricant : Ferring
Forme : Solution injectable
Teneur : 100 µg/ml (1 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 la nouvelle formulation de Duratocin[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements,* si la condition suivante est respectée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La carbétocine est un analogue synthétique à longue durée d'action de l'ocytocine. Elle se lie de façon sélective aux récepteurs de l'ocytocine au niveau du muscle lisse de l'utérus, ce qui provoque ses contractions et augmente leur fréquence. Une formulation de carbétocine (ci-après « formulation actuelle »), devant être conservée au réfrigérateur jusqu'au moment de son utilisation, et qui est indiquée exclusivement chez les femmes ayant subi une césarienne et pour administration intraveineuse, est présentement inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Des solutions injectables d'ocytocine pouvant être conservées à la température de la pièce y figurent également. Le fabricant a soumis une demande pour une nouvelle formulation de carbétocine. Cette dernière est stable à température ambiante, peut s'administrer par voie intramusculaire ou intraveineuse et est indiquée pour « la prévention des hémorragies post-partum par la maîtrise de l'atonie utérine ». Il s'agit de la première évaluation de cette formulation de Duratocin[MC] par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Janvier 2000	Duratocin[MC] (formulation actuelle) : Inscription – Liste Établissements

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

Contexte clinique

Une hémorragie post-partum (HPP) est une perte de sang excessive survenant dans les 24 premières heures suivant l'accouchement. Selon sa définition la plus courante, cela correspond à une perte de sang supérieure ou égale à 500 ml suivant un accouchement par voie vaginale et supérieure ou égale à 1 000 ml suivant une césarienne (Leduc 2018). Elle survient dans 5 à 15 % des accouchements et est responsable d'environ un quart de la mortalité maternelle à l'échelle mondiale (Reynders 2006, Subtil 2004). Malgré une augmentation apparente de sa fréquence (Knight 2009), la survenue d'HPP dans les pays industrialisés est de l'ordre de 1 % (Haeri 2012). Près de la moitié des HPP sont liées à une atonie utérine, c'est pourquoi, selon les plus récentes lignes directrices de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) (Leduc 2018), toutes les femmes devraient se voir offrir une gestion active du troisième stade de l'accouchement en prévention de l'HPP.

Chez les femmes ayant accouché par voie vaginale, l'ocytocine administrée à raison de 10 UI par voie intraveineuse est le traitement standard pour prévenir l'HPP et réduire le besoin d'utérotoniques supplémentaires. Chez les patientes accouchant par césarienne, la carbétocine est le traitement de premier choix pour la prévention de l'HPP; un bolus intraveineux de 100 µg administré en 1 minute est recommandé. Les lignes directrices de la SOGC mentionnent la possibilité de recourir à la carbétocine par voie intramusculaire chez les patientes accouchant par voie vaginale et présentant un facteur de risque d'HPP. De l'avis des experts consultés, pratiquant des accouchements tant en milieu hospitalier qu'en maison de naissance ou à domicile, la carbétocine ne semble toutefois pas utilisée en pratique courante chez les patientes accouchant par voie vaginale, malgré les recommandations à cet égard.

Besoin de santé

La nouvelle formulation de carbétocine pourrait constituer une option en salle d'accouchement chez des femmes présentant un facteur de risque de saignements; selon les consultations réalisées, cette situation devrait être rare puisque l'ocytocine répond adéquatement aux besoins des patientes accouchant par voie vaginale, en termes de prévention de l'HPP. En ce qui a trait aux accouchements par césarienne, la stabilité à température ambiante de la formulation permettrait de conserver cette dernière dans les coffrets destinés aux médicaments pour la prévention et la prise en charge de l'HPP. Cet avantage pourrait accroître la vitesse d'accès lorsque la carbétocine est requise.

Analyse des données

La valeur thérapeutique de la formulation actuelle de Duratocin[MC] a été reconnue pour son unique indication, soit la prévention de l'HPP chez les femmes accouchant par césarienne. Cela était basé sur une étude ayant démontré qu'une seule dose de 100 µg de carbétocine administrée en bolus est aussi efficace qu'une perfusion continue pendant 16 heures d'ocytocine afin de prévenir l'atonie utérine après une césarienne.

Aucune étude clinique n'a été exigée par Santé Canada pour l'approbation de la nouvelle formulation, puisqu'aucun des excipients ajoutés pour assurer sa stabilité à température ambiante (soit la L-méthionine comme antioxydant, l'acide succinique comme tampon et le mannitol comme agent isotonique) n'a été jugé à risque d'interagir avec la carbétocine ou d'altérer son devenir dans l'organisme.

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 résultats de l'étude CHAMPION (Widmer 2018) ont été retenus pour l'évaluation de la valeur thérapeutique de la nouvelle formulation pour la prévention de l'HPP chez les femmes accouchant par voie vaginale. Il s'agit d'un essai de non-infériorité de phase 3, multicentrique et réalisé à double insu chez 29 645 femmes ayant accouché par voie vaginale. Lorsque l'accouchement était imminent, les femmes ont été réparties aléatoirement entre deux groupes pour recevoir une seule injection intramusculaire de 100 µg de carbétocine ou de 10 UI d'ocytocine. Les coparamètres principaux d'évaluation sont :

- la proportion de patientes ayant une perte sanguine de 500 ml ou plus ou ayant nécessité l'utilisation d'agents utérotoniques supplémentaires 1 heure après l'accouchement (ou jusqu'à 2 heures pour les femmes ayant un saignement persistant après 1 heure).
- la proportion de patientes ayant une perte sanguine de 1 000 ml ou plus à 1 heure (jusqu'à 2 heures pour les femmes ayant un saignement persistant après 1 heure).

Les principaux résultats selon l'analyse en intention de traiter modifiée sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude CHAMPION (Widmer 2018)

Paramètre d'efficacité	**Carbétocine (n = 14 771)**	**Ocytocine (n = 14 768)**
Proportion de patientes avec perte sanguine ≥ 500 ml ou ayant nécessité l'utilisation d'agents utérotoniques supplémentaires[a]	14,5 %	14,4 %
RR (IC95 %)	1,01 (0,95 à 1,06)	
RR (IC95 % ajusté)[b] Valeur p	1,01 (0,94 à 1,07)[b] p < 0,001[b,c]	
Proportion de patientes avec perte sanguine ≥ 1 000 ml[a]	1,51 %	1,45 %
RR (IC95 %)	1,04 (0,87à 1,25)	
RR (IC95 % ajusté)[b] Valeur p	1,04 (0,85 à 1,28) p = 0,03[b,c]	

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.; RR : Risque relatif.

a Une heure après l'administration de l'utérotonique (ou jusqu'à deux heures pour les femmes ayant un saignement persistant après une heure).

b Résultats ajustés pour la multiplicité des tests statistiques.

c Analyse de non-infériorité

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

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique.
- Elle inclut un grand nombre de participantes, la répartition aléatoire est adéquate et les caractéristiques de base des patientes sont équilibrées entre les groupes.
- Le paramètre d'évaluation est jugé pertinent. En effet, bien qu'en pratique, une HPP soit appréciée de façon subjective et individualisée et corresponde à un saignement susceptible d'avoir des conséquences sur le plan hémodynamique, elle est traditionnellement définie par des pertes sanguines de plus de 500 ml à la suite d'un accouchement par voie vaginale. Chez ces patientes, des pertes sanguines de 1 000 ml ou plus sont considérées comme une HPP sévère.
- La carbétocine ne semble pas être utilisée chez les patients accouchant par voie vaginale au Québec, ce qui compromet la validité externe de cette étude.

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 borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) du risque relatif de survenue d'une perte sanguine de 500 ml ou plus ou de la nécessité de recourir à des agents utérotoniques supplémentaires est inférieure à 1,16, la marge de non-infériorité fixée pour ce coparamètre. Par conséquent, le critère de non-infériorité pour ce dernier est satisfait. Le test subséquent de supériorité n'a toutefois pas atteint la signification statistique (p = 0,81). La taille d'échantillon de l'étude procure une puissance supérieure à 99 % pour ce paramètre. En ce qui a trait au second coparamètre principal, la survenue d'une perte sanguine de 1 000 ml ou plus, son pourcentage est semblable entre les groupes (1,51 % dans le groupe ayant reçu la carbétocine contre 1,45 % ayant reçu l'ocytocine). Toutefois, la borne supérieure de l'IC95 % est supérieure à la marge établie à 1,23. La taille d'échantillon calculée était cependant basée sur l'hypothèse voulant qu'une proportion de 2 % des patientes subirait un saignement d'une telle ampleur. Le nombre de patientes recrutées est donc insuffisant pour conclure quant à la non-infériorité de la carbétocine par rapport à l'ocytocine pour ce second coparamètre. Les résultats selon l'analyse per protocole sont cohérents avec ceux concernant la population en intention de traiter modifiée ci-dessus, présentés pour les deux paramètres principaux.

Les résultats des paramètres d'évaluation secondaires sont semblables entre les groupes, notamment en ce qui a trait à la fréquence de survenue des saignements de 500 ml ou plus, la nécessité de recourir à des agents utérotoniques jusqu'à deux heures après l'accouchement et l'utilisation d'agents utérotoniques additionnels. Aucune différence entre les groupes n'a été observée quant à la santé des nouveaux-nés.

Innocuité
En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables rapportés et leur fréquence étaient semblables entre les groupes. Ils s'agissaient de douleurs abdominales (0,43 % dans le groupe ayant reçu la carbétocine contre 0,38 % chez ceux traités à l'ocytocine), de vomissements (0,22 % contre 0,18 %), de douleurs thoraciques (0,09 % contre 0,04 %) et de bouffées vasomotrices (*flushing*) (0,03 % dans les deux groupes).

En conclusion, l'INESSS est d'avis que la valeur thérapeutique de la nouvelle formulation de Duratocin[MC] est reconnue pour la prévention de l'HPP, tant chez les femmes accouchant par voie vaginale que chez celles accouchant par césarienne.

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

Le prix soumis d'une fiole de la nouvelle formulation de Duratocin[MC] contenant 100 µg de carbétocine est de 26,80 $. Le coût de traitement pour chaque administration de 100 µg par injection intramusculaire ou perfusion intraveineuse est de 26,80 $. Il est supérieur à celui de la formulation actuelle de Duratocin[MC] ([redacted] $) et de l'ocytocine ([redacted] $).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer la nouvelle formulation de Duratocin[MC] à la formulation actuelle, sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Le fabricant estime que la nouvelle formulation (26,80 $) a un coût de traitement [redacted] à celui de la formulation actuelle pour la prévention de l'HPP.

Selon l'INESSS, le devis de l'analyse de minimisation des coûts est adéquat, puisque rien ne porte à croire que les bénéfices cliniques de cette nouvelle formulation de Duratocin[MC] soient différents de ceux de l'actuelle. Bien que cette formulation puisse favoriser un usage pour la prévention de l'HPP chez les

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).

femmes accouchant par voie vaginale, cette utilisation a été jugée marginale par les experts consultés. De fait, l'ocytocine constitue un comparateur de moindre importance. En somme, le coût de traitement de la nouvelle formulation de Duratocin[MC] (26,80 $) est plus élevé que celui de la formulation actuelle (▇ $). Ces coûts reposent sur le prix soumis par le fabricant ainsi que sur ceux tirés des contrats négociés avec le groupement d'achats des établissements de santé de la région de Montréal (Sigma Santé). Alternativement, lorsque le coût de la formulation actuelle est plutôt calculé à partir du prix tiré de la base de données *Canadian Drugstore & Hospital Purchases* (CDH) d'IQVIA[MC] applicable pour l'ensemble des établissements de santé (▇ $), la conclusion demeure la même.

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

En permettant de conserver les fioles de carbétocine dans les coffrets destinés aux médicaments pour la prévention et la prise en charge de l'HPP, la nouvelle formulation stable à température ambiante viendrait faciliter l'organisation et la logistique liées à la préparation des accouchements requérant de la carbétocine. Par ailleurs, la nouvelle formulation se présente sous la forme de fioles, alors que la formulation actuellement inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements* est disponible sous forme d'ampoules en verre. La nouvelle formulation de carbétocine s'accompagne donc d'une facilité d'utilisation et d'une sécurité accrues pour les professionnels manipulant ce médicament.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant pour évaluer l'impact sur le budget des établissements de l'inscription de la nouvelle formulation de Duratocin[MC] pour la prévention de l'HPP. Elle repose notamment sur des volumes de ventes provenant de registres internes du fabricant, lesquels permettent d'estimer le nombre de fioles de la nouvelle formulation de Duratocin[MC] qui seraient utilisées au cours des trois années suivant son inscription, ainsi que différents postulats. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Nombre d'unités remboursées de la formulation actuelle de Duratocin[MC] (sur 3 ans)	▇, ▇ et ▇	24 903, 26 121 et 27 340
Parts de marché de la nouvelle formulation de Duratocin[MC]	▇ %	100 %
Provenance des parts de marché de la nouvelle formulation de Duratocin[MC]	Formulation actuelle de Duratocin[MC]	Formulation actuelle de Duratocin[MC]
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût de traitement Formulation actuelle de Duratocin[MC] Nouvelle formulation de Duratocin[MC]	 ▇ $ 26,80 $	 ▇ $[a] et ▇ $[b] 26,80 $

a Le coût de traitement repose sur le prix correspondant à celui tiré des contrats négociés avec le groupement d'achats des établissements de santé de la région de Montréal (21 octobre 2020).

b Le coût de traitement repose sur le prix correspondant à celui tiré de la base de données *Canadian Drugstore & Hospital Purchases* (CDH) d'IQVIA[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).

Selon le fabricant, le remboursement de [redacted] unités de la nouvelle formulation de Duratocin[MC] [redacted] des établissements de santé.

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 :

- Nombre d'unités remboursées de la formulation actuelle de Duratocin[MC] : Pour estimer la projection sur trois ans, le fabricant se base sur des registres internes. De son côté, l'INESSS considère plutôt son volume d'achat tiré de la base de données *Canadian Drugstore & Hospital Purchases* (CDH) d'IQVIA[MC] pour le projeter sur les 3 années couvertes par l'analyse. Cette modification a pour effet d'augmenter le nombre d'unités.
- Coût de traitement : Le fabricant se base [redacted] afin d'établir le coût de traitement de la nouvelle formulation. Or, un contrat d'achat des hôpitaux de la région de Montréal (Sigma Santé) ainsi que des données provenant du *Canadian Drugstore & Hospital Purchases* (CDH) d'IQVIA[MC] permettent de tenir compte du coût de la formulation actuelle. Cette modification a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'inscription de la nouvelle formulation de Duratocin[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour la prévention de l'hémorragie post-partum (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre d'unités	24 903	26 121	27 340	78 364
IMPACT NET				
Établissements	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[a]			[redacted] $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[b]			[redacted] $

a Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un coût identique à celui des contrats d'achats des hôpitaux de la région de Montréal (Sigma Sante) pour la formulation actuelle de Duratocin[MC].

b Les estimations sont réalisées en tenant en plus compte d'une prise de parts de marché de 1, 3 et 5 % sur 3 ans à l'ocytocine (ce qui correspond à 27 984, 35 470 et 43 100 unités additionnelles pour la nouvelle formulation).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ [redacted] $ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des trois premières années suivant l'inscription de la nouvelle formulation de Duratocin[MC] pour la prévention de l'HPP. Alternativement, lorsque le coût de traitement de la présente formulation est plutôt calculé à partir du prix tiré de la base de données *Canadian Drugstore & Hospital Purchases* (CDH) d'IQVIA[MC] applicable pour l'ensemble des établissements de santé ([redacted] $), l'incidence budgétaire nette sur trois ans est de [redacted] $.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'inscrire la nouvelle formulation de Duratocin[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements*, si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La carbétocine est l'utérotonique de premier choix pour prévenir l'hémorragie post-partum chez les femmes accouchant par césarienne. Sa valeur thérapeutique a déjà été reconnue dans ce contexte par le passé.

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 carbétocine est non inférieure à l'ocytocine chez des femmes accouchant par voie vaginale et présente un profil d'innocuité comparable à celui de cette dernière. Bien que la carbétocine ne soit pas utilisée couramment dans ce contexte, l'INESSS est d'avis que la démonstration de sa valeur thérapeutique est satisfaisante; le choix d'y recourir ou non selon les recommandations de la SOGC revient aux cliniciens et est basé sur la situation clinique de leurs patientes.
- La stabilité à température ambiante de la nouvelle formulation de carbétocine permet d'alléger la logistique liée à la préparation des accouchements, puisque la fiole pourra désormais être conservée dans les coffrets de médicaments destinés à la prévention et la prise en charge de l'HPP.
- Le coût de traitement de la nouvelle formulation de Duratocin[MC] est supérieur à celui de la formulation actuelle de Duratocin[MC], sans être justifié par des bienfaits cliniques supplémentaires. Pour cette raison, elle n'est pas jugée efficiente. Il ne devrait pas être plus élevé que celui calculé à partir du prix actuellement payé par les établissements de santé par le biais de leur contrat d'achat.
- Des coûts d'environ [redacted] $ pourraient s'ajouter au budget des établissements au cours des trois premières années suivant l'inscription de la nouvelle formulation de Duratocin[MC] pour la prévention de l'HPP.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Haeri S, Dildy III GA.** Maternal mortality from hemorrhage. Seminars in Perinatology, 2012;36(1):48–55.
- **Knight M, Callaghan WM, Berg C, et coll.** Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. BMC Pregnancy and Childbirth, 2009;9(1):55
- **Reynders FC, Senten L, Tjalma W, et coll.** Postpartum hemorrhage: practical approach to a life-threatening complication. Clin Exp Obstet Gynecol 2006;33:81–4.
- **Subtil D, Sommé A, Ardiet E, et coll.** Postpartum hemorrhage: frequency, consequences in terms of health status, and risk factors before delivery. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2004;33(8 Suppl). 4S9−4S16.
- **Widmer M, Piaggio G, Nguyen TMH, et coll.** Heat-stable carbetocin versus oxytocin to prevent hemorrhage after vaginal birth. N Engl J Med 2018;379:743-52.

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).

EMERADE[MC]

Anaphylaxie

Avis transmis au ministre en novembre 2020

Marque de commerce : Emerade
Dénomination commune : Épinéphrine
Fabricant : Bausch
Forme : Solution injectable avec applicateur
Teneurs : 0,15 mg/dose, 0,3 mg/dose, 0,5 mg/dose

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 Emerade[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement des réactions anaphylactiques.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Emerade[MC] est un auto-injecteur d'épinéphrine indiqué pour « le traitement d'urgence des réactions anaphylactiques chez les patients qui présentent des risques accrus d'anaphylaxie, y compris les personnes ayant des antécédents de réactions anaphylactiques ». Emerade[MC] est offert en trois teneurs. Celle de 0,15 mg/0,15 ml est destinée aux personnes qui pèsent entre 15 et 30 kg, celle de 0,3 mg/0,3 ml est destinée aux personnes qui pèsent au moins 30 kg et celle de 0,5 mg/0,5 ml est recommandée pour les personnes pesant au moins 60 kg, selon le jugement du clinicien (Bausch 2020). Actuellement, l'épinéphrine sous forme de solution injectable avec applicateur à des teneurs de 0,15 mg/dose (EpiPen Jr[MC], Allerject[MC]) et de 0,3 mg/dose (EpiPen[MC] Allerject[MC]) est inscrite sur les listes sans restriction. Une solution injectable de chlorhydrate d'épinéphrine en ampoules de 1 mg/ml est également inscrite. Il s'agit de la première évaluation d'Emerade[MC] par l'INESSS.

Besoin de santé

L'anaphylaxie est une réaction allergique généralisée grave, potentiellement mortelle et qui apparaît généralement peu de temps après exposition à un allergène. L'épinéphrine est le traitement de premier choix, selon des sociétés savantes et réglementaires (EMA 2015, Waserman 2010). L'épinéphrine agit notamment en contrant la vasodilatation et la constriction bronchique au cours de réactions anaphylactiques par ses effets α et β-adrénergiques, respectivement. De plus, il s'agit d'un traitement bien toléré et il n'y a pas de contre-indication absolue à son utilisation lors d'anaphylaxie (Simons 2015). Ainsi, les personnes présentant un risque de réaction anaphylactique ont besoin d'avoir rapidement accès à l'épinéphrine. De plus, un dispositif permettant une administration intramusculaire simple et précise est souhaitable.

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

La valeur thérapeutique de l'épinéphrine sous forme de solution injectable avec applicateur à des teneurs de 0,15 mg/dose et de 0,3 mg/dose a déjà été reconnue par l'INESSS. Celle de 0,5 mg n'a pas été évaluée. Parmi les publications analysées, celles de Knibb (2015), de Carneiro-Leão (2017) et de Turner (2020) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique d'Emerade[MC]. Des données non publiées fournies par le fabricant ont également été considérées. L'étude de Dreborg (2019), qui vise à estimer le risque d'administration sous-cutanée ou intraosseuse/périosseuse de certains auto-injecteurs, n'a pas été retenue pour l'évaluation, car les implications cliniques des résultats obtenus sont inconnues.

Données comparatives

La bioéquivalence entre Emerade[MC] et un autre auto-injecteur d'épinéphrine commercialisé au Canada n'a pas été évaluée. Toutefois, selon les directives émises par Santé Canada, une étude de bioéquivalence n'est pas requise pour l'homologation d'un produit injectable si l'équivalence pharmaceutique à celle du produit de référence canadien est démontrée (Santé Canada 1995). L'équivalence pharmaceutique entre EpiPen[MC] et Emerade[MC] a été reconnue sur la base des résultats d'une étude non publiée. De surcroît, EpiPen[MC] et Allerject[MC] sont bioéquivalents (INESSS 2013).

L'étude de Knibb (2015) est réalisée sur 90 sujets et présentée sous forme d'abrégé. Il s'agit d'un essai simulé ayant pour objectif de comparer notamment l'intuitivité sur la technique d'utilisation de trois auto-injecteurs d'épinéphrine, soit Emerade[MC], EpiPen[MC] et JEXT[MC] (non homologué au Canada). Il en ressort qu'aucun sujet n'a administré EpiPen[MC] et JEXT[MC] correctement à un patient sans enseignement préalable, comparativement à 82 % des sujets utilisant Emerade[MC]. Après avoir pris connaissance du mode d'emploi du dispositif, une proportion significativement plus élevée de participants a été capable d'utiliser correctement Emerade[MC] (100 %) comparativement à EpiPen[MC] (33 %) et à JEXT[MC] (64 %).

L'étude de Carneiro-Leão (2017) est réalisée sur 32 sujets à risque d'anaphylaxie et présentée sous forme d'abrégé. Il s'agit d'un essai simulé ayant pour objectif d'évaluer notamment la capacité des sujets d'utiliser correctement trois auto-injecteurs d'épinéphrine, soit Emerade[MC], EpiPen[MC] et Anapen[MC] (non homologué au Canada). Il en ressort que plus du tiers des sujets n'ont pas pu faire la démonstration de la technique d'utilisation de l'auto-injecteur qui leur a été prescrit (EpiPen[MC] ou Anapen[MC]). De plus, près de deux tiers des sujets n'ont pas pu simuler l'injection d'un auto-injecteur autre que celui qui leur a été prescrit, sans enseignement. Toutefois, 94 % des sujets ont pu utiliser Emerade[MC] adéquatement après avoir changé d'auto-injecteur (Anapen[MC] ou EpiPen[MC]). Les auteurs mentionnent qu'Emerade[MC] était l'auto-injecteur préféré globalement par 63 % des sujets.

Évaluation thérapeutique de la dose de 0,5 mg

Il importe de mentionner qu'aucune étude comparative entre les doses de 0,3 et 0,5 mg n'a pu être répertoriée par l'INESSS. Ce constat est soutenu par un article de revue récent (Brown 2020). Toutefois, un consensus d'experts canadiens, les auteurs des lignes directrices de l'organisation mondiale d'allergie et d'autres experts recommandent d'administrer par voie intramusculaire une dose d'épinéphrine de 0,01 mg/kg jusqu'à concurrence de 0,5 mg (Wasserman 2010, Simons 2015, Fischer 2017, Sicherer 2017, Shaker 2020). De surcroît le protocole d'urgence du MSSS pour l'anaphylaxie liée à la vaccination abonde dans le même sens (MSSS 2018). Qui plus est, le stylo d'épinéphrine 0,5 mg est recommandé en première

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).

intention par certaines sociétés savantes en contexte ambulatoire pour les personnes de plus de 50 kg (Burton 2008).

Le fabricant a soumis une étude, publiée sous forme d'affiche, qui a pour objectif d'évaluer notamment les profils pharmacocinétique et d'innocuité de l'épinéphrine aux doses de 0,3 et 0,5 mg administrées par voie intramusculaire avec l'auto-injecteur Emerade[MC] (Turner 2020). Voici les principaux éléments relevés de cette étude :

- Il s'agit d'un essai croisé, à répartition aléatoire et à simple insu.
- L'étude est réalisée sur 12 volontaires sains, soit des adolescents qui ont des allergies alimentaires à risque d'anaphylaxie. 58 % des participants sont des hommes et leur âge et poids médians sont de 15,4 ans et de 61,8 kg.
- Les sujets se sont autoadministré une dose d'épinéphrine de 0,3 mg et une de 0,5 mg, à un mois d'intervalle minimalement.
- Les résultats montrent que la surface sous la courbe (SSC) et la concentration maximale (C_{max}) de la dose de 0,5 mg sont plus élevées que celles de la dose de 0,3 mg. Toutefois, cette étude ne permet pas d'évaluer l'impact clinique de ces différences pharmacocinétiques. Finalement, les auteurs mentionnent que le traitement est bien toléré et qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux doses en ce qui concerne l'innocuité.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre de patient et deux lettres d'associations de patients, soit Allergies Québec et Food Allergy Canada.

Un patient déplore notamment que l'auto-injecteur Emerade[MC] soit moins marquant visuellement que d'autres dispositifs. De plus, il craint que les instructions sur la technique d'injection puissent se décoller à force de les soulever afin de vérifier l'état du contenu du dispositif.

Les répondants des deux organismes mentionnent qu'il y a un besoin d'options thérapeutiques supplémentaires, notamment en raison de problèmes d'approvisionnement des dispositifs homologués. Ils croient également que les particularités d'Emerade[MC], telles la taille des aiguilles et la dose de 0,5 mg, pourraient mieux convenir à certaines personnes.

Perspective du clinicien

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

Selon eux, Emerade[MC] est une option supplémentaire dans l'arsenal thérapeutique de l'anaphylaxie. Ils considèrent qu'Emerade[MC] est un auto-injecteur commode, notamment en raison de l'absence de l'étape d'activation requise par d'autres dispositifs, dont EpiPen[MC]. Bien qu'assez similaire à celle d'EpiPen[MC], la forme de l'auto-injecteur apparaît toutefois plus contraignante pour le transport que celle d'Allerject[MC], les sujets à risque d'anaphylaxie nécessitant leur dispositif à portée de main en tout temps. Les cliniciens jugent qu'en cas de besoin, les auto-injecteurs peuvent être interchangeables, malgré leurs différences, pourvu qu'un enseignement approprié soit effectué au préalable. Ils ne recommandent toutefois pas la mise en seringue de l'épinéphrine à partir d'une ampoule par le patient lui-même en milieu ambulatoire, cette forme devant être réservée à un usage par les professionnels de la santé.

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 cliniciens mentionnent qu'en pratique, la dose de 0,5 mg est préconisée en contexte de soins urgents pour les patients pesant au moins 50 kg. Il serait ainsi logique que cette dose soit également privilégiée en contexte ambulatoire, selon eux. Toutefois, les experts sont d'avis que le choix entre la dose adulte de 0,3 et 0,5 mg devrait être effectué à la discrétion du clinicien et en collaboration avec le patient. Ainsi, ils ne conseillent pas que les ordonnances d'épinéphrine 0,3 mg soient changées systématiquement pour Emerade[MC] 0,5 mg pour les patients pesant au moins 50 kg. De surcroît, il est plausible qu'une dose plus élevée d'épinéphrine soit associée à une meilleure efficacité, mais la possibilité de nécessiter une deuxième dose n'est pas exclue.

Dans un même ordre d'idées, vu la nature imprévisible des réactions anaphylactique et l'incertitude entourant l'efficacité d'une seule dose d'épinéphrine pour tous les patients, l'agence réglementaire européenne préconise l'accès à deux stylos d'épinéphrine en tout temps, peu importe l'auto-injecteur utilisé ou le poids du patient (EMA 2015). Les cliniciens consultés sont d'avis qu'effectivement, il peut être préférable de préconiser la disponibilité de deux stylos sur soi en tout temps pour certains patients, mais cette recommandation est difficilement applicable à grande échelle.

Les aiguilles de l'auto-injecteur Emerade[MC] sont plus longues que celles des deux autres dispositifs inscrits sur les listes, soit approximativement 23 mm pour Emerade[MC] 0,3 et 0,5 mg et 16 mm pour la dose de 0,15 mg, comparativement à environ 16 mm pour EpiPen[MC] et Allerject[MC] 0,3 mg et 13 mm pour EpiPen Jr[MC] et Allerject[MC] 0,15 mg (Dreborg 2019).). Des experts britanniques (Burton 2008) préconisent l'utilisation d'une aiguille de 25 mm pour l'administration intramusculaire de l'épinéphrine et une aiguille de 16 mm pour les nourrissons prématurés ou très petits, et la taille des aiguilles d'Emerade[MC] se rapproche de celles-ci. Toutefois, ils précisent que cette recommandation est basée sur leurs choix d'aiguilles pour la vaccination intramusculaire. Selon l'agence règlementaire européenne (EMA 2015), plusieurs facteurs peuvent affecter l'administration de l'épinéphrine dans le muscle, outre la longueur de l'aiguille, soit : le mécanisme de l'auto-injecteur, l'angle de l'aiguille lorsque placée sur la peau, la force pour activer l'applicateur, la profondeur entre la peau et le muscle du patient, l'adhésion à la technique par le patient ou son aidant. Ainsi, la longueur de l'aiguille de l'auto-injecteur n'est pas le seul facteur à prendre en considération pour l'administration intramusculaire de l'épinéphrine. De plus, l'étude canadienne de Simons 2001 a démontré que la concentration plasmatique d'épinéphrine était significativement plus élevée lorsque l'épinéphrine était administrée dans la cuisse par voie intramusculaire plutôt que dans le haut du bras, par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Les experts consultés mentionnent qu'il s'agit d'une des études ayant mené à la recommandation de préconiser une administration d'épinéphrine intramusculaire dans la cuisse en contexte d'anaphylaxie en milieu ambulatoire. Ils rappellent toutefois que l'étude n'a pas comparé l'effet d'une administration sous-cutanée dans la cuisse à une administration intramusculaire dans cette même région. Ainsi, une incertitude demeure quant au risque réel de perte d'efficacité si l'aiguille de l'auto-injecteur d'épinéphrine est trop courte. Les experts sont également d'avis qu'en revanche, une aiguille trop longue pourrait causer des douleurs, surtout chez les patients très minces ou les très jeunes enfants, mais considèrent que le risque d'administration intraosseuse demeure, somme toute, faible en pratique.

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

Le prix de vente garanti d'Emerade[MC] est de 81 $ par auto-injecteur, autant pour la teneur de 0,15 mg/dose que pour celles de 0,3 et de 0,5 mg/dose. Ce prix est identique à celui des auto-injecteurs EpiPen[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).

EpiPen Jr[MC] et Allerject[MC], et ce, pour les deux teneurs de ces derniers (0,15 et 0,3 mg/dose). Chaque auto-injecteur permet uniquement d'administrer une dose.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts a été soumise par le fabricant. Celle-ci compare le coût de traitement d'Emerade[MC] à celui d'EpiPen[MC] et d'EpiPen Jr [MC] et s'appuie sur l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre ces deux traitements. Sur cette base, le fabricant estime que l'usage d'Emerade[MC] se ferait à coût neutre et pour des bénéfices de santé similaires. En analyse de sensibilité, il émet l'hypothèse selon laquelle 20 % des patients utilisant EpiPen[MC] nécessiteraient une deuxième injection, contre 0 % pour ceux utilisant Emerade[MC]. Le besoin de recourir à une deuxième injection pourrait dans certains cas être dû à l'administration intramusculaire d'une concentration d'épinéphrine trop faible, problème qui pourrait théoriquement être réglé par la dose de 0,5 mg et l'aiguille plus longue du dispositif Emerade[MC]. Dans cette hypothèse, ce dernier génèrerait des économies.

Après avoir apprécié les données cliniques disponibles, l'INESSS adhère à l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité semblables entre Emerade[MC] et EpiPen[MC]. De plus, il tend cette conclusion aux teneurs correspondantes d'EpiPen Jr[MC] et d'Allerject[MC], comparateurs également jugés pertinents. L'analyse de minimisation des coûts est donc considérée comme un devis adéquat. Les constats de l'INESSS sont les mêmes que ceux du fabricant, exception faite de ceux de son analyse de sensibilité. En effet, l'INESSS considère pour sa part que le besoin de recourir à une deuxième injection est généralement tributaire du fait que certaines réactions anaphylactiques sont plus difficiles à traiter et qu'une deuxième administration d'épinéphrine serait nécessaire, indépendamment de la dose administrée lors de la première injection ou de la longueur de l'aiguille utilisée. Conséquemment, l'INESSS ne retient pas cette analyse de sensibilité.

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)

Des ruptures d'approvisionnement d'auto-injecteurs récentes confirment le besoin d'élargir l'éventail d'auto-injecteurs d'épinéphrine disponibles sur le marché canadien (Santé Canada 2019). Ainsi, l'ajout de l'auto-injecteur Emerade[MC] sur les listes permettrait d'augmenter la quantité de dispositifs d'épinéphrine disponibles et ainsi mitiger les conséquences liées à une pénurie de l'un ou l'autre des produits inscrits. De plus, l'INESSS rappelle aux professionnels de la santé l'importance de l'enseignement de la technique d'administration de l'auto-injecteur prescrit tant aux personnes à risque d'anaphylaxie qu'à leurs proches aidants, surtout en cas de pénurie du dispositif habituel du patient.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant l'inscription d'Emerade[MC] sur les listes des médicaments. Elle repose notamment sur des données de facturation issues de la banque de données Pharmastat d'IQVIA[MC]. Les principales hypothèses du fabricant et de l'INESSS 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		
Nombre annuel d'ordonnances d'auto-injecteurs EpiPen[MC] (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	s. o.
Nombre annuel facturé d'auto-injecteurs d'épinéphrine (sur 3 ans) RAMQ Établissements de santé	 s. o. s. o.	 52 008, 52 303 et 52 598 2 341, 2 044 et 1 747
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché d'Emerade[MC]	[redacted], [redacted] et [redacted] %	12, 17 et 20 %
Provenance des parts de marché	EpiPen[MC]	EpiPen[MC], EpiPen Jr[MC] et Allerject[MC] (proportionnellement)
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût de traitement (toutes les teneurs) Emerade[MC] EpiPen[MC] EpiPen Jr[MC] Allerject[MC]	Par ordonnance[a] [redacted] $ [redacted] $ [redacted] $ s. o.	Par auto-injecteur[b] 81 $ 81 $ 81 $ 81 $

a Ces coûts présument une distribution de 1,26 auto-injecteur en moyenne par ordonnance et incluent la marge bénéficiaire du grossiste ainsi que le coût des services professionnels du pharmacien.

b Ces coûts excluent la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien. Ils sont par ailleurs considérés comme non différentiels.

Selon le fabricant, au cours des trois premières années suivant l'inscription d'Emerade[MC], le remboursement de [redacted] ordonnances n'entraînerait [redacted] sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. À partir des données de facturation de la RAMQ portant sur les années 2014 à 2019, l'INESSS a extrapolé le nombre d'auto-injecteurs d'épinéphrine, tous dispositifs confondus, qui serait remboursé au cours des trois prochaines années. Il a par ailleurs également extrait le nombre d'unités vendues aux établissements de santé à partir des données de vente de produits pharmaceutiques du Canadian Drugstore & Hospital (CDH) rendues disponibles par IQVIA[MC]. Les analyses de l'INESSS estiment une taille du marché légèrement plus élevée que celle du fabricant. Les modifications apportées ont un impact marginal sur les résultats de 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).

Impacts budgétaires de l'inscription d'Emerade[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement d'une réaction anaphylactique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	595 976 $	835 604 $	1 000 545 $	2 432 125
Nombre d'auto-injecteurs	6 241	8 750	10 477	25 468
Établissements	22 755 $	27 699 $	28 188 $	78 642 $
Nombre d'auto-injecteurs	281	342	348	971
IMPACT NET				
RAMQ[b]	0 $	0 $	0 $	0 $
Établissements	0 $	0 $	0 $	0 $

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.

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'inscription d'Emerade[MC] n'aurait pas d'incidence budgétaire sur le système de santé et de services sociaux.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'inscrire la solution injectable d'Emerade[MC] sur les listes des médicaments. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique de l'épinéphrine sous forme de solution injectable avec applicateur à des teneurs de 0,15 mg/dose et de 0,3 mg/dose.
- Emerade[MC] est considéré comme pharmaceutiquement équivalent à EpiPen[MC]. De plus, EpiPen[MC] et Allerject[MC] sont bioéquivalents.
- L'auto-injecteur Emerade[MC] présente des différences par rapport à ses comparateurs, en ce qui concerne, notamment, la longueur des aiguilles, la commodité du dispositif et les doses disponibles. Ces différences peuvent être utiles pour certains patients.
- Le coût de traitement d'Emerade[MC] est équivalent à celui des autres auto-injecteurs d'épinéphrine. Il est attendu que l'efficacité et l'innocuité associées à Emerade[MC] soient comparables à celles des autres auto-injecteurs, ce qui en fait une option efficiente.
- Aucune incidence budgétaire n'est attendue après l'inscription d'Emerade[MC] sur les listes.

Information complémentaire à la recommandation

Les analyses économiques ne tiennent pas compte d'ententes d'inscriptions confidentielles qui pourraient avoir eu lieu avec Allerject[MC]. L'INESSS note qu'Emerade[MC] et Allerject[MC] ont fait l'objet d'une négociation à l'alliance pancanadienne pharmaceutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bausch Health**. Emerade. Monographie du produit. Laval, 2020.
- **Brown JC, Simons E, Rudders SA**. Epinephrine in the management of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol Pract 2020;8(4):1186-95.
- **Burton C, Worth A.** UK Resuscitation Council guidelines on emergency treatment of anaphylactic reactions: a primary care perspective. Prim Care Respir J 2008;17(2):60-1.
- **Carneiro-Leão, L. Bada J, Amaral L, et coll.** Do patients know how to use adrenaline auto-injectors? Food Allergy and Anaphylaxis Meeting (FAAM) 2016, Rome. Oral Abstract Session; OP05.

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).

- **Dreborg S, Tsai G, Kim H**. Implications of variation of epinephrine auto-injector needle length. Ann Allergy Asthma Immunol 2019;123(1):89-94.
- **European Medicines Agency (EMA).** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Adrenaline auto-injectors (AAIs). EMA/478468/2015. 2015. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/adrenaline-auto-injectors-article-31-referral-chmp-assessment-report_en.pdf
- **Fischer D, Vander Leek TK, Ellis AK, et coll.** Anaphylaxis. Allergy Asthma Clin Immunol 2018;14(Suppl 2): 54.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS 2013**). Allerject^MC – Réactions anaphylactiques. Québec. Qc : INESSS;2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2013/Allerject_2013_06_CAV.pdf
- **Knibb R, Morton K:** Accuracy in use of adrenalin auto-injectors in a simulated emergency situation: a comparison of JEXT, EpiPen, and Emerade. Clinical and Translational Allergy 2015;5(Suppl 3):O5
- **MSSS.** Protocole de traitement d'anaphylaxie en milieu non hospitalier. Québec, 2018. Disponible : https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2018/18-278-24W.pdf
- **Santé Canada.** Directive de la direction des médicaments. Présentation des demandes d'identification numérique de drogue. 1995. Disponible à : https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/pre_din_ind-fra.pdf
- **Santé Canada**. Rappels et avis de sécurité. Pfizer Canada signale une pénurie d'auto-injecteurs EpiPen (0,3 mg) et prend des mesures pour réduire les impacts sur les Canadiens Ottawa, 2019. Disponible à : https://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/70495a-fra.php
- **Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, et coll.** Anaphylaxis-a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. J Allergy Clin Immunol 2020;145(4):1082-123.
- **Sicherer SH, Simons FER**, **AAP SECTION ON ALLERGY AND IMMUNOLOGY**. Epinephrine for first-aid management of anaphylaxis. Pediatrics 2017;139(3): e2 0164006.
- **Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, et coll**. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. World Allergy Organ J 2015;8(1):32.
- **Simons FE, Gu X, Simons KJ.** Epinephrine absorption in adults: Intramuscular versus subcutaneous injection. J Allergy Clin Immunol 2001;108:871-3.
- **Turner P, Patel N, Isaacs E, et coll.** (Imperial London College) Safety and pharmacokinetics of 0.3mg/0.5mg epinephrine injection by autoinjector in food-allergic teenagers: a randomized cross-over trial. Poster NCT - 03366298 EudraCT 2017-003239-13. 13 au 16 mars 2020. Philadelphia (PA).
- **Waserman S, Chad Z, Francoeur MJ, et coll**. Management of anaphylaxis in primary care: Canadian expert consensus recommendations. Allergy 2010;65(9):1082-92.

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).

KYNMOBI[MC]

Maladie de Parkinson

Avis transmis au ministre en novembre 2020

Marque de commerce : Kynmobi
Dénomination commune : Apomorphine (chlorhydrate d')
Fabricant : Sunovion
Forme : Film sublingual
Teneurs : 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg et 30 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Kynmobi[MC] sur les listes des médicaments, pour le traitement de la maladie de Parkinson, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement des périodes « off » d'intensité modérée à sévère qui sont réfractaires à un traitement optimisé chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'apomorphine est un agoniste des récepteurs dopaminergiques de type non-ergoline. Kynmobi[MC] est un film soluble d'apomorphine destiné à une administration sublinguale (S.L.). Il est indiqué « pour le traitement aigu et intermittent des épisodes « off » chez les patients atteints de la maladie de Parkinson » et utilisé comme traitement d'appoint aux antiparkinsoniens oraux lorsque le traitement optimisé ne suffit pas à gérer adéquatement les épisodes « off ». L'apomorphine sous forme d'injection sous-cutanée (S.C.) (Movapo[MC]) est actuellement inscrite sur les listes des médicaments à certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation de Kynmobi[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative hétérogène principalement caractérisée par de la lenteur à exécuter des mouvements, de la rigidité musculaire, des tremblements de repos et de l'instabilité posturale. Son incidence est généralement comprise entre 10 et 50/100 000 personnes-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).

et sa prévalence comprise entre 100 et 300/100 000 personnes, chez lesquelles elle augmente fortement après l'âge de 60 ans (Elbaz 2016).

Au stade précoce de la maladie, les symptômes sont généralement bien maîtrisés par la médication orale. Cependant, après quelques années de traitement, l'apparition de fluctuations motrices et non motrices (épisodes « off ») est fréquente. Leur survenue peut être prévisible ou imprévisible, et leur sévérité est variable d'un patient à l'autre. Ces fluctuations sont difficiles à gérer et réduisent considérablement l'autonomie de même que la qualité de vie des patients.

Le traitement de base de la maladie de Parkinson est la lévodopa. Celle-ci ne suffit pas toujours à contrôler adéquatement les symptômes de la maladie au stade avancé. L'ajout d'un agoniste dopaminergique ou d'un inhibiteur enzymatique pour optimiser son efficacité est fréquent. Lorsque les thérapies standards ne permettent plus une gestion adéquate des complications motrices handicapantes malgré leur optimisation, les patients peuvent avoir recours à l'apomorphine S.C. comme stratégie parentérale de secours ponctuelle. Toutefois, les effets indésirables et les exigences de la technique d'administration peuvent entraîner l'abandon de ce traitement.

Besoin de santé

Lorsque les thérapies standards optimisées ne permettent plus une gestion adéquate des complications motrices associées à la maladie de Parkinson, peu d'options sont disponibles. Il existe un besoin pour une option thérapeutique d'appoint qui serait efficace, bien tolérée, facile d'administration et qui présenterait un début d'action rapide pour le traitement des épisodes « off ».

Analyse des données

Parmi les données analysées, l'étude CTH-300 (Olanow 2020) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau non publiée.

L'étude CTH-300 est un essai de phase III, à répartition aléatoire et à double insu. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'apomorphine S.L., comparativement à celles d'un placebo pour le traitement aigu et intermittent des épisodes « off ». Les patients inclus devaient notamment être atteints de la maladie de Parkinson et souffrir de périodes « off » totalisant au moins deux heures par jour, malgré un traitement oral optimisé comprenant la lévodopa. La répartition aléatoire a été précédée d'une phase de titration à devis ouvert, durant laquelle tous les patients ont reçu l'apomorphine. Au cours de cette période, la dose d'apomorphine a été ajustée de 10 à 35 mg, par paliers de 5 mg, pour atteindre une dose tolérable pouvant générer une réponse « on » complète 45 minutes après son administration. Les patients n'ayant pas toléré ou répondu adéquatement à l'apomorphine ont été exclus; les autres étaient admissibles à une phase d'entretien comparative de 12 semaines. Au total, 109 sujets ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'apomorphine à la dose optimale déterminée pendant la phase de titration, ou un placebo. Les patients pouvaient se traiter à domicile par le traitement à l'étude, en ajout de la médication antiparkinsonienne orale régulière, jusqu'à cinq fois par jour.

Au cours de l'étude, les participants ont été évalués en clinique (au site de l'investigateur) suivant l'induction d'un état « off » obtenu par suspension de la médication antiparkinsonienne sur une période d'environ 12 heures. Les réponses au traitement dans des conditions naturelles en concomitance avec 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).

polypharmacie ont également été documentées à l'aide d'un journal complété par les patients deux jours avant chaque visite d'évaluation.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation moyenne entre le score de la fonction motrice sur l'échelle MDS-UPDRS (*Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) mesuré avant et 30 minutes après l'administration du traitement, à la 12e semaine de la phase d'entretien. Afin de contrôler l'amplification du risque alpha liée à la multiplicité des analyses, les paramètres d'évaluation ont été analysés selon une approche hiérarchique prédéfinie, en commençant par le paramètre principal. Les principaux résultats, selon une population en intention de traiter modifiée, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude CTH-300 (Olanow 2020)

Paramètre d'évaluation Semaine 12	**Apomorphine**[a] **(n = 54)**	**Placebo** **(n = 55)**
Évaluation en clinique[b]		
Variation moyenne du score de la fonction motrice 30 minutes après la dose[c]	-11,1	-3,5
Différence (IC95 %) Valeur p	-7,6 (-11,5 à -3,7) p = 0,0002	
Réponse « on » complète 30 minutes après la dose[d,e,f]	35 %	16 %
Rapport de cotes (IC95 %) Valeur p	2,81 (1,04 à 7,64) p = 0,043	
Évaluation en ambulatoire[g]		
Réponse « on » complète 30 minutes après la dose[d,e,f]	79 %	31 %
Différence (IC95 %) Valeur p	47,6 % (28,8 % à 66,4 %) p < 0,0001[h]	

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Dosage individualisé pouvant varier de 10 à 35 mg.

b Évaluation suivant l'induction d'un état « off » obtenu par suspension de la médication antiparkinsonienne sur une période d'environ 12 heures.

c Score déterminé selon la partie III de l'échelle MDS-UPDRS (*Movement Disorder Society United Parkinson Disease Rating Scale*).

d La réponse « on » complète est définie par une réponse similaire à celle obtenue avec la lévodopa.

e Exprimé en proportion de patients.

f Évaluation subjective par les patients.

g Évaluation à domicile, lors de la prise de la médication à l'étude en concomitance avec la médication antiparkinsonienne.

h Valeur p de nature descriptive puisque la séquence hiérarchique a précédemment été brisée.

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

- La qualité méthodologique de cette étude est jugée acceptable, malgré certaines limites.
- L'étude comporte un faible nombre de sujets et est de courte durée. En contrepartie, puisque l'apomorphine est un agoniste dopaminergique commercialisé depuis de nombreuses d'années, les effets indésirables systémiques associés à ce médicament sont bien connus.
- Le placebo est jugé comme un comparateur approprié puisqu'aucune autre option pour le traitement aigu et intermittent des épisodes « off » n'était disponible au commencement de l'étude. Toutefois, dans le contexte québécois actuel, une étude comparant la formulation sublinguale d'apomorphine à la sous-cutanée aurait été intéressante.

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 variation de la fonction motrice selon l'échelle MDS-UPDRS est un paramètre pertinent. Cependant, il aurait été souhaitable d'évaluer également la sévérité subjective des épisodes « off » avant l'administration des traitements, la proportion de patients ayant répondu adéquatement à la stratégie selon un seuil prédéterminé de réponse de la cotation motrice basale, la durée objective et subjective du bénéfice moteur post-dose, de même que la réduction du nombre d'heures quotidien dans un état « off ».
- Les évaluations en clinique ont été réalisées notamment en suspendant la médication antiparkinsonienne, ce qui ne reflète pas la pratique clinique réelle. Toutefois, dans un contexte d'étude clinique, cette méthodologie a été considérée comme acceptable.
- La population sélectionnée pour la phase d'entretien comparative inclut uniquement les patients tolérants et répondants adéquatement à l'apomorphine, ce qui influence les résultats en sa faveur.
- Les caractéristiques des patients sont équilibrées entre les groupes. En moyenne, les patients sont atteints de la maladie de Parkinson depuis environ neuf ans, présentent près de quatre épisodes « off » par jour et souffrent de périodes « off » totalisant au moins deux heures par jour, malgré un traitement oral optimisé comprenant la lévodopa. De l'avis des experts, la population étudiée est globalement représentative de celle à traiter au Québec.

Les résultats obtenus montrent que l'apomorphine, utilisée à une dose optimale et individualisée, permet une amélioration cliniquement significative de la fonction motrice 30 minutes après son administration, par rapport à l'usage d'un placebo. Les résultats suggèrent également que l'apomorphine se distingue du placebo sur la cotation de la fonction motrice lorsqu'évaluée 15, 60 et 90 minutes après son administration. Toutefois, son efficacité relative 15 minutes post-dose est jugée modeste (réduction moyenne de 6,4 points par rapport à la cotation initiale, soit une amélioration relative d'environ 15 %). De plus, la proportion de patients ayant perçu un état « on » complet 30 minutes post-dose est significativement plus importante dans le groupe apomorphine, par rapport au groupe placebo. Notons que cette proportion est beaucoup plus importante en ambulatoire lorsque les patients reçoivent l'apomorphine en concomitance avec la médication antiparkinsonienne. Par ailleurs, l'amélioration globale subjective, selon les investigateurs et les patients, a été jugée satisfaisante chez environ 40 % des participants ayant reçu l'apomorphine, par rapport à 20 % de ceux ayant reçu le placebo.

En ce qui concerne l'innocuité, une proportion de patients plus importante ont rapporté des effets indésirables pendant la phase d'entretien par l'apomorphine, par rapport au placebo (89 % contre 45 %). Les effets indésirables les plus fréquents de l'apomorphine S.L. ont été les effets oropharyngés locaux (31 %), lesquels incluent notamment la stomatite, l'œdème des lèvres et l'irritation de la gorge. Ces derniers étaient principalement d'intensité légère à modérée et ont mené à l'arrêt de la médication chez 17 % des patients ayant reçu l'apomorphine. Parmi les effets indésirables systémiques rapportés avec l'apomorphine, notons les nausées (28 %) et la somnolence (13 %). De l'avis des experts, les effets indésirables systémiques associés à l'apomorphine sont bien connus. Toutefois, la formulation sublinguale est associée à des effets oropharyngés locaux chez certains patients.

La qualité de vie des patients a été mesurée à l'aide du questionnaire PDQ-39 (*Parkinson Disease Quotation*), lequel est validé et spécifique à la maladie de Parkinson. Cet outil permet d'apprécier les changements sur la mobilité, les activités de la vie quotidienne, le bien-être affectif, la gêne psychologique, le soutien social, les troubles cognitifs, la communication et l'inconfort physique. Les résultats n'ont pu révéler de différence cliniquement significative entre l'apomorphine et le placebo.

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 comparatives par rapport à l'apomorphine S.C.

Pharmacocinétique

Les données pharmacocinétiques présentées dans les monographies de Kynmobi^MC et Movapo^MC indiquent que le délai d'atteinte de la concentration maximale (T_{max}) après l'administration de l'apomorphine S.L. varie de 30 à 60 minutes, alors qu'il varie de 10 à 60 minutes après l'administration de l'apomorphine sous-cutanée. Les résultats d'une étude non publiée réalisée chez des sujets sains (CTH-200) suggèrent qu'une dose sublinguale de 15 mg d'apomorphine produit une concentration plasmatique maximale (C_{max}) moins élevée, un T_{max} supérieur et une surface sous la courbe plus importante qu'une dose comparable de 2 mg d'apomorphine sous-cutanée. Quant au délai médian avant qu'un début d'action ne soit ressenti par les patients, il était de 21,2 minutes avec l'apomorphine S.L. dans l'étude CTH-300 et de 7,26 minutes avec l'apomorphine S.C. dans l'étude APO-302 (Pfeiffer 2007). Ainsi, de l'avis de l'INESSS, l'apomorphine S.L. présente une efficacité tardive par rapport à l'apomorphine sous-cutanée.

Par ailleurs, l'efficacité de l'apomorphine S.L. est tributaire du degré de son absorption. Le mode d'emploi de Kynmobi^MC indique que le film doit être maintenu sous la langue pendant environ trois minutes, période pendant laquelle le patient doit éviter d'avaler pour ne pas nuire à l'absorption du médicament. Compte tenu de la difficulté attendue de respecter ces contraintes, une certaine variabilité de l'absorption de Kynmobi^MC, et par conséquent de son efficacité, est attendue. Ainsi, puisque l'injection S.C. d'apomorphine ne présente pas cette variabilité quant au degré de son absorption, sa réponse est jugée plus fiable et prédictible que celle obtenue avec la forme sublinguale.

Comparaison indirecte

Dans le contexte québécois actuel, les patients présentant des complications motrices handicapantes malgré l'optimisation de leur thérapie peuvent se voir offrir l'apomorphine sous forme d'injection sous-cutanée. En l'absence de données comparant cette formulation à la sublinguale, le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau (MAenR) non publiée. Les paramètres évalués incluent la variation de la fonction motrice 20 ou 30 minutes post-dose, 60 minutes post-dose et 90 minutes post-dose, ainsi que la réduction du nombre d'heures « off » par jour.

La MAenR a été réalisée selon une approche bayésienne. Elle inclut huit essais à répartition aléatoire, contrôlés par placebo, de phase II ou III, dont quatre menés en chassé-croisé et quatre en groupes parallèles. Les différents réseaux sont ouverts (le placebo étant le seul comparateur commun) et comprennent peu d'études, lesquelles incluent un faible nombre de patients, ce qui contribue à affaiblir la puissance des analyses statistiques. De plus, plusieurs sources d'hétérogénéité entre les études ont été relevées, notamment les caractéristiques de base des patients, l'exposition antérieure à l'apomorphine et les conditions d'évaluation (en ambulatoire ou en clinique, en concomitance avec la médication antiparkinsonienne ou non). Par ailleurs, la réduction du nombre d'heures « off » par jour n'est pas rapportée dans les études incluses dans le réseau; ce paramètre a donc été estimé à partir des états « on/off » enregistrés à différents moments, en présumant que la transition entre les états survient exactement au point milieu entre les observations.

Les résultats selon la cotation de la fonction motrice suggèrent que l'injection S.C. d'apomorphine procure un bénéfice supérieur 20 minutes après son administration, par rapport à 30 minutes après son administration sublinguale. L'efficacité sur la fonction motrice serait similaire entre les deux formulations

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).

d'apomorphine 60 minutes post-dose et serait supérieure avec les films sublinguaux 90 minutes post-dose. Malgré l'hétérogénéité et les limites méthodologiques soulevées, ces résultats sont jugés plausibles puisqu'ils sont cohérents avec les données pharmacocinétiques des deux formulations d'apomorphine. En ce qui concerne la réduction du nombre d'heures « off » par jour, les résultats suggèrent que le placebo procure un bénéfice supérieur à celui des deux formulations d'apomorphine, ce qui remet en doute l'exactitude des estimations employées pour la mesure de ce paramètre. Ainsi, les résultats portant sur la réduction du nombre d'heures « off » par jour ne peuvent être retenus.

Perspective du patient
Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de lettres reçues des organismes de bienfaisance Parkinson Canada et Parkinson Québec.

Les deux organismes ont chacun effectué un sondage auprès des personnes atteintes de la maladie de Parkinson et de leurs proches aidants. Les personnes atteintes de cette maladie rapportent une lenteur à exécuter des mouvements, de la rigidité musculaire, des tremblements ainsi que des changements touchant la pensée et la mémoire, ce qui affecte leur capacité de s'acquitter de leurs activités quotidiennes et impose un lourd fardeau aux proches aidants. Le caractère imprévisible des fluctuations motrices (périodes « off ») de même que la perte de confiance et d'autonomie qu'elles entraînent forcent souvent les personnes atteintes à devoir abandonner leurs activités habituelles et à s'isoler socialement. L'imprévisibilité des fluctuations motrices constitue un facteur anxiogène important.

Les personnes atteintes de la maladie de Parkinson comptent sur leurs médicaments pour maintenir leur capacité à fonctionner. La plupart des répondants rapportent éprouver des périodes « off » durant leur traitement. Lors de la survenue d'une de ces périodes, ils mentionnent majoritairement attendre la prochaine dose de lévodopa ou augmenter la fréquence des prises de lévodopa pour gérer les symptômes. Parmi les répondants, l'expérience avec l'apomorphine S.C. pour le traitement aigu et intermittent des épisodes « off » était limitée. Néanmoins, il appert que les effets indésirables, l'administration par injection et le recours à une tierce personne pour la préparation du médicament figurent parmi les caractéristiques jugées les plus contraignantes par les patients.

Les patients témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies qui procureraient un soulagement prolongé des symptômes et qui génèreraient moins d'effets secondaires. Un traitement oral qui pourrait être pris au besoin, qui serait bien toléré et dont le délai d'action serait inférieur à 10 minutes est également recherché pour contrer les fluctuations motrices.

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 cliniques disponibles démontrent que l'apomorphine S.L. peut renverser les périodes « off ». Toutefois, les cliniciens soulignent que les données de l'étude CTH-300 montrent un bénéfice clinique important à partir de 30 minutes après son administration (réduction de 11,1 points par rapport à la cotation initiale, soit une amélioration relative d'environ 26 %), ce qui en fait une solution de secours moins intéressante pour les patients qui présentent des symptômes « off » brutaux et invalidants. En effet, puisque les patients ne traitent que les périodes « off » les plus invalidantes et angoissantes, un tel

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).

délai de réponse pourra sembler inadéquat pour plusieurs d'entre eux. Ceux pouvant tolérer un délai de réponse de 30 minutes pourraient préférer l'administration d'une dose supplémentaire de lévodopa.

Les cliniciens mentionnent également l'importance de respecter les exigences d'administration de l'apomorphine S.L pour le succès de la thérapie. En effet, le fait d'avaler le produit avant qu'il soit complètement dissout (environ 3 minutes) aurait pour conséquence de réduire son absorption, et, par conséquent, son efficacité. Pour cette raison, ils estiment qu'une certaine variabilité d'absorption de Kynmobi[MC] est attendue, ce qui réduit la fiabilité et la prédictibilité de sa réponse.

De l'avis des cliniciens, l'apomorphine S.C. produit une réponse généralement plus rapide et plus prédictible que l'apomorphine sublinguale. Par contre, l'administration par injection pourrait être un obstacle à son utilisation pour certains patients. Ainsi, la formulation S.L. pourrait présenter un avantage pour certains patients qui ont de la difficulté avec les traitements injectables. En ce qui concerne l'innocuité, une comparaison naïve des études publiées avec les deux formulations d'apomorphine suggère que la forme S.L. provoque légèrement moins de nausées, d'étourdissement et de somnolence, potentiellement en raison de son C_{max} moins élevé. Cependant, certains patients pourraient ne pas tolérer la formulation sublinguale en raison des effets indésirables locaux de type oropharyngé.

Les cliniciens soulignent que l'apomorphine est un traitement d'appoint pour le traitement des épisodes « off » dont le mode d'administration sera choisi selon une approche individualisée. Selon eux, un traitement d'appoint à l'apomorphine n'est pertinent qu'en présence de fluctuations très invalidantes ou angoissantes qui sont réfractaires à un traitement optimisé, et ce, peu importe le stade de la maladie. La présentation des fluctuations motrices et non motrices, la capacité des patients à retarder la déglutition pendant les trois minutes requises pour l'absorption de la forme S.L., à s'ajuster à un délai de réponse retardé de même qu'à s'autoadministrer la médication figure parmi les éléments considérés pour la sélection du traitement approprié.

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'apomorphine sous forme de film sublingual pour le traitement de la maladie de Parkinson est reconnue.

Motifs de la position majoritaire

- Bien que l'étude pivot comporte plusieurs limites méthodologiques, ses résultats démontrent que l'apomorphine sous forme de film sublingual est significativement plus efficace que le placebo pour renverser un épisode « off ».
- Les principaux effets indésirables systémiques associés à l'apomorphine sublinguale sont similaires à ceux de l'apomorphine sous-cutanée; ils incluent notamment la nausée et la somnolence. Par contre, la formulation sublinguale est associée à des effets oropharyngés locaux chez certains patients.
- L'apomorphine sous forme de film sublingual représente une alternative à l'apomorphine sous-cutanée. Malgré son délai de réponse retardé et son degré d'absorption potentiellement variable, la voie sublinguale pourrait présenter un avantage pour certains patients, notamment ceux chez qui la formulation injectable par voie sous-cutanée ne serait

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).

pas appropriée. Dans le contexte de l'individualisation des approches pour le traitement de la maladie de Parkinson, les cliniciens pourront sélectionner adéquatement les patients pouvant bénéficier de la formulation sublinguale, en considérant notamment leurs préférences.

Motifs de la position minoritaire

- Compte tenu du fait que l'absorption de l'apomorphine par voie sublinguale est variable selon le respect des exigences d'administration, dont le délai sans avaler, la fiabilité et la prédictibilité de sa réponse est incertaine.
- Considérant que les patients rapportent ne traiter que les épisodes « off » les plus invalidants et angoissants, la démonstration de bénéfices cliniquement importants à partir de 30 minutes après l'administration de l'apomorphine sublinguale est insuffisante et en fait une option thérapeutique peu intéressante, malgré la commodité de sa voie d'administration.
- Les données comparatives entre l'apomorphine sous forme d'injection sous-cutanée et sous forme sublinguale sont limitées à une comparaison indirecte empreinte d'incertitude.
- La documentation examinée ne permet pas de conclure que le film sublingual d'apomorphine comblerait un besoin de santé.

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

Le prix de vente garanti d'une boîte contenant 30 films sublinguaux d'apomorphine, indépendamment de la teneur, est de [redacted] $, correspondant à un prix par film de [redacted] $. Son coût de traitement mensuel pour le traitement de 2 à 5 épisodes quotidiens, à raison d'un film par épisode « off », varie de [redacted] à [redacted] $. Il se situe de part et d'autre de celui de l'apomorphine S.C. (644 à 859 $).

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'apomorphine S.L., comparativement à l'apomorphine S.C,. pour le traitement aigu et intermittent des épisodes « off » de la maladie de Parkinson, chez des patients qui éprouvent ces épisodes en dépit de l'optimisation de leur traitement à base de lévodopa. Les données d'efficacité utilisées pour cette analyse proviennent de la MAenR précitée, et suggèrent une réduction du nombre d'heures des périodes « off » quotidiennes chez les patients recevant la formulation d'apomorphine S.C. Toutefois, puisque ce paramètre n'a pas été mesuré au sein des études incluses dans le réseau, diverses hypothèses ont dû être émises pour l'estimer, ce qui rend hasardeuses et incertaines les conclusions qui en découlent. Ainsi, en l'absence de données cliniques fiables quant à la réduction du nombre d'heures des périodes « off », l'INESSS retient une analyse coût-conséquences afin de mettre en parallèle les données cliniques et économiques de l'apomorphine S.L. comparativement à l'apomorphine S.C.

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 coût-conséquences comparant les films S.L. d'apomorphine à l'injection S.C. d'apomorphine pour le traitement aigu et intermittent des épisodes « off » de la maladie de Parkinson (INESSS)

	Apomorphine sous forme de film sublingual (S.L.)	**Apomorphine sous forme d'injection sous-cutanée (S.C.)**
Données cliniques		
Efficacité	Les résultats selon la cotation de la fonction motrice suggèrent que l'apomorphine S.C. procure un bénéfice supérieur au placebo 20 minutes après son administration, par rapport à 30 minutes après son administration S.L. (méta-analyse en réseau).	
Délai médian de début d'action	21,2 minutes (étude CTH-300)	7,26 minutes (étude APO-302)
Profil pharmacocinétique (absorption du traitement)	- Efficacité tributaire du degré d'absorption - Certaine variabilité attendue dans l'absorption, en raison des contraintes liées à l'administration	Fiable et prédictible
Profil d'innocuité	- Effets oropharyngés locaux (ex. : stomatites) - Somnolence - Nausées	- Somnolence - Étourdissements - Nausées
	Les effets indésirables systémiques associés à l'apomorphine sont bien connus. Cependant, selon les experts, les effets oropharyngés locaux induits par l'apomorphine S.L. sont préoccupants.	
Tolérance au traitement	La mise en parallèle naïve des études CTH-300 et APO-202 suggère que le taux d'abandon du traitement attribuable aux effets indésirables est supérieur pour l'apomorphine S.L. (28 %) comparativement à la forme S.C. (5 %).	
Avantage l'apomorphine S.C.		
Autres données		
Voie d'administration	Sublinguale	Sous-cutanée
Commodité d'administration	L'apomorphine S.L. est plus facile à s'autoadministrer que l'apomorphine S.C., bien qu'elle s'accompagne de la particularité de devoir être conservée pendant 3 minutes sous la langue, et ce, sans déglutition du patient	
Avantage l'apomorphine S.L.		
Suivis médicaux additionnels	Les experts sont d'avis que les effets oropharyngés locaux induits par l'apomorphine S.L. nécessiteraient potentiellement un suivi supplémentaire	
Avantage l'apomorphine S.C.		
Données économiques		
Coût de traitement annuel[a]	[redacted] à [redacted] $[b]	8 345 à 11 089 $[c]
Coût annuel d'administration[d]	s. o.	420 à 840 $
Coût de traitement total[a]	[redacted] à [redacted] $	8 765 à 11 929 $
Coût de traitement annuel total selon l'utilisation réelle attendue des produits[e]	[redacted] $	1 901 $
Aucun avantage pour une des formulations		

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).

a Ce coût inclut celui d'acquisition des médicaments, le coût moyen en services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le coût de traitement mensuel tient compte d'un minimum de 2 épisodes par jour (comme observé en moyenne dans l'essai CTH-300) et d'un maximum de 5 films ou de 90 mg par jour (tel que le maximum quotidien recommandé dans la monographie de produit).
c Le coût de traitement mensuel tient compte du fait que, pour la valeur minimale, le produit a une stabilité de 48 heures et que, pour la valeur maximale, la monographie de produit recommande une dose quotidienne maximale de 20 mg.
d Le coût d'administration inclut le coût des aiguilles nécessaires à l'administration du produit.
e Le coût de traitement total de l'apomorphine S.C. tient compte de l'utilisation moyenne de 8 stylos par ordonnance de 15 jours et de 5 ordonnances annuelles par patient (pour un total de 40 stylos par année), estimée à partir des statistiques de facturation de la RAMQ dans la période du 1er septembre 2019 au 31 août 2020. Aux fins du calcul de l'apomorphine S.L., il est supposé que l'utilisation serait la même, ce qui équivaut à 30 films par ordonnance (2 épisodes par jour).

En ce qui concerne l'analyse coût-conséquences, l'INESSS émet les constats suivants :

- Les données provenant de l'étude clinique CTH-300 et de la MAenR démontrent que l'apomorphine S.L. présente une efficacité pour renverser les épisodes « off ». Cependant, les experts mentionnent que cette réponse sur la fonction motrice est tributaire du degré de son absorption, lequel peut être associé à une certaine variabilité. Cela s'explique notamment par la contrainte liée au mode d'emploi, alors qu'il est indiqué que le film doit être maintenu sous la langue pendant environ trois minutes, période pendant laquelle le patient doit éviter d'avaler pour ne pas nuire à l'absorption du médicament. Puisque l'injection S.C. d'apomorphine ne présente pas cette variabilité quant au degré de son absorption, sa réponse est jugée plus fiable et prédictible. De plus, de l'avis de l'INESSS, l'apomorphine S.L. présente une efficacité tardive par rapport à l'apomorphine S.C., comme le démontre le délai médian prolongé d'un début d'action ressenti par les patients. Pour ce qui est de son profil d'innocuité, l'apomorphine S.L. induit au site d'administration des réactions qui pourraient nécessiter l'intervention d'un spécialiste et semblent être à l'origine davantage d'abandons pour cause d'effets indésirables.
- Pour ce qui est de l'administration, bien que, selon les experts consultés, il puisse être difficile à certains patients de conserver le film sous la langue pendant trois minutes sans avaler, l'apomorphine S.L. est associée à une facilité d'autoadministration supérieure à celle de l'apomorphine S.C. De fait, l'administration par injection pourrait être un obstacle à l'utilisation pour certains patients. Ainsi, la formulation S.L. présente une commodité d'administration avantageuse.
- Son coût de traitement annuel, selon une utilisation de deux films ou injections par jour et la dose maximale quotidienne ([redacted] à [redacted] $), se situe de part et d'autre de celui de l'apomorphine S.C. (8 765 à 11 929 $). Toutefois, lorsqu'on considère l'utilisation réelle attendue selon les statistiques de facturation de la RAMQ, son coût de traitement annuel ([redacted] $) est inférieur à celui de l'apomorphine S.C. (1 901 $). Le coût de traitement total de cette dernière tient compte de l'utilisation moyenne de 40 stylos annuellement par patient, estimée à partir des statistiques de facturation de la RAMQ dans la période du 1er septembre 2019 au 31 août 2020. Aux fins du calcul de l'apomorphine S.L., il est supposé que la fréquence d'utilisation annuelle serait la même (à raison de 2 épisodes par jour en moyenne), ce qui équivaut à 150 films par patient par année. Il convient cependant de mentionner que l'apomorphine S.C. a été inscrite sur les listes en mai 2019; ce faible recul fait que le nombre moyen d'ordonnances par patient peut être sous-estimé, la majorité des patients n'ayant pas terminé leur première année de traitement. De plus, le calcul des films sublinguaux d'apomorphine tient compte d'une utilisation similaire à celle de la formulation sous-cutanée puisque, en l'absence de données, l'utilisation de l'apomorphine S.C. selon les statistiques 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).

facturation de la RAMQ est jugée le proxy le plus pertinent. En somme, selon l'utilisation éventuelle de l'apomorphine S.L., il est possible que celle-ci ait un coût de traitement inférieur ou supérieur à celui de la formulation S.C.

Il est important de préciser que, selon les experts consultés, certains patients ne reçoivent pas de traitement d'appoint d'apomorphine S.C. alors qu'ils y sont admissibles, en raison de la voie d'administration qui n'est pas appropriée. Pour ceux-ci, l'absence de traitement d'appoint constituerait un meilleur comparateur. Comme observé dans l'étude CTH-300, ces patients pourraient bénéficier de l'efficacité de l'apomorphine S.L. Cependant, pour cette population de patients, en l'absence d'un modèle pharmacoéconomique mettant en relation le coût et l'efficacité des deux options, il n'est pas possible d'évaluer l'efficience de la formulation sublinguale d'apomorphine.

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

L'administration de l'apomorphine S.L., tout comme celle de l'apomorphine S.C., requiert un enseignement approprié par un professionnel de la santé afin de favoriser un succès thérapeutique. Une technique d'administration inadéquate des films sublinguaux est susceptible d'affecter l'absorption de l'apomorphine et, par conséquent, son efficacité.

Compte tenu du fait que l'administration sublinguale est plus commode que l'administration par injection sous-cutanée, Kynmobi MC pourrait permettre aux patients de gérer l'administration de leur traitement d'appoint de façon plus autonome, ce qui pourrait réduire le fardeau pour les proches aidants.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'apomorphine S.L. pour le traitement aigu et intermittent des épisodes « off » de la maladie de Parkinson chez des patients qui éprouvent ces épisodes en dépit de l'optimisation de leur traitement à base de lévodopa. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques ainsi que des postulats découlant de projections internes. 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		
Nombre de personnes atteintes de parkinsonisme au Québec (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	s. o.
Proportion de patients atteints de la maladie de Parkinson	[redacted] %	s. o.
Proportion de patients traités par une association de lévodopa et de carbidopa et dont le traitement est optimisé	[redacted] %	s. o.
Proportion de patients qui ont des épisodes « off » en dépit de l'optimisation de leur traitement	[redacted] %	s. o.
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]	20, 27 et 34[a]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Expansion du marché attendue avec l'inscription de l'apomorphine S.L. (sur 3 ans)	[redacted] %	10 %
Parts de marché du médicament (sur 3 ans) Apomorphine S.C. Expansion de marché	 [redacted] % [redacted] %	 5, 10 et 20 % 100 %
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Nombre moyen quotidien[b] d'épisodes « off »	[redacted] épisodes	s. o.
Dose moyenne quotidienne d'apomorphine S.C. administrée	[redacted] mg	s. o.
Nombre moyen de stylos d'apomorphine S.C. par patient par année	s. o.	40[c]
Nombre moyen de films S.L. d'apomorphine par patient par année	s. o.	150[d]
Intégration des patients dans l'analyse	Instantanée	Graduelle
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût moyen de traitement annuel par patient[e] Apomorphine S.C. Apomorphine S.L.	 [redacted] $ [redacted] $	 1 876 $ [redacted] $

S.C. : Sous-cutanée; S.L. : Sublinguale; s. o. : Sans objet.

a Nombre de patients qui reçoivent de l'apomorphine S.C., estimé à partir d'une extrapolation des données de facturation de la RAMQ dans la période du 1er septembre 2019 au 31 août 2020.

b Le nombre moyen quotidien d'épisodes « off » provient de l'étude pivot CTH-300.

c Le nombre moyen de stylos d'apomorphine S.C. par patient par année a été estimé à partir des statistiques de facturation de la RAMQ dans la période du 1er septembre 2019 au 31 août 2020.

d Aux fins du calcul de l'apomorphine S.L., il est supposé que la fréquence d'utilisation annuelle serait la même que celle de l'apomorphine S.C., ce qui équivaut à 30 films pour chaque ordonnance d'une durée de 15 jours (en considérant 2 épisodes en moyenne par jour et 5 ordonnances par année).

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

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de [redacted] patients, un impact budgétaire net de [redacted] $ est estimé sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'apomorphine S.L.

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 :

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).

- Population admissible au traitement : Pour l'estimer, le fabricant emploie une approche épidémiologique à laquelle il applique des postulats provenant de projections internes. Selon l'INESSS, bien que cette méthode soit adéquate et que les hypothèses épidémiologiques s'apparentent globalement à celles retenues lors de l'évaluation de l'apomorphine S.C., il a plutôt utilisé une approche basée sur les statistiques de facturation de la RAMQ. De fait, il est supposé que les données d'utilisation de l'apomorphine S.C. représentent une source davantage adéquate pour estimer cette population, puisqu'il s'agit du seul autre traitement d'appoint actuellement disponible et que son utilisation serait comparable, à de nombreux égards, à celle de l'apomorphine S.L. Cette modification a pour effet de diminuer considérablement le nombre de patients admissibles et, donc, l'impact budgétaire.
- Parts de marché : Le fabricant estime aller chercher [redacted] % des parts de marché de l'apomorphine S.C. L'INESSS est toutefois d'avis que celles-ci sont largement surestimées, principalement du fait du délai de réponse retardé et à la certaine variabilité attendue de la réponse de l'apomorphine S.L. Ainsi, il est estimé que l'apomorphine S.L. obtiendrait plutôt des parts de 5, 10 et 20 % du marché de l'apomorphine. De plus, le fabricant estime que l'inscription des films S.L. sera à l'origine d'une expansion du marché de l'apomorphine de [redacted] %, dans la mesure où certains patients n'ont pas recours à l'apomorphine alors qu'ils y sont admissibles. Cette augmentation est jugée optimiste par les experts consultés puisque, bien que l'administration S.L. puisse être facilitée pour certains patients, il convient de rappeler qu'elle s'accompagne de la nécessité d'appliquer le film pendant trois minutes, sans avaler, afin de favoriser l'absorption optimale. Ainsi, une expansion du marché de 10 % est plutôt retenue par l'INESSS. Ces modifications ont pour effet de diminuer davantage l'impact budgétaire.
- Coûts de traitement : Le coût de traitement estimé par le fabricant tient compte d'un recours identique à l'apomorphine en cas d'épisodes « off » pour les deux formulations, soit pour le traitement de [redacted] épisodes quotidiens, et ce, [redacted] jours par année. Or, les statistiques de facturation de la RAMQ indiquent plutôt que les patients ont en moyenne 8 stylos d'apomorphine S.C. pour chaque ordonnance d'une durée de 15 jours, à raison de 5 ordonnances par année. Si l'on considère une moyenne de 2,2 épisodes « off » traités par jour, comme observé dans l'étude pivot CTH-300, cela équivaut approximativement à 30 films S.L. par ordonnance de 15 jours. Cette modification fait diminuer l'impact budgétaire. Il convient cependant de mentionner que l'apomorphine S.C. a été inscrite sur les listes en mai 2019; ce faible recul, conjointement au petit nombre de patients, fait que le nombre d'ordonnances moyen par patient est vraisemblablement sous-estimé, puisque la majorité des patients n'a pas terminé sa première année de traitement. Une augmentation du recours à chacune des formulations d'apomorphine a donc été testée 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 Kynmobi[MC] sur la *Liste des médicaments* pour le traitement aigu et intermittent des épisodes « off » de la maladie de Parkinson (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre de personnes	3	9	19	19[b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[d]			[redacted] $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[e]			[redacted] $

S.C. : Sous-cutanée ; S.L. : Sublinguale.

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

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

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

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation des prises de parts de marché de l'apomorphine S.L. de 50 % en provenance de l'apomorphine S.C. (8, 15 et 30 % sur 3 ans).

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une expansion de marché plus élevée (10, 20 et 30 % sur 3 ans) ainsi que d'une utilisation accrue de l'apomorphine, à savoir de 2,2 films d'apomorphine S.L. par jour, une dose moyenne quotidienne de 10,6 mg d'apomorphine S.C. et un nombre de jours de traitement annuel établi à 365.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de [redacted] $ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de l'apomorphine S.L. pour le traitement aigu et intermittent des épisodes « off » de la maladie de Parkinson. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 19 patients seraient traités au cours de ces années.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Kynmobi[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie de Parkinson.

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

Motifs de la position unanime

- L'apomorphine sous forme de film sublingual est significativement plus efficace que le placebo pour renverser un épisode « off ».
- Les principaux effets indésirables systémiques associés à l'apomorphine sublinguale sont similaires à ceux de l'apomorphine sous-cutanée; ils incluent notamment la nausée et la somnolence. Toutefois, la formulation sublinguale est associée à des effets oropharyngés locaux chez certains patients.
- L'apomorphine sous forme de film sublingual représente une option supplémentaire. La voie d'administration sublinguale pourrait présenter un avantage, notamment pour les patients chez qui la formulation injectable par voie sous-cutanée ne serait pas appropriée.
- Bien que l'apomorphine sous forme de film sublingual présente une facilité d'autoadministration supérieure et un coût de traitement pouvant être inférieur, selon 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).

situation, son efficacité sur la fonction motrice est retardée par rapport à la formulation injectable par voie sous-cutanée et elle serait tributaire du degré d'absorption. L'INESSS n'est donc pas en mesure de statuer sur son efficience. De plus, il convient de rappeler que lors de son évaluation, la formulation sous-cutanée d'apomorphine n'a pas été jugée efficiente.

- Certains patients ne reçoivent pas d'apomorphine, alors qu'ils y sont admissibles; pour ceux-ci, l'absence de traitement d'appoint constituerait le comparateur adéquat des films sublinguaux d'apomorphine. Cependant, en l'absence d'analyse pharmacoéconomique les comparant, il n'est pas possible d'évaluer l'efficience de l'apomorphine pour ces patients.
- Des coûts totaux d'environ [redacted] $ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de l'apomorphine sublinguale pour le traitement aigu et intermittent des épisodes « off » de la maladie de Parkinson.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'apomorphine sous forme de film sublingual pour le traitement de la maladie de Parkinson constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à une atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir des analyses économiques, chaque réduction de 1 % du prix de l'apomorphine S.L. diminue l'impact budgétaire net de [redacted] $ sur trois ans.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur le prix de vente garanti de l'apomorphine S.C. et ne tiennent pas compte de l'entente d'inscription confidentielle. Sa considération pourrait avoir pour effet de rendre les films plus coûteux dans chacune des situations, selon l'ampleur du rabais ou de la ristourne, et augmenterait l'impact budgétaire net.

Movapo[MC]

Puisqu'un traitement d'appoint par l'apomorphine n'est pertinent qu'en présence de fluctuations très invalidantes ou angoissantes qui sont réfractaires à un traitement optimisé, et ce, peu importe le stade de la maladie, l'INESSS recommande au ministre de modifier l'indication reconnue de Movapo[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie de Parkinson. Le changement proposé permettrait l'harmonisation des indications reconnues pour le paiement des deux formulations d'apomorphine disponibles pour le traitement de la maladie de Parkinson et n'entraînerait pas de modification des conclusions des analyses pharmacoéconomiques et de l'impact budgétaire appréciés antérieurement. L'indication reconnue deviendrait la suivante :

- pour le traitement des périodes « off » d'intensité modérée à sévère qui sont réfractaires à un traitement optimisé chez les patients atteints de la maladie de Parkinson ~~au stade avancé~~.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Dewey RB Jr, Hutton JT, LeWitt PA, et coll.** A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. Arch Neurol 2001;58:1385-92.
- **Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, et coll.** Epidemiology of Parkinson's disease. *Rev Neurol*. 2016;172(1):14-26.
- **Laboratoires Paladins inc.** Monographie de produit de Movapo[MC]. Montréal; novembre 2016.
- **Olanow C, Factor S, Espay A, et coll.** Apomorphine soluble film for off episodes in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Neurol. 2020;19(2):135-44.

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).

- **Pfeiffer RF, Gutmann L, Hull KL, et coll.** Continued efficacy and safety of subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2007;13:93-100.
- **Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc.** Monographie de produit de Kynmobi[MC]. Mississauga; juin 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).

MAVIRET[MC]

Hépatite C chronique

Avis transmis au ministre en novembre 2020

Marque de commerce : Maviret
Dénomination commune : Glécaprévir/pibrentasvir
Fabricant : AbbVie
Forme : Comprimé
Teneur : 100 mg – 40 mg

Modification d'une indication reconnue

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 une indication reconnue de Maviret[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hépatite C chronique. L'indication reconnue deviendrait la suivante :

Indication reconnue

- en monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique qui n'ont jamais reçu de traitement contre le VHC et qui ne présentent pas de cirrhose décompensée.

  L'autorisation est accordée pour une période maximale de 8 semaines.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Maviret[MC] est un comprimé d'association à doses fixes de glécaprévir/pibrentasvir, deux antiviraux à action directe (AAD). Le glécaprévir est un inhibiteur de la protéase NS3/4A tandis que le pibrentasvir est un inhibiteur de la protéine NS5A. Ils inhibent la réplication virale dans les cellules hôtes infectées. Maviret[MC] est indiqué « pour le traitement d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 à 18 ans ».

Actuellement, plusieurs antiviraux sont inscrits sur les listes des médicaments, à certaines conditions, dont des associations d'AAD telles que sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa[MC]), lédipasvir/sofosbuvir (Harvoni[MC]), sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (Vosevi[MC]) et elbasvir/grazoprévir (Zepatier[MC]).

Il s'agit de la deuxième évaluation de Maviret[MC] par l'INESSS, laquelle donne suite à une modification de la durée de traitement recommandée dans la monographie de produit (AbbVie 2020). En effet, la durée de traitement est maintenant de 8 semaines au lieu de 12 semaines pour les personnes atteintes

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).

d'hépatite C chronique, quel que soit le génotype, sans cirrhose décompensée et n'ayant jamais été traitées.

BREF HISTORIQUE

Février 2018 Avis d'inscription sur les listes – Médicament d'exception
Décision du ministre : Inscrire (février 2019)
Modifier l'indication (avril 2019)

L'indication reconnue en vigueur est la suivante :

- en monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique qui n'ont jamais reçu de traitement contre le VHC.

  L'autorisation est accordée pour une période maximale de 8 semaines chez les personnes sans cirrhose et pour une période maximale de 12 semaines chez les personnes qui présentent une cirrhose compensée (score Metavir de F4 ou équivalent).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Besoin de santé

Plusieurs traitements antiviraux sont présentement disponibles pour le traitement de l'hépatite C chronique pour les patients qui n'ont jamais reçu de traitement auparavant. Toutefois, la durée des traitements peut se prolonger sur plusieurs semaines, voire quelques mois, ce qui peut freiner l'assiduité du patient à son traitement jusqu'à ce qu'il soit terminé. Il existe donc un besoin de traitements de plus courte durée. Cela pourrait faciliter la persistance au traitement, l'obtention d'une suppression de la charge virale à long terme et améliorer le profil d'innocuité.

Analyse des données

L'étude EXPEDITION-8 (Brown 2020) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique d'un traitement de 8 semaines par l'association glécaprévir/pibrentasvir chez les personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1 à 6 présentant une cirrhose compensée.

Il s'agit d'un essai de phase IIIb, multicentrique, sans insu et sans comparateur. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association glécaprévir/pibrentasvir administrée pendant 8 semaines à 343 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotypes 1 à 6 et présentant une cirrhose compensée, qui n'ont jamais été traités. Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients ayant présenté une réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose de traitement (RVS12). Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter ainsi que sur celle qui a suivi le protocole (PP), figurent au 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 d'efficacité de l'association glécaprévir/pibrentasvir chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 à 6, naïfs et présentant une cirrhose compensée (Brown 2020)

Proportion de patients ayant atteint une RVS12	Glécaprévir/pibrentasvir x 8 semaines (Brown 2020)	
	ITT	PP
VHC des génotypes 1, 2, 4, 5 ou 6 combinés (IC95 %)	98,2 % (96.7 % à 99.8 %) (n = 280)	100 % (98,6 %-100 %) (n = 274)
VHC de génotype 1	97,8 % (n = 231)	100 % (n = 225)
VHC de génotype 2	100 % (n = 26)	100 % (n = 26)
VHC de génotype 3	95,2 % (n = 63)	98,4 % (n = 61)
VHC de génotype 4	100 % (n = 13)	100 % (n = 13)
VHC de génotype 5	100 % (n = 1)	100 % (n = 1)
VHC de génotype 6	100 % (n = 9)	100 % (n = 9)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; ITT : Analyse sur la population en intention de traiter; PP : Analyse per protocole; RVS12 : Réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement; VHC : Virus de l'hépatite C.

Les éléments relevés durant l'analyse de l'étude EXPEDITION-8 sont les suivants :

- La qualité méthodologique est adéquate. L'absence de comparateur est acceptable étant donné le contexte de la maladie et le paramètre d'évaluation principal robuste.
- Le paramètre d'évaluation principal, la RVS12, est approprié dans le contexte du traitement de l'hépatite C chronique.
- Peu de patients ont été perdus de vue.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées. Le profil démographique indique une plus grande proportion de patients atteints de génotype 1, ce qui est représentatif de la population qui serait traitée au Québec.
- Le nombre de patients atteints du VHC des génotypes 5 et 6 est faible, ce qui corrèle avec la rareté de ces génotypes.

Les résultats démontrent qu'un traitement de 8 semaines entraîne une RVS12 chez une proportion très élevée de patients avec cirrhose compensée, atteints d'hépatite C chronique de génotypes 1 à 6. Les pourcentages sont comparables à ceux qui avaient été observés à la suite d'un traitement de 12 semaines dans l'étude EXPEDITION-1 (Forns 2017).

L'association glécaprévir/pibrentasvir est généralement bien tolérée. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la fatigue, le prurit et les céphalées, et dans une moindre proportion pour ce traitement d'une durée de 8 semaines en comparaison de celui de 12 semaines (Brown 2020; Forns 2017). Il y a eu peu d'effets indésirables graves liés au traitement et aucun abandon en raison de la toxicité.

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

Le prix de vente garanti d'une plaquette alvéolée contenant trois comprimés de l'association glécaprévir/pibrentasvir est de 714,29 $. Son coût de traitement pour huit semaines, à raison de trois comprimés par jour, est de 40 000 $. Celui-ci est inférieur à celui de ses comparateurs, soit l'association glécaprévir/pibrentasvir administrée pendant 12 semaines (60 000 $), l'association velpatasvir/sofosbuvir (60 000 $), l'association lédipasvir/sofosbuvir (67 000 $) et l'association elbasvir/grazoprévir (56 023 $).

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).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts a été soumise par le fabricant. Celle-ci compare le coût de traitement de 8 semaines par l'association glécaprévir/pibrentasvir à celui de 12 semaines. Cette analyse s'appuie sur une hypothèse d'efficacité et d'innocuité similaires entre ces deux traitements, reposant sur une comparaison naïve des résultats des études EXPEDITION-1 et EXPEDITION-8. Sur cette base, le fabricant estime que la nouvelle posologie permettrait une réduction de coût de traitement de 20 000 $ par rapport à la précédente.

Selon l'INESSS, la méthodologie de cette analyse est adéquate. Toutefois, il estime que la réduction de 12 à 8 semaines de la durée de traitement confère un avantage par rapport à la durée initiale de 12 semaines pour l'association glécaprévir/pibrentasvir ainsi que par rapport aux autres traitements, en particulier l'association velpatasvir/sofosbuvir, laquelle occupe la plus grande part de marché. Étant donné que l'efficacité et l'innocuité ainsi que les coûts de traitements par l'association velpatasvir/sofosbuvir et l'association glécaprévir/pibrentasvir sur une période de 12 semaines sont identiques (60 000 $), l'INESSS estime que cette modification du critère permettrait de réduire le coût de traitement de 20 000 $.

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant la modification d'une indication de l'association glécaprévir/pibrentasvir pour le traitement des patients atteints d'hépatite C avec une cirrhose compensée. Elle repose notamment sur des données de facturation issues de la banque de données *Pharmastat* d'IQVIA[MC]. Les principales hypothèses du fabricant et de l'INESSS 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		
Patients considérés comme admissibles (nombre)	Tous les patients atteints d'hépatite C chronique (1 487)	Nouveaux patients atteints d'hépatite C chronique et remboursés par la RAMQ (1 041)
Taux de croissance de la population québécoise	1,4 %	s. o.
Proportion de patients de patients non traités précédemment	[redacted] %	s. o.
Proportion de patients présentant une cirrhose compensée	[redacted] %	18,8 %
Taux de couverture par la RAMQ	[redacted] %	s. o.
Nombre d'ordonnances standardisées à 28 jours, pour les nouveaux patients (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	206, 206 et 206
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de Maviret[MC] (sur 3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	76 %, 76 % et 76 %
Provenance de ses parts de marché	glécaprévir/pibrentasvir	glécaprévir/pibrentasvir et velpatasvir/sofosbuvir
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût de traitement ▪ glécaprévir/pibrentasvir (8 semaines) ▪ glécaprévir/pibrentasvir (12 semaines) ▪ velpatasvir/sofosbuvir (12 semaines)	 40 000 $ 60 000 $ 60 000 $	 40 097 $[a] 60 145 $[a] 60 145 $[a]

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

Selon le fabricant, au cours des trois premières années suivant la modification de l'indication de l'association glécaprévir/pibrentasvir, des économies de [redacted] $ seraient engendrées sur le budget de la RAMQ pour le traitement de [redacted] patients.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. À partir des données de facturation de la RAMQ, l'INESSS a extrait celles concernant les patients n'ayant jamais été traités pour l'hépatite C chronique, au lieu de l'ensemble des patients présentant cette maladie. La principale modification effectuée par l'INESSS concerne les parts de marché. En effet, le fabricant émet l'hypothèse selon laquelle l'association glécaprévir/pibrentasvir administrée pendant 8 semaines remplacerait uniquement son administration pendant 12 semaines. Selon les experts consultés, l'INESSS estime que cela lui confère aussi un avantage sur l'association velpatasvir/sofosbuvir. Ainsi, il considère que l'association glécaprévir/pibrentasvir obtiendrait, à la suite de cette modification, toutes les parts de marché qu'elle possédait au préalable ainsi qu'une partie de celles de l'association velpatasvir/sofosbuvir, le tout représentant un total estimé à 76 % du marché.

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).

Impact budgétaire de la modification d'une indication reconnue à Maviret[MC] sur la *Liste des médicaments* pour le traitement des patients atteints d'hépatite C chronique avec une cirrhose compensée (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
Nombre de patients	157	157	157	471
IMPACT NET				
RAMQ[a]	-3 141 562 $	-3 141 562 $	-3 141 562 $	-9 424 686 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles[b]			-7 068 515 $
	Sur 3 ans, économies les plus élevées[c]			-11 780 859 $

a Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une prise de parts de marché réduites de 25 % sur 3 ans, pour atteindre 57 % du marché total.
c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une prise de parts de marché rehaussées de 25 % sur 3 ans, pour atteindre 95 % du marché total.

L'INESSS prévoit que la modification de la monographie viendra influencer la pratique clinique même en l'absence d'une modification de l'indication de paiement; les économies calculées seraient alors de moindre envergure.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, la modification de l'indication de l'association glécaprévir/pibrentasvir permettrait une réduction des dépenses d'au plus 9,4 M$ pour le traitement de 471 patients sur 3 ans.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

- La valeur thérapeutique du glécaprévir/pibrentasvir a déjà été reconnue pour le traitement de 12 semaines des personnes atteintes d'hépatite C chronique, présentant une cirrhose compensée, qui n'ont jamais été traitées.
- L'efficacité d'un traitement de 8 semaines est démontrée par le pourcentage élevé de personnes qui atteignent une réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose de traitement par l'association glécaprévir/pibrentasvir.
- La réduction de la durée de traitement amène une diminution de l'incidence des effets indésirables.
- Ce traitement comble un besoin de santé puisqu'il s'agit d'un traitement de courte durée, efficace et peu toxique, éléments qui favorisent habituellement l'observance.
- L'association glécaprévir/pibrentasvir est jugée efficiente, voire plus efficiente que lors de sa précédente évaluation, y compris le traitement des patients atteints d'hépatite C chronique du génotype 2, pour lequel elle n'avait pas été jugée efficiente (Maviret[MC] 2018).
- Des économies d'au plus 9,4 M$ pourraient être générées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Maviret[MC] et Epclusa[MC] ont fait l'objet d'un processus de négociation en vue d'une entente d'inscription confidentielle entre les fabricants et l'Alliance pancanadienne pharmaceutique. Les analyses de l'INESSS ne tiennent pas compte de l'issue de ces négociations dans sa recommandation.

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 RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brown RS Jr, Buti M, Rodrigues L, et coll.** Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trail. J Hepatol 2020;72(3):441-9.
- **Corporation AbbVie**, Monographie de produit de Maviret[MC]. Saint-Laurent, Québec; 30 octobre 2020.
- **Forns X, Lee SS, Valdes J, et coll.** Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1,2,4,5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicenter phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2017;17(10):1062-8.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Maviret[MC] – Hépatite C chronique. Québec, Qc INESSS;2018 : https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/maviret-hepatite-c-4492.html

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).

ODOMZO[MC]

Carcinome basocellulaire

Avis transmis au ministre en novembre 2020

Marque de commerce : Odomzo
Dénomination commune : Sonidegib
Fabricant : Sun Pharma
Forme : Capsule
Teneur : 200 mg

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Odomzo[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du carcinome basocellulaire (CBC), car la valeur thérapeutique n'est pas démontrée.

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 sonidegib est un inhibiteur de la voie de signalisation Hedgehog. Cette dernière est impliquée dans le contrôle de l'embryogenèse, de la différenciation et de la prolifération cellulaire. Elle est active chez l'adulte, notamment dans les cellules de la peau et des follicules pileux. L'activation anormale de la voie Hedgehog survient à la suite de l'apparition de mutations inactivatrices dans le gène encodant le répresseur transcriptionnel *Patched 1* (PTCH1) ou de mutations activatrices dans le proto-oncogène encodant la protéine transmembranaire *Smoothened* (SMO). Le sonidegib agit en inhibant la protéine SMO, ce qui réduit la prolifération cellulaire et mène à une régression de la tumeur.

Le sonidegib est administré par voie orale et il est indiqué « pour le traitement des adultes atteints d'un carcinome basocellulaire localement avancé (CBCla) confirmé par un examen histologique qui ne peut pas être traité par une radiothérapie ou une intervention chirurgicale curative ». Il s'agit de la première évaluation d'Odomzo[MC] par l'INESSS, 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.

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

Contexte de la maladie

Le CBC est le cancer de la peau le plus fréquemment diagnostiqué. Il représente jusqu'à 80 % de tous les cancers de la peau autres que le mélanome. Son incidence est toutefois très hétérogène selon les pays; celle-ci est estimée entre 40 et 1 500/100 000 personnes-année (Bisceglia 2020, Cives 2020). Au Canada, l'incidence réelle est difficile à estimer puisque la plupart des registres provinciaux et territoriaux du cancer ne recensent pas exhaustivement les données sur ces cancers, qui peuvent être diagnostiqués et traités dans des cadres très divers. En 2015 (données les plus récentes), la Société canadienne du cancer a estimé qu'environ 78 300 nouveaux cas de cancers de la peau autres que le mélanome ont été diagnostiqués au Canada et que 500 personnes en sont décédées.

Le CBC prend naissance dans les kératinocytes de l'épiderme interfolliculaire ou dans les cellules souches des follicules pileux. Il s'agit d'un cancer à progression lente, qui se propage rarement aux ganglions ou aux autres organes (Campione 2020). La régression spontanée de la tumeur est inexistante. Le CBC touche particulièrement les personnes à la peau claire et affecte plus fréquemment les hommes que les femmes. Les individus atteints d'une naevomatose basocellulaire (syndrome de Gorlin) présentent une forte prédisposition au CBC (Bisceglia, Cives).

La majorité des CBC sont détectés à un stade précoce et traités efficacement par des approches chirurgicales. La radiothérapie est généralement utilisée en présence d'un CBC inopérable, avec des taux de rémission à cinq ans excédant 90 % (Berkin 2014, Drucker 2018, Griffin 2016). Elle peut toutefois être contre-indiquée chez certains patients. Entre 1 et 10 % des CBC progressent vers un stade localement avancé (CBCla) et moins de 0,5 % vers un stade métastatique (CBCm) (Marzuka 2015, Soura 2015). Généralement, l'espérance de vie des patients atteints d'un CBCla est peu affectée. Le pronostic de survie en présence d'un CBCm est toutefois un peu moins favorable. Depuis quelques années, les patients atteints d'un CBCla ou d'un CBCm et non admissibles à la chirurgie ni à la radiothérapie peuvent recevoir le vismodegib (Erivedge[MC]), un inhibiteur de la voie de signalisation Hedgehog qui s'administre par voie orale.

Besoin de santé

Actuellement, peu d'options thérapeutiques s'offrent aux patients atteints d'un CBCla ou d'un CBCm qui ne peut pas être traité par une radiothérapie ou une intervention chirurgicale curative. En effet, seul le vismodegib s'est avéré efficace pour le traitement de ces cancers. De plus, il est plutôt bien toléré. Le recours à la chimiothérapie cytotoxique (à base de taxane) n'est quant à lui plus une option envisagée, car la réponse est très modeste, voire nulle. Bien que les patients ne meurent généralement pas de ces types de cancer, les CBC apparaissent souvent au niveau du visage et de la tête et entraînent une morbidité importante, une destruction des tissus et une défiguration. La qualité de vie des patients en est fortement diminuée. Ainsi, une option de traitement supplémentaire, au profil de toxicité acceptable, est souhaitable. Par conséquent, il existe un besoin de thérapies efficaces et peu toxiques.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude BOLT (Dummer 2020, Midgen 2015) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une comparaison indirecte ajustée par appariement (Odom 2017) et une méta-analyse (Xi 2018) ont également été appréciées. La méta-analyse n'a toutefois pas été retenue par l'INESSS en raison de limites méthodologiques trop importantes.

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'étude BOLT est un essai de phase II de détermination posologique, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu qui a pour but d'évaluer l'activité antitumorale et l'innocuité de deux doses de sonidegib. Elle inclut 230 adultes atteints d'un CBC au stade métastatique (n = 36) ou localement avancé qui ne peut pas être traité par une radiothérapie ou une intervention chirurgicale curative (n = 194), confirmé par un examen histologique. Les sujets présentaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 2 ou moins. La présence d'un syndrome de Gorlin n'était pas un critère d'exclusion. La répartition aléatoire (1:2) a été effectuée par stratification selon le stade de la maladie, le sous-type histologique de la maladie localement avancé et la région géographique. Le sonidegib était administré par voie orale à raison d'une dose quotidienne de 200 ou de 800 mg, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, la dose pouvait être réduite ou son administration interrompue pendant un maximum de trois semaines.

Le paramètre d'évaluation principal est le taux de réponse objective déterminée par un comité indépendant. L'hypothèse nulle est rejetée si le taux de réponse et la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % sont respectivement supérieurs ou égaux à 30 et 20 %. Les principaux résultats correspondant à l'indication (CBCla) et à la posologie (200 mg) reconnues au Canada et obtenus après un suivi médian de 13,1 mois dans la population d'efficacité, soit celle ayant une maladie adéquatement évaluée selon les critères *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009) modifiés, sont les suivants.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude BOLT (Midgen 2015)

Paramètre d'efficacité[a]	**Sonidegib (n = 42)**	
	Pourcentage de patients ou durée	**Intervalle de confiance à 95 %**
Réponse tumorale objective[b,c]	43 %	28 % à 59 %
Réponse tumorale objective[c,d]	67 %	50 % à 80 %
Réponse complète[b,e]	5 %	nd
Durée médiane de la réponse[b]	Non atteinte	Non estimable
Survie médiane sans progression[b]	Non atteinte	Non estimable

nd : Non disponible.

a Analyse principale réalisée après un suivi médian de 13,1 mois sur les patients de la population d'efficacité atteints d'un carcinome basocellulaire localement avancé ayant reçu une dose quotidienne de 200 mg de sonidegib (28 juin 2013).

b Selon le comité indépendant.

c Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009) modifiés. Ces critères composites associent aux critères RECISTv1.1 des photographies couleur (ligne directrice de l'Organisation mondiale de la santé, 1979) ainsi qu'une analyse histologique de plusieurs échantillons de biopsie basée sur la surface de la lésion.

d Selon les investigateurs.

e Pourcentage de patients ayant une réponse complète déterminée selon les critères d'évaluation RECIST v1.1 modifiés.

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

- Il s'agit d'une étude de faible niveau de preuve (étude de phase II de détermination posologique). Les risques de biais méthodologiques sont considérés comme importants.
- Bien qu'elle soit à double insu, la répartition aléatoire, effectuée entre deux doses de sonidegib (200 mg et 800 mg), n'est pas jugée pertinente aux fins de l'évaluation de la valeur thérapeutique, car seule la dose de 200 mg a été approuvée par Santé Canada.
- Les données obtenues chez les sujets atteints d'un CBCla ayant reçu une dose de 200 mg de sonidegib dans la population d'efficacité sont issues d'une analyse de sous-groupe portant sur un faible nombre de personnes (n = 42). L'INESSS considère ces données comme exploratoires, ce qui limite fortement leur interprétation.
- L'absence de comparateur est une limite importante, car elle ne permet pas de bien évaluer l'ampleur de l'effet, ce qui restreint la portée des résultats. Néanmoins, un devis sans traitement comparateur actif est jugé acceptable, car au moment où l'étude débutait, aucun traitement avéré efficace n'était disponible. De surcroît, les CBCla sont rares.
- Un comité indépendant a évalué les réponses au traitement selon des critères jugés adéquats. Cette évaluation atténue le biais de détection.
- La réponse initiale était confirmée par une seconde imagerie, ce qui est adéquat.
- De l'avis des experts, les seuils retenus pour le test d'hypothèse statistique utilisé pour l'évaluation de l'objectif principal sont acceptables. Toutefois, ce test d'hypothèse n'a pas été prévu pour évaluer spécifiquement le sous-groupe atteint d'un CBCla.
- Le paramètre d'évaluation principal est adéquat pour évaluer l'activité antitumorale d'un médicament chez les patients atteints d'un CBCla, qui ne met généralement pas la vie en danger. L'objectif du traitement étant la réduction de la morbidité associée aux lésions.

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

- Les caractéristiques initiales des sujets de la cohorte CBCla 200 mg sont assez bien détaillées (FDA 2015, EMA 2015). Ceux-ci, majoritairement des hommes (58 %), sont d'un âge médian de 67 ans et ont un statut de performance selon l'ECOG de 0 (67 %) ou 1 (24 %). Environ 74 % ont eu une chirurgie antérieurement et 8 % une radiothérapie. La proportion de patients atteints du syndrome de Gorlin n'est pas mentionnée pour la cohorte CBCla, mais elle est de 12 % pour la population globale.
- La population à l'étude est jugée représentative d'une population atteinte d'un CBCla qui serait traitée au Québec. Selon les experts cliniques toutefois, très peu de patients atteints de cette condition médicale présentent un ECOG supérieur à 1 en pratique.

Les résultats de l'analyse principale montrent que le sonidegib (200 mg) entraîne une réponse tumorale objective chez 43 % des patients atteints d'un CBCla. L'INESSS juge ce résultat cliniquement significatif, mais il lui est difficile d'apprécier l'ampleur de l'effet en raison de l'échantillon restreint et de l'absence de comparateur. Des analyses de sensibilité effectuées sur la population en intention de traiter (ITT, n = 66) indiquent, quant à elles, un taux de réponse (47 %) de même ordre de grandeur que celui obtenu dans la population d'efficacité, ce qui est rassurant. Par contre, le taux de réponse rapporté par les investigateurs dans la population d'efficacité (67 %) diffère considérablement de celui obtenu par le comité indépendant; le taux de concordance entre ceux-ci n'est que de 50 %. Ces éléments soulèvent des doutes quant à la façon dont la subjectivité des critères d'évaluation de la réponse a pu influencer les résultats. Notons que 5 % des patients obtiennent une réponse complète. Ce résultat est jugé très

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).

modeste. Enfin, les résultats d'analyses de sous-groupes indiquent que les taux de réponse semblent relativement se maintenir indépendamment des caractéristiques initiales des patients, à l'exception de ceux atteints du syndrome de Gorlin qui semblent moins répondre (33 %). Ces sous-analyses sont toutefois exploratoires et ne permettent pas de tirer de conclusions. En ce qui concerne la durée de la réponse, la survie sans progression et la survie globale, les données sont immatures et un suivi à plus long terme est nécessaire.

Quant à l'innocuité, les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec la dose de 200 mg sont les spasmes musculaires (49 %), l'alopécie (43 %), la dysgueusie (38 %), les nausées (33 %), la fatigue (29 %) et la perte de poids (27 %). Des effets indésirables de grade 3 ou 4 sont survenus chez 31 % des patients; l'élévation de la créatinine sanguine (7 %) et des lipases (5 %), les spasmes musculaires (3 %), l'asthénie (3 %) et l'hypertension (3 %) sont les principaux. Une modification de la dose ou une interruption temporaire du traitement est survenue chez 32 % des patients, tandis que 14 % ont cessé le traitement en raison des effets indésirables. L'INESSS considère que le sonidegib est assez bien toléré. Les effets indésirables qu'il provoque sont spécifiques à la classe thérapeutique et attendus, et peuvent être pris en charge adéquatement notamment par l'arrêt temporaire du traitement ou la réduction de la dose.

Des analyses de qualité de vie, réalisées sur la population en ITT, ont été appréciées. Les questionnaires utilisés, soit le *Quality of Life Questionnaire-Core 30 items* (QLQ-C30) et le *Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35 items* (QLQ-H&N35) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC), sont des outils validés. Notons qu'environ 93 et 94 % des sujets évaluables ont respectivement rempli les questionnaires QLQ-C30 et QLQ-H&N35 au début de l'étude, tandis que 44 et 45 % les ont remplis à la semaine 33. Il ressort notamment de l'analyse du questionnaire QLQ-C30, une stabilisation ou une amélioration cliniquement significative (≥ 10 points par rapport aux valeurs de base) des scores des sous-échelles du fonctionnement physique, du fonctionnement social, de la douleur et de la fatigue chez une majorité de patients atteints d'un CBCla (200 mg). Il en est de même pour le questionnaire QLQ-H&N35 en ce qui concerne les sous-échelles du trouble avec les contacts sociaux, de la douleur au niveau de la tête et du cou et de la perte de poids. Par contre, une analyse descriptive des scores moyens ne montre pas d'amélioration cliniquement significative de la qualité de vie globale ou de chacune des sous-échelles du QLQ-C30 et du QLQ-H&N35 dans le temps. De plus, une tendance vers une aggravation des problèmes sensoriels et de la perte de poids dans le temps est observée. Bien que de nombreuses limites, notamment l'absence de comparateur, aient été relevées dans ces analyses et que les résultats soient très incertains, l'INESSS est d'avis que le sonidegib ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients.

Les résultats de l'analyse finale (Dummer) réalisée après un suivi médian de 50,2 mois corroborent ceux obtenus lors de l'analyse principale. En effet, 56 % des patients de la population en ITT avaient eu une réponse au moment de cette analyse, ce qui est du même ordre de grandeur que ce qui avait été observé antérieurement dans cette population (47 %). L'INESSS se questionne toutefois sur l'utilisation de la population en ITT pour l'analyse finale; il estime que les deux analyses (principale et finale) auraient dû porter sur la même population, soit celle d'efficacité. À cet égard, le taux de réponse dans la population d'efficacité à 50,2 mois est similaire à celui obtenu auparavant dans cette population. Ces résultats semblent indiquer que peu de réponses surviennent tardivement. En ce qui concerne la durée de la réponse, la médiane est maintenant atteinte. Cependant, celle-ci varie selon les analyses réalisées par le comité indépendant (CI) et les investigateurs (Inv) dans les populations en ITT (26,1 mois [CI], [redacted] 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).

[Inv]) et d'efficacité (■ mois [CI], ■ mois [Inv]). Bien que les différences substantielles entre ces analyses ne puissent être expliquées, l'INESSS considère que la réponse tumorale semble durable. Par ailleurs, les médianes de survie sans progression sont respectivement de 22,1 mois et de ■ mois selon l'évaluation du comité indépendant dans les populations en ITT et d'efficacité. Ces résultats sont jugés cliniquement importants. Cependant, ils sont très incertains et ne permettent pas de quantifier l'ampleur de l'effet du sonidegib en raison des limites méthodologiques relevées. Quant à la survie globale, les données sont toujours immatures; la plupart des patients sont en vie au moment de l'analyse (■ %), ce qui est attendu, car ce cancer ne met généralement pas la vie en danger. Pour ce qui est de l'innocuité, aucun nouveau signal n'est apparu.

Comparaison entre le sonidegib et le vismodegib

Dans le contexte québécois actuel, les patients qui ne peuvent pas être traités par une radiothérapie ou une chirurgie curative reçoivent principalement le vismodegib. Puisqu'aucune donnée comparative entre ces deux médicaments provenant d'une étude contrôlée à répartition aléatoire n'est disponible, une comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) (Odom) a été appréciée.

Les études utilisées pour documenter l'efficacité du sonidegib et du vismodegib sont respectivement les études de phase II BOLT (Midgen, Dummer) et ERIVANCE (Sekulic 2012, Sekulic 2015). L'appariement a été effectué selon les antécédents de chirurgie et de radiothérapie, administrées pour le traitement du CBC. Les résultats de cette analyse, selon la population en ITT, laissent supposer une efficacité similaire des deux produits quant aux taux de réponse. Ils suggèrent également une survie médiane sans progression plus longue avec le sonidegib (22,1 mois [Intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) : 14,8 à non estimable]) qu'avec le vismodegib (9,5 mois [IC95 % : 7,4 à 14,8]). Par contre, aucun constat ne peut être émis entre les deux médicaments quant à la durée de la réponse, car la médiane n'est pas atteinte au moment de l'analyse à 12 mois chez les patients ayant reçu du vismodegib, alors qu'elle est de 15,7 mois (IC95 % : 12,9 à 23,1) chez ceux ayant reçu du sonidegib. Bien que la qualité méthodologique de cette comparaison indirecte soit jugée globalement acceptable, plusieurs limites restreignant la portée des résultats ont été relevées, tel le fait qu'elle repose sur une comparaison non ancrée réalisée à partir d'études non comparatives de faible niveau de preuve. De plus, les populations incluses proviennent de sous-groupes de patients. Bien que ces sous-groupes aient été prévus *a priori*, les analyses étaient exploratoires. Notons également l'absence de tests statistiques pour comparer les deux traitements après ajustement, l'absence de facteurs pronostiques importants pour l'appariement, la définition différente de la réponse dans les deux études et le faible nombre de patients. Ces éléments pourraient influencer les résultats; ceux-ci sont donc empreints d'une très grande incertitude. En conséquence, l'INESSS ne peut, à partir de cette MAIC, tirer de conclusions quant à l'efficacité comparative du sonidegib et du vismodegib.

Enfin, la comparaison du profil d'innocuité du sonidegib par rapport à celui du vismodegib n'a pas fait l'objet de cette analyse.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du sonidegib, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou de groupe de patients.

Perspective du clinicien

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

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 cliniciens font remarquer que la plupart des CBC se traitent très bien et qu'il est rare que ce type de cancer progresse vers un stade avancé. Toutefois, étant donné qu'ils apparaissent souvent sur des parties visibles du corps, notamment dans la région de la tête et du visage, ils peuvent entraîner une diminution importante de la qualité de vie, qui plus est lorsqu'ils s'étendent substantiellement en surface ou qu'ils atteignent les structures anatomiques sous-jacentes. À ce stade, une morbidité importante, des douleurs neuropathiques ainsi qu'une défiguration peuvent survenir. Les cliniciens soulignent que les CBC peuvent alors être difficiles ou impossibles à exciser sans intervention chirurgicale mutilante ou perte de fonction de la région du corps opérée. Hormis le vismodegib, aucune autre option thérapeutique avérée efficace n'est disponible pour les patients atteints d'un CBCla qui ne peut pas être traité par une radiothérapie ou une intervention chirurgicale curative. Aussi de nouvelles thérapies efficaces et sécuritaires sont-elles nécessaires.

Les cliniciens sont d'avis que les résultats de l'étude BOLT laissent présager que le sonidegib entraîne une réponse tumorale objective chez un pourcentage cliniquement significatif de patients atteints d'un CBCla. Ils précisent toutefois qu'il leur est difficile d'apprécier l'ampleur de l'effet en raison de l'échantillon très restreint, de l'absence de comparateur et de la faiblesse générale de la preuve. Ils notent que le taux de réponse complète est très faible, mais que la réduction de la morbidité associée aux lésions ainsi que la réduction de la taille de la tumeur sont les principaux objectifs du traitement. Par ailleurs, ils estiment que la réponse semble durable et la survie sans progression cliniquement significative, quoiqu'ils admettent que ces résultats sont très incertains. L'absence de données de survie globale ne les préoccupe toutefois pas particulièrement, car le CBCla ne met généralement pas la vie en danger. Ils soulignent que la toxicité de ce traitement est acceptable; la plupart des effets indésirables rapportés sont incommodants, mais tolérables. De plus, ils sont spécifiques à la classe et attendus, et peuvent être pris en charge adéquatement. Enfin, ce médicament ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients. Ils considèrent que ce traitement constitue une option thérapeutique supplémentaire. Toutefois, étant donné qu'il ne semble pas se distinguer du vismodegib quant à l'efficacité ou à la toxicité, il ne comble pas de besoin de santé.

Les cliniciens soulèvent également la possibilité d'une administration séquentielle du sonidegib et du vismodegib, étant donné l'absence de traitement ultérieur. Pour certains cliniciens, cette éventualité serait une avenue intéressante, car, selon eux, les données pharmacocinétiques semblent indiquer un plus grand volume de distribution et une plus grande concentration au niveau de la peau avec le sonidegib, ce qui pourrait se traduire par une plus grande efficacité, que l'étude BOLT ne parviendrait toutefois pas à démontrer. D'autres cliniciens font remarquer que ces hypothèses ne sont pas démontrées scientifiquement. Ces derniers insistent sur le fait qu'étant donné qu'il s'agit de molécules de la même classe et qu'il n'y a pas de données venant appuyer une administration séquentielle, le sonidegib et le vismodegib ne devraient pas être administrés l'un à la suite de l'autre.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du sonidegib n'est pas démontrée pour le traitement du carcinome basocellulaire localement avancé.

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

- L'évaluation de la valeur thérapeutique du sonidegib repose sur une analyse de sous-groupes non comparative et exploratoire issue d'une étude de faible niveau de preuve. Cette analyse présente des limites méthodologiques importantes et les risques de biais sont élevés. La portée des résultats est donc limitée et ceux-ci doivent être considérés comme exploratoires et générateurs d'hypothèses.
- Bien que le taux de réponse et la durée de celle-ci soient jugés cliniquement significatifs, les résultats sont incertains et l'ampleur de l'effet ne peut être quantifiée, notamment en raison du devis utilisé, du petit nombre de sujets et de l'absence de groupe comparateur.
- En raison de nombreuses limites méthodologiques, la comparaison indirecte ajustée par appariement évaluée ne permet pas de tirer de conclusions quant à l'efficacité comparative du sonidegib et du vismodegib, un médicament de la même classe thérapeutique actuellement administré au Québec.
- La toxicité du sonidegib est acceptable et les effets indésirables qu'il provoque peuvent être pris en charge. Ceux-ci ne sont toutefois pas différentiels de ceux observés avec d'autres inhibiteurs de la voie de signalisation Hedgehog; il est difficile de lui accorder un avantage à cet égard.
- La reconnaissance de la valeur thérapeutique du vismodegib reposait sur des données de qualité comparable, mais au moment de son évaluation, il permettait de combler un besoin de santé.
- Il existe un besoin de santé de nouvelles thérapies efficaces et peu toxiques pour les patients atteints d'un carcinome basocellulaire localement avancé, mais le sonidegib ne comble pas ce besoin.
- Étant donné la faiblesse de la preuve et le fait qu'il ne comble pas le besoin de santé existant, la valeur thérapeutique du sonidegib ne peut être reconnue.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Berking C, Hauschild A, Kölbl O, et coll.** Basal cell carcinoma-treatments for the commonest skin cancer. Dtsch Arztebl Int 2014;111(22):389-95.
- **Bisceglia M, Panniello G, Galliani CA, et coll.** Metastatic basal cell carcinoma of the skin: a comprehensive literature review, including advances in molecular therapeutics. Adv Anat Pathol 2020;27(5):331-53.
- **Campione E, Di Prete M, Lozzi F, et coll.** High-risk recurrence basal cell carcinoma: focus on Hedgehog pathway inhibitors and review of the literature. Chemotherapy 2020;65(1-2):2-10.
- **Cives M, Mannavola F, Lospalluti L, et coll.** Non-melanoma skin cancers: biological and clinical features. Int J Mol Sci 2020;21(15):5394.
- **Dummer R, Guminksi A, Gutzmer R, et coll.** Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma: 42-month analysis of the phase II randomized, double-blind BOLT study. Br J Dermatol 2020;182(6):1369-78.
- **Drucker AM, Adam GP, Rofeberg V et coll.** Treatments of primary basal cell carcinoma of the skin: a systematic review and network meta-analysis. Ann Intern Med 2018; 169:456-66.
- **European Medicines Agency.** CHMP assessment report for sonidegib (Odomzo). EMEA/H/C/002839. 25 juin 2015. Disponible à: http://www.ema.europa.eu.
- **Food and drug administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER).** Sonidegib (NDA 205266). Medical review. Émis le 24 juillet 2015. 153 p. Disponible à : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfdadocs/nda/2015/ 205266Orig1s000MedR.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).

- **Griffin LL, Ali FR, Lear JT, et coll.** Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. Lancet Oncol 2015;16(6):716-28.
- **Marzuka AG, Book SE.** Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. Yale J Biol Med 2015;88(2):167-79.
- **Migden MR, Guminski A, Gutzmer R, et coll.** Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. Lancet Oncol 2015;16(6):716-28.
- **Odom D, Mladsi D, Purser M, et coll**. A matching-adjusted indirect comparison of sonidegib and vismodegib in advanced basal cell carcinoma. J Skin Cancer 2017:6121760.
- **Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et coll.** Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med 2012;366(23):2171-9.
- **Sekulic A, Migden MR, Lewis K, et coll.** Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. J Am Acad Dermatol 2015;72(6):1021-6.e8.
- **Soura E, Chasapi V, Stratigos AJ.** Pharmacologic treatment options for advanced epithelial skin cancer. Expert Opin Pharmacother 2015;16(10):1479-93.
- **Xie P, Lefrançois P.** Efficacy, safety, and comparison of sonic hedgehog inhibitors in basal cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol 2018;79(6):1089-1100.e17.

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).

OMNARIS[MC]

Traitement de la rhinite allergique

Avis transmis au ministre en novembre 2020

Marque de commerce : Omnaris
Dénomination commune : Ciclésonide
Fabricant : AZC
Forme : Vaporisateur nasal
Teneur : 50 µg/dose

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 Omnaris[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la rhinite allergique saisonnière (RAS), y compris le rhume des foins, et de la rhinite allergique perannuelle (RAP), si la condition suivante est respectée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le ciclésonide intranasal (IN) est un corticostéroïde indiqué pour « le traitement de la rhinite allergique saisonnière, y compris le rhume des foins, et de la rhinite allergique perannuelle chez l'adulte et chez les adolescents âgés de 12 ans ou plus ». Plusieurs corticostéroïdes intranasaux (CSIN) sont déjà inscrits dans la section régulière des listes des médicaments, soit la béclométhasone (Rivanase AQ[MC] et versions génériques), le budésonide (Rhinocort Aqua[MC], Rhinocort Turbuhaler[MC] et versions génériques), le furoate de fluticasone (Avamys[MC]), le propionate de fluticasone (Flonase[MC] et versions génériques), la mométasone (Nasonex[MC] et versions génériques) et la triamcinolone (Nasacort AQ[MC] et version générique, Nasacort Allergie 24h[MC]). Il s'agit de la troisième évaluation du ciclésonide IN pour l'indication de la RAS et la RAP par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Février 2009	Avis de refus – Valeur thérapeutique
Octobre 2008	Avis de refus – Valeur thérapeutique

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
Il existe actuellement plusieurs CSIN inscrits dans la section régulière des listes des médicaments. Le choix du traitement repose sur plusieurs facteurs, notamment le type de dispositif, l'absorption systémique, la fréquence d'administration, les effets indésirables ainsi que la préférence du patient. Malgré tous les choix disponibles, une option supplémentaire qui offrirait une meilleure maîtrise des symptômes de la RAS et de la RAP, un profil d'effets indésirables plus avantageux ou un mode d'administration permettant d'optimiser l'observance, est toujours recherchée.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Évaluations antérieures
Lors des évaluations précédentes, l'INESSS n'a pas été en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique du ciclésonide IN. L'analyse des résultats d'études cliniques à répartition aléatoire (Chervinsky 2007, Meltzer 2007, Ratner 2006) avait permis de conclure que le ciclésonide est plus efficace qu'un placebo pour réduire les symptômes de la RAS ou de la RAP. Toutefois, cette efficacité avait été jugée modeste. De plus, les résultats d'une méta-analyse en réseau (MAenR) non publiée suggéraient qu'il n'y avait pas de différence d'efficacité statistiquement significative entre le ciclésonide et les CSIN indiqués pour le traitement de la RAS ou de la RAP. Toutefois, en raison de ses discordances et de ses limites méthodologiques, l'INESSS a estimé que la MAenR ne permettait pas de comparer adéquatement l'efficacité et l'innocuité du ciclésonide IN aux autres CSIN. Ainsi, ses résultats n'avaient pas été retenus. En l'absence de données permettant de conclure sur l'efficacité et l'innocuité du ciclésonide par rapport à celles des autres CSIN, l'INESSS avait jugé qu'il ne disposait pas d'information suffisante pour conclure positivement sur la valeur thérapeutique du ciclésonide IN.

Analyse de nouvelles données
Parmi les données analysées, une revue systématique de la documentation scientifique et une MAenR non publiées ainsi que la MAenR de Wu (2019) ont été retenues.

<u>Revue systématique de la documentation scientifique et MAenR non publiées</u>
En l'absence de données comparant directement le ciclésonide IN aux autres CSIN, le fabricant a soumis une recension systématique de la documentation scientifique et une MAenR non publiées. La MAenR avait pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du ciclésonide IN en comparaison de celles d'autres CSIN, soit le ciclésonide, le furoate de fluticasone, le propionate de fluticasone, la mométasone et la triamcinolone. Elle incluait des études cliniques à répartition aléatoire effectuées sur une population atteinte de RAS ou de RAP. Les paramètres évalués sont le score total des symptômes nasaux (STSN) et le STSN mesuré *a posteriori* (STSNp). L'analyse du scénario de référence a été réalisée au moyen de modèles bayésiens à effets aléatoires. Il est à noter que les auteurs de la MAenR non publiée sont différents de ceux qui ont effectué la recension de la documentation scientifique.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la recension de la documentation scientifique et de la MAenR sont les suivants :

- Les questions de recherche sont jugées pertinentes.
- Le choix des comparateurs est adéquat. Toutefois, la béclométhasone et le budésonide n'ont pas été inclus dans cette recension. Les investigateurs ont justifié ce choix en raison notamment de leur utilisation moindre au Québec. Il aurait été tout de même intéressant de les inclure, afin d'avoir 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).

donnée comparative par rapport à toutes les options disponibles dans la section régulière des listes et utilisées en pratique.

- La stratégie de recherche concernant le repérage des publications pertinentes semble appropriée; celles jugées d'intérêt ont été répertoriées.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion, qui ont été établis selon la méthode PICO (*Patient, Intervention, Control, Outcome*) sont bien énoncés.
- Une analyse systématique de la qualité des études incluses a été réalisée. Le risque de biais a été jugé globalement faible.
- Deux examinateurs indépendants ont évalué les articles intégraux et extrait les données, ce qui réduit le risque de biais.
- Les auteurs de la MAenR ont validé la recension systématique de la documentation scientifique et ont appliqué des critères d'exclusion supplémentaires. Ainsi, seulement 11 des 35 études initialement trouvées avec la revue de la documentation scientifique ont été retenues pour cette MAenR.
- Les paramètres de STSN et de STSNp sont jugés adéquats. Toutefois, le réseau incluant seulement les études évaluant le STSNp est peu informatif sur l'efficacité comparative du ciclésonide IN par rapport aux autres CSIN. L'analyse concernant ce paramètre n'est donc pas retenue.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de l'innocuité, car les données étaient limitées pour l'extraction.
- En général, l'analyse des caractéristiques de base ne montre pas de déséquilibres majeurs entre les populations des différentes études. Toutefois, en comparant le devis des études, la durée des essais semble être une source potentielle de biais, car elle varie grandement (14 à 365 jours). Il est toutefois difficile d'estimer la façon dont cette hétérogénéité affecte les résultats.

Les résultats de la MAenR montrent que seuls le ciclésonide et le furoate de fluticasone se sont montrés statistiquement supérieurs au placebo. La différence numérique observée avec les autres CSIN n'a pas atteint le seuil de signification statistique. Ce constat pourrait s'expliquer par le nombre d'études incluses; la mométasone et la triamcinolone n'étaient appuyées que par une seule étude dans la MAenR. En ce qui a trait aux résultats quant à l'efficacité du ciclésonide comparativement aux autres CSIN, ils permettent de conclure qu'elle est non différentielle, en raison des intervalles de crédibilité franchissant le seuil du zéro.

Selon cette MAenR, l'efficacité du ciclésonide IN ne s'est pas distinguée de celle des autres CSIN. En l'absence de données sur l'innocuité, les auteurs ont conclu à une innocuité similaire entre les CSIN, considérant leur mécanisme d'action commun. Puisque l'INESSS avait déjà statué que tous les CSIN inscrits sur les listes des médicaments ont une efficacité et une innocuité similaires, il serait donc adéquat de transposer les résultats de la MAenR aux deux CSIN non inclus dans cette dernière, soit la béclométhasone et le budésonide.

<u>Méta-analyse en réseau de Wu</u>

Puisque l'épistaxis est un des effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec les CSIN, le fabricant a soumis une MAenR ayant pour objectif de comparer la fréquence de cet effet indésirable à la suite de l'administration de plusieurs CSIN, soient la béclométhasone, le budésonide, le ciclésonide, le furoate de fluticasone, la mométasone, le propionate de fluticasone, et la triamcinolone. La recension de la documentation scientifique inclut des études cliniques à répartition aléatoire effectuées sur une population atteinte de rhinite allergique et rapportant l'épistaxis comme effet indésirable.

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

- La stratégie de recherche concernant le repérage des publications pertinentes semble appropriée; celles jugées d'intérêt ont été répertoriées.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été établis en fonction de la méthodologie PICO, ce qui est jugé adéquat.
- Une analyse systématique de la qualité des études incluses a été réalisée. Le risque de biais a été jugé somme tout faible. Toutefois, le biais lié à l'assignation d'un traitement en aveugle est incertain pour la plupart des études incluses. Le risque de biais de publication ne semble pas apparent pour les 72 études incluses.
- Deux examinateurs indépendants ont sélectionné les articles pertinents, ce qui réduit les biais. De plus, quatre examinateurs ont évalué les études et ont extrait les données pertinentes.
- Le choix des comparateurs est adéquat.
- Le risque d'épistaxis est un paramètre intéressant et pertinent. Toutefois, pour la plupart des études, cela était un paramètre d'évaluation secondaire, puisqu'inclus dans l'évaluation de l'innocuité.
- Entre les études pour un même CSIN, l'hétérogénéité est jugée faible, sauf pour le budésonide et la triamcinolone. Les conclusions sur ces deux traitements sont alors limitées. Il est à noter que la formulation HFA du ciclésonide n'est pas disponible au Canada; les résultats associés à cette formulation ne seront donc pas discutés.
- L'âge des patients et la durée des essais semblent être une source potentielle d'hétérogénéité, car ils varient grandement (2 à 82 ans et 14 à 365 jours, respectivement). Il n'y a pas eu d'ajustement pour réduire l'effet de ces variations. Il est toutefois difficile d'estimer la façon dont cette hétérogénéité affecte les résultats.

Les résultats suggèrent que le ciclésonide IN a un risque d'épistaxis plus faible que celui des autres CSIN (risque relatif de 1,16 contre 1,24 à 2,49). Toutefois, le risque est non différentiel, en raison des intervalles de crédibilité qui s'entrecroisent.

D'après cette MAenR, le risque d'épistaxis du ciclésonide ne s'est pas distingué de celui des autres CSIN; il est donc difficile de lui accorder un avantage sur cet effet indésirable. Bien que les résultats soient peu fiables pour le budésonide et la triamcinolone, il serait toutefois adéquat de transposer les résultats de la MAenR à l'ensemble des médicaments, puisque l'INESSS avait déjà statué que tous les CSIN inscrits sur les listes des médicaments avaient une innocuité similaire.

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 a reçu plusieurs lettres de professionnels de la santé (pharmaciens, infirmières, allergologues, inhalothérapeutes, médecins généralistes). Il est à noter que leur contenu était similaire. Par ailleurs, les conflits d'intérêts de chacun de ces professionnels de la santé ne sont pas connus.

Il ressort de ces lettres que la rhinite allergique touche directement la qualité de vie des patients avec des symptômes parfois difficiles à maîtriser malgré des approches pharmacologiques et non

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).

pharmacologiques. Cela peut avoir un impact majeur sur l'absentéisme au travail ou à l'école. Les CSIN demeurent des outils thérapeutiques efficaces et ils sont parfois la monothérapie la plus efficace pour soulager les symptômes. L'observance aux CSIN demeure la pierre angulaire de l'amélioration à long terme du patient. Le choix du produit, son dispositif, la force du jet, son odeur et son efficacité sont autant de caractéristiques à prendre en compte lors de la prescription. Avoir un grand choix de produits disponibles est d'une grande importance dans la pratique des cliniciens.

Le ciclésonide IN est connu pour avoir une efficacité supérieure au placebo, et comparable aux autres CSIN. En ce qui a trait à l'innocuité, les différents professionnels de la santé mentionnent qu'il causerait moins d'épistaxis, effet indésirable qui peut souvent limiter l'usage d'un CSIN.

Les différents professionnels de la santé soulignent que le ciclésonide IN a plusieurs caractéristiques intéressantes. En effet, en plus d'avoir peu ou pas d'effet systémique, le produit est fait à base d'une suspension aqueuse hypotonique sans alcool ni chlorure de benzalkonium. Cela en fait une alternative peu irritante pour la muqueuse intranasale, avec un risque possiblement moindre de provoquer des problèmes de goût, d'odorat et d'écoulements postnasaux. Les patients de certains cliniciens utilisant ce produit en apprécient l'usage, le tolèrent bien et rapportent une efficacité satisfaisante quant au soulagement de leurs symptômes.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du ciclésonide intranasal (IN) est démontrée pour le traitement de la rhinite allergique saisonnière (RAS), y compris le rhume des foins, et de la rhinite allergique perannuelle (RAP).

Motifs de la position unanime

- En l'absence d'une comparaison directe entre le ciclésonide IN et les autres corticostéroïdes intranasaux (CSIN) figurant sur les listes des médicaments, les résultats de la méta-analyse en réseau non publiée suggèrent que l'efficacité est semblable à celle des différents CSIN, d'autant plus qu'ils ont tous le même mécanisme d'action.
- Au regard de l'innocuité, il est jugé que les effets indésirables entre le ciclésonide IN et les autres CSIN apparaissent globalement comparables.
- Le ciclésonide IN représente une option supplémentaire pour le traitement de la RAP et de la RAS chez les personnes âgées de 12 ans ou plus.

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

Le prix de vente garanti d'un vaporisateur nasal de ciclésonide, contenant 120 doses à la teneur de 50 µg chacune, est de 25,78 $. Ce prix correspond au coût mensuel de traitement, à raison de deux vaporisations par narine par jour. Il est supérieur à celui des autres CSIN inscrits sur les listes (béclométhasone, budésonide, furoate de fluticasone, mométasone, propionate de fluticasone et triamcinolone), lequel varie de 6 à 22 $.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-conséquences non publiée comparant le ciclésonide IN aux CSIN suivants : le furoate de fluticasone, la mométasone, le propionate

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 fluticasone ainsi que la triamcinolone. L'analyse effectuée selon la perspective d'un ministère de la santé compare l'efficacité, l'innocuité ainsi que le coût d'acquisition de ces différents médicaments sur un horizon temporel d'un an. Considérant une efficacité similaire pour le traitement de la RAS et de la RAP, le fabricant estime que le ciclésonide IN aurait un profil d'innocuité meilleur que celui de ses comparateurs (moins d'épistaxis), mais qu'il serait plus dispendieux.

Dans l'ensemble, la qualité méthodologique de l'analyse est jugée adéquate par l'INESSS. Il est en effet considéré que, malgré l'absence d'une comparaison directe, l'efficacité du ciclésonide IN est jugée au moins similaire à celles des CSIN retenus dans l'analyse du fabricant; ce constat repose principalement sur les résultats des MAenR analysées. Toutefois, il est estimé que les effets indésirables entre le ciclésonide IN et les autres CSIN sont légèrement différents, sans que le profil d'innocuité de l'un soit considéré comme plus avantageux que celui d'un autre. Ainsi, en l'absence de données probantes permettant de conférer un avantage au ciclésonide IN en termes d'innocuité, l'analyse soumise par le fabricant n'a pas été retenue. L'INESSS a de son côté effectué une analyse de minimisation des coûts, et ce, en comparant le coût mensuel du ciclésonide IN au coût moyen pondéré de l'ensemble des CSIN inscrits sur les listes (béclométhasone, budésonide, furoate de fluticasone, mométasone, propionate de fluticasone et triamcinolone). De fait, conformément à ce qu'il a statué par le passé, l'INESSS considère que tous ces CSIN ne se distinguent pas en matière d'efficacité et d'innocuité (INESSS 2009). C'est pourquoi il considère que la béclométhasone ainsi que le budésonide sont également des comparateurs adéquats. Selon les statistiques de facturation de la RAMQ, dans la période allant du 1er septembre 2019 au 31 août 2020, il appert que le coût moyen pondéré des CSIN (23,22 $) est inférieur à celui du ciclésonide IN (36,40 $). Ces coûts incluent ceux d'acquisition des médicaments, du service professionnel du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

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

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire pour le remboursement du ciclésonide IN. Elle repose sur des données de facturation provenant de la banque de données du Canadian Public Drug Claims Database de PDCI. Les principales hypothèses du fabricant et de l'INESSS 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
MARCHÉ CIBLÉ POUR LE TRAITEMENT		
Nombre de jours de traitement (sur 3 ans)	[redacted]; [redacted] et [redacted]	s. o.
Nombre d'ordonnances standardisées sur une période de 30 jours (sur 3 ans)	s. o.	702 109, 722 382 et 742 654
Proportion d'utilisation des CSIN pour le traitement de la RAS et de la RAP chez les personnes de 12 ans ou plus		
Béclométhasone	s. o.	100 %
Budésonide	s. o.	99 %
Furoate de fluticasone	[redacted] %	94 %
Mométasone	[redacted] %	77 %[a]
Propionate de fluticasone	[redacted] %	99 %
Triamcinolone	[redacted] %	97 %
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du ciclésonide (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	5, 10 et 15 %
Provenance des parts de marché	[redacted]	Proportionnellement au marché détenu par chacun des CSIN
COÛT DE TRAITEMENT[b]		
	Quotidien	Mensuel
Ciclésonide	[redacted] $	25,78 $
Béclométhasone	s. o.	11,76 $
Budésonide	s. o.	9,27 à 14,14 $
Furoate de fluticasone	[redacted] $	20,73 $
Mométasone	[redacted] $	8,93 $
Propionate de fluticasone	[redacted] $	21,97 $
Triamcinolone	[redacted] $	15,60 $

CSIN : Corticostéroïdes intranasaux; RAP : Rhinite allergique perannuelle; RAS : Rhinite allergique saisonnière; s. o. : Sans objet.

a Cette proportion a été calculée en considérant que 97 % de l'utilisation du produit est consacré aux patients de 12 ans ou plus, à partir des données provenant de la RAMQ, et que 80 % serait utilisé pour le traitement de la RAS et la RAP, selon l'opinion d'experts consultés.

b Le coût de traitement exclut les coûts des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon le fabricant, au cours des trois premières années suivant l'inscription du ciclésonide IN, des coûts de [redacted] $ seraient engendrés sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de l'analyse soumise est adéquate. Toutefois, il a modifié certaines hypothèses émises, notamment :

- Marché ciblé pour le traitement : Alors que le fabricant estime le marché en fonction du nombre de jours de traitement par un CSIN (furoate de fluticasone, mométasone, propionate de fluticasone et triamcinolone), l'INESSS retient plutôt le nombre d'ordonnances standardisées sur une période de 30 jours, et ce, de tous les CSIN inscrits sur les listes. De fait, il juge également que la béclométhasone et le budésonide sont des comparateurs adéquats. Le nombre d'ordonnances a été extrapolé en considérant la proportion de leur utilisation chez les patients de 12 ans ou plus 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).

partir des données de facturation de la RAMQ de 2014 à 2019. Cette modification visant à considérer tous les CSIN inscrits sur les listes a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.

- Parts de marché du ciclésonide IN : À l'issue de la consultation d'experts impliqués dans la prise en charge de la RAS et de la RAP au Québec, les parts de marché du ciclésonide IN ont été jugées surestimées. De fait, en raison de l'arsenal thérapeutique qui contient déjà cinq CSIN et de l'expérience des médecins avec ceux-ci, les parts de marché ont plutôt été estimées à 5, 10 et 15 % du marché de l'ensemble des CSIN. Cette modification a pour effet de réduire l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'inscription d'Omnaris^MC sur les listes des médicaments (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	905 019 $	1 862 300 $	2 871 844 $	5 639 163 $
Nombre d'ordonnances	35 105	72 238	111 398	218 741
IMPACT NET[b]				
RAMQ	388 915 $	796 904 $	1 223 967 $	2 409 786 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[c]			1 807 339 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[d]			3 012 232 $

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 d'une réduction des prises de parts de marché de 25 % du ciclésonide (4, 8 et 11 % sur 3 ans).
d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation des prises de parts de marché de 25 % du ciclésonide (6, 13 et 19 % sur 3 ans).

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'inscription du ciclésonide IN sur les listes des médicaments engendrerait des coûts de l'ordre de 2,4 M$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Omnaris^MC sur les listes des médicaments, pour le traitement de la rhinite allergique, 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

- D'après les données évaluées, l'efficacité et l'innocuité du ciclésonide intranasal (IN) sont jugées semblables aux autres corticostéroïdes intranasaux (CSIN).
- Le ciclésonide IN représente donc une option supplémentaire pour le traitement de la rhinite allergique saisonnière et perannuelle chez les personnes âgées de 12 ans ou plus.
- Compte tenu de son efficacité et de son innocuité considérées comme étant similaires à celles des autres CSIN, le ciclésonide IN n'est pas jugé efficient en raison de son coût plus élevé.
- Des coûts totaux de 2,4 M$ pourraient être générés sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant son inscription.

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, le remboursement d'Omnaris[MC] pour le traitement rhinite allergique constituerait une décision responsable, juste et équitable, si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Sur la base de la présente analyse de minimisation des coûts de l'INESSS, une baisse d'environ 48 % du prix de vente garanti serait requise pour que le coût mensuel du ciclésonide soit équivalent au coût moyen pondéré des CSIN.
- Chaque réduction de 1 % du prix de vente garanti d'un vaporisateur nasal de ciclésonide a pour effet de diminuer d'environ 60 000 $ l'impact budgétaire net sur trois ans.
- Le fabricant a soumis à l'INESSS le prix confidentiel qu'il entendrait utiliser aux fins d'une entente d'inscription. Celui-ci serait de [redacted] $ par vaporisateur nasal de ciclésonide, ce qui correspond à une réduction d'environ [redacted] % par rapport au prix de vente garanti. Considérant ce prix confidentiel, le coût de traitement mensuel par le ciclésonide serait [redacted] $ à coût moyen pondéré des CSIN, et des économies de coûts d'environ [redacted] $ pourraient être générées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant son inscription.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Chervinsky P, Kunjibettu S, Miller DL, et coll.** Long-term safety and efficacy of intranasal ciclesonide in adult and adolescent patients with perennial allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;99(1):69-76.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Avamys[MC] (fuorate de fluticasone). Extrait d'avis au ministre. Montréal, Québec : INESSS;2009 https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/avamys-735.html.
- **Meltzer EO, Kunjibettu S, Hall N, et coll.** Efficacy and safety of ciclesonide, 200 microg once daily, for the treatment of perennial allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;98(2):175-81.
- **Ratner PH, Wingertzahn MA, van Bavel JH, et coll.** Efficacy and safety of ciclesonide nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2006;118(5):1142-8.

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).

PDP-LEVETIRACETAM[MC]

Épilepsie

Avis transmis au ministre en novembre 2020

Marque de commerce : pdp-levetiracetam
Dénomination commune : Lévétiracétam
Fabricant : Pendopharm
Forme : Solution orale
Teneur : 100 mg/ml (300 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 la solution orale pdp-levetiracetam[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'épilepsie, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le lévétiracétam est un anticonvulsivant à large spectre d'efficacité. La solution orale pdp-levetiracetam[MC] est indiquée comme traitement adjuvant chez l'adulte épileptique dont les crises ne sont pas contrôlées de manière satisfaisante par les traitements classiques. De plus, il est indiqué en pédiatrie pour :

- le traitement des crises partielles chez les adolescents, enfants et nourrissons atteints d'épilepsie;
- le traitement des crises myocloniques chez les adolescents atteints d'épilepsie myoclonique juvénile;
- le traitement des crises tonico-cloniques généralisées primaires chez les adolescents atteints d'épilepsie idiopathique généralisée.

Le lévétiracétam sous forme de comprimés (Keppra[MC] et versions génériques) est inscrit sur les listes des médicaments, alors que la solution pour perfusion intraveineuse (pdp-levetiracetam[MC]) figure sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Aucune solution orale de lévétiracétam n'est actuellement inscrite sur les listes des médicaments. En l'absence de solution orale, une préparation magistrale de lévétiracétam peut être remboursée. Il s'agit d'une suspension préparée extemporanément à partir des comprimés dans des centres hospitaliers ou des pharmacies communautaires, comme option de traitement pour les patients n'ayant pas la capacité d'avaler les comprimés. D'autres anticonvulsivants sous forme buvable figurent sur les listes des médicaments, notamment la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne 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).

le valproate sodique. Il s'agit de la première évaluation de la solution orale pdp-levetiracetam[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Mise en contexte

La valeur thérapeutique du lévétiracétam sous forme de comprimé et de solution pour perfusion intraveineuse a déjà été reconnue par l'INESSS pour le traitement adjuvant chez les patients épileptiques (INESSS 2004, INESSS 2020).

La solution orale de lévétiracétam a un historique de commercialisation d'environ 20 ans à l'échelle internationale. Dans ce contexte, Santé Canada a autorisé sa commercialisation selon la Ligne directrice – Présentations de drogue fondées sur les données de tierces parties (Source documentaire et expérience de commercialisation). Pour être admissible à une évaluation selon ces lignes directrices, certains éléments doivent être fournis, notamment :

- Des éléments de preuve démontrant que le produit utilisé dans les études citées par les sources documentaires (c'est-à-dire le produit de référence) est représentatif du produit à usage commercial proposé.
- Des données pertinentes et à jour sur l'expérience de commercialisation du même ingrédient médicinal à l'étranger (sur une durée d'au moins 10 ans et dans les mêmes conditions) ou des données établissant que le même ingrédient médicinal est ou a déjà été commercialisé au Canada (et utilisé dans les mêmes conditions).

L'homologation de la solution orale pdp-levetiracetam[MC] par Santé Canada repose notamment sur la bioéquivalence du lévétiracétam en solution orale disponible aux États-Unis et en Europe (Keppra[MC]) avec sa forme en comprimé, ainsi que sur la similitude des propriétés pharmaco-chimiques de la solution orale pdp-levetiracetam[MC] par rapport à la solution orale de lévétiracétam (Keppra[MC]).

Au Québec, le lévétiracétam est inscrit sur les listes des médicaments depuis 2004 pour le traitement adjuvant de l'épilepsie chez les adultes. Il est cependant utilisé depuis de nombreuses années en pédiatrie dans un contexte hors indication. Ainsi, la solution orale pdp-levetiracetam[MC] est la première formulation à avoir l'indication de Santé Canada. Des études cliniques ont donc été soumises à l'INESSS afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du lévétiracétam dans la population pédiatrique. À noter toutefois que depuis 2005, Keppra[MC] (comprimé et solution orale) est indiqué en pédiatrie aux États-Unis et en Europe.

Appréciation des données

Parmi les publications analysées, une étude de bioéquivalence (Coupez 2003) et une analyse comparative des propriétés pharmaco-chimiques non publiée ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, des études portant sur l'efficacité et l'innocuité du lévétiracétam en pédiatrie ont été considérées (Glauser 2006, Pina-Garza 2009 et 2010).

L'étude de Coupez est un essai de phase I, à répartition aléatoire et à devis ouvert, réalisé sur 24 adultes sains ayant pour but d'évaluer la bioéquivalence entre la solution orale de lévétiracétam (Keppra[MC]) non commercialisée au Canada et les comprimés de lévétiracétam (Keppra[MC]). Les résultats montrent qu'un volume de 7,5 ml de solution orale de lévétiracétam à la concentration de 10 % est bioéquivalent à un comprimé de 750 mg. Ainsi, à dose équivalente, le lévétiracétam sous forme de solution orale 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).

considéré comme interchangeable avec le comprimé en raison de la similitude de leurs profils plasmatiques.

Une analyse non publiée indique que la composition et les propriétés pharmaco-chimiques de la solution orale pdp-levetiracetam[MC] sont similaires à celles de la solution orale de lévétiracétam (Keppra[MC]). Par extrapolation, la solution pdp-levetiracetam[MC] est également considérée comme équivalente au comprimé.

Pédiatrie

Les études de Pina-Garza (2009) et de Glauser ont évalué l'efficacité et l'innocuité d'un traitement d'appoint par le lévétiracétam, comparativement à celles d'un placebo, chez des enfants épileptiques âgés d'un mois à 16 ans et présentant des crises partielles résistantes au traitement. Il ressort de ces études que, chez ces enfants, un traitement adjuvant par le lévétiracétam, sous forme de comprimé ou de solution orale, procure une réduction significativement plus importante de la fréquence des crises épileptiques partielles par rapport au placebo. Les résultats de l'étude de prolongation de Pina-Garza (2010), laquelle incluait notamment des patients de l'étude de Pina-Garza (2009), suggèrent que les bénéfices du lévétiracétam pour le traitement des crises partielles se maintiennent à long terme. Globalement, le lévétiracétam a été bien toléré. La plupart des effets indésirables rapportés à long terme sont d'une sévérité faible ou modérée. Les effets indésirables au système nerveux central, les plus fréquents, incluent les convulsions, l'irritabilité et la somnolence.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu la lettre d'un organisme à but non lucratif, le Centre de formulations pédiatriques Goodman du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine.

L'organisme souligne que le lévétiracétam a démontré son efficacité et sa sécurité chez les enfants atteints de différents sous-types d'épilepsie, et que la solution orale est utilisée en pédiatrie depuis plus d'une décennie dans d'autres pays. Compte tenu de la disponibilité d'une solution orale commerciale de lévétiracétam approuvée par Santé Canada pour une utilisation en pédiatrie, le Centre de formulations pédiatriques Goodman estime que l'usage de la préparation magistrale n'est pas justifié. De surcroît, il mentionne que la solution commerciale réduit les risques d'erreur et offre un goût plus acceptable pour les enfants, ce qui pourrait améliorer l'observance thérapeutique.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés proviennent d'une consultation avec des neurologues spécialisés dans le traitement de l'épilepsie.

Le lévétiracétam est un antiépileptique à large spectre. Les cliniciens soulignent qu'ils ont une large expérience de ce médicament et qu'ils l'utilisent fréquemment dans leur pratique clinique, tant pour le traitement des crises focales que pour celui des crises généralisées, en monothérapie ou comme traitement adjuvant chez les enfants et les adultes. L'efficacité et le profil d'innocuité du lévétiracétam sont bien décrits et connus; il est bien toléré et entraîne peu d'interactions médicamenteuses. Son utilisation pour le traitement de différents types de crises épileptiques est d'ailleurs appuyée par un guide de pratique canadien (Epilepsy Implementation Task Force 2015).

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 préparation magistrale de lévétiracétam sous forme de suspension, réalisée à partir des comprimés, est utilisée depuis plusieurs années chez les patients ayant de la difficulté à avaler les comprimés, principalement en pédiatrie. Comparativement à la magistrale, la solution orale pdp-levetiracetam[MC] montre une plus grande stabilité (jusqu'à sept mois à la température de la pièce après l'ouverture du flacon, lorsque conservée dans la bouteille en verre d'origine) et assure une dispersion homogène de l'ingrédient actif dans la solution, ce qui réduit le risque d'erreur de dosage. Les cliniciens mentionnent toutefois que certains patients dont l'épilepsie est bien contrôlée avec la préparation magistrale pourraient être réticents à la modification de leur traitement. Ils soulignent également que la disponibilité d'une solution orale commerciale de lévétiracétam ne modifierait pas leur utilisation du lévétiracétam, ni sa place dans l'arsenal thérapeutique.

Besoin de santé

Dans la pratique actuelle, et principalement pour une clientèle pédiatrique, une préparation magistrale de lévétiracétam sous forme de suspension peut être faite en pharmacie. Cette suspension extemporanée doit être agitée avant usage afin d'assurer une dispersion optimale de l'ingrédient actif, ce qui n'est pas nécessaire avec la solution orale commerciale disponible. En outre, sa durée de stabilité est plus courte que celle de la formulation commerciale. La formulation en solution orale commerciale de lévétiracétam comble ainsi le besoin du patient pour une solution dont la dose est uniforme et la stabilité plus longue.

Considérant la possibilité d'utiliser une préparation magistrale, la solution pdp-levetiracetam[MC] représente une option de traitement additionnelle pour les patients ayant de la difficulté à avaler les comprimés de lévétiracétam et pour ceux requérant un ajustement précis de leur posologie, tels que ceux qui nécessitent de faibles doses.

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

Le prix de vente garanti d'une bouteille de 300 ml de la solution orale pdp-levetiracetam[MC], à la concentration de 100 mg/ml, est de 244,26 $. Ce prix est plus élevé que celui d'une quantité équivalente de lévétiracétam, c'est-à-dire 600 ml à la concentration de 50 mg/ml, sous forme de préparation magistrale (55 $) réalisée à partir des comprimés de 500 mg et de véhicules pour suspension orale.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-conséquences non publiée, afin d'évaluer l'efficience de la solution orale pdp-levetiracetam[MC], comparativement à la préparation magistrale en suspension réalisée à partir des comprimés de lévétiracétam, dans le traitement de l'épilepsie chez les patients pédiatriques et adultes qui ne peuvent pas avaler de comprimés. Les résultats sont présentés sur un horizon temporel d'un an, selon la perspective du système public de soins de santé et de services sociaux. En résumé, l'efficacité et l'innocuité des deux formulations sont présumées similaires. Toutefois, l'uniformité, c'est-à-dire l'étiquetage standard et la meilleure répartition de l'ingrédient actif dans la solution, ainsi que la commodité, c'est-à-dire un volume par dose moindre en raison de sa concentration plus élevée et le fait de ne pas avoir à agiter la bouteille avant l'administration, seraient en faveur de pdp-levetiracetam[MC]. Un coût additionnel annuel de [redacted] $ est attendu comparativement à la préparation magistrale.

L'INESSS adhère au constat d'efficacité et d'innocuité similaires entre la préparation magistrale faite à partir des comprimés de lévétiracétam et la solution orale pdp-levetiracetam[MC]. Toutefois, il estime qu'une analyse de minimisation des coûts serait appropriée. Bien que la préparation magistrale ne soit plus

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'option privilégiée par les pharmaciens pour les patients incapables d'avaler des comprimés, en raison de la disponibilité sur le marché de la solution orale pdp-levetiracetam[MC], celle-ci demeure le comparateur le plus pertinent et le traitement utilisé jusqu'à présent dans les pharmacies.

Une analyse de minimisation des coûts a donc été réalisée par l'INESSS. Celle-ci intègre les coûts d'acquisition des médicaments (comprimés de 500 mg [0,39 $ par comprimé] ou solution orale pdp-levetiracetam[MC]), celui des véhicules pour suspension orale (24,67 $ par 473 ml), la marge bénéficiaire du grossiste (6,5 % des coûts d'acquisition des médicaments), le coût moyen des services professionnels du pharmacien pour l'exécution d'une ordonnance mensuelle (9,28 $) ainsi que le coût de préparation magistrale du pharmacien (tarif M1 de 17,27 $). L'analyse suppose qu'une quantité nécessaire pour 30 jours est remise à chaque service et qu'il n'y a pas de pertes significatives entre les deux formulations.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant pdp-levetiracetam[MC] solution orale à la magistrale en suspension de lévétiracétam (INESSS)

Médicament	Coût mensuel de traitement selon l'âge, le poids corporel et la posologie recommandée[a]			
	Nourrissons de 6 mois et moins (4 à 8 kg)	**Nourrissons et enfants de 6 mois à 6 ans (8 à 20 kg)**	**Enfants et adolescents de 6 à 17 ans (20 à 50 kg)**	**Adultes et adolescents (≥ 50 kg)**
Solution orale pdp-levetiracetam[MC,b]	24 à 97 $	51 à 321 $	113 à 790 $	269 à 790 $
Préparation magistrale de lévétiracétam[c]	30 à 45 $	36 à 94 $	49 à 195 $	83 à 195 $

a Selon la monographie de pdp-levetiracetam[MC] solution orale, la posologie recommandée est de 7 à 21 mg/kg deux fois par jour jusqu'à l'âge de 6 mois, puis de 10 à 30 mg/kg deux fois par jour jusqu'à un maximum de 1 500 mg. Chez les personnes de 50 kg et plus, la posologie recommandée est de 500 à 1 500 mg deux fois par jour.

b Coût de traitement incluant le coût d'acquisition du médicament, la marge bénéficiaire du grossiste et le coût moyen des services professionnels du pharmacien pour l'exécution d'une ordonnance mensuelle.

c Coût de traitement incluant le coût d'acquisition des comprimés de lévétiracétam 500 mg, celui des véhicules pour suspension orale, la marge bénéficiaire du grossiste, le coût moyen des services professionnels du pharmacien pour l'exécution d'une ordonnance mensuelle et le coût de préparation magistrale du pharmacien.

Ainsi, dans la très grande majorité des situations, un traitement par la solution orale pdp-levetiracetam[MC] est plus onéreux que par la préparation magistrale réalisée à partir de comprimés de lévétiracétam, selon des âges, des intervalles de poids corporel et des posologies comparables. Une exception existe, dans le cas où une très faible quantité de magistrale serait préparée pour un nourrisson recevant une faible dose quotidienne; toutefois, la préparation d'une magistrale de faible volume (comprenant 2 500 mg de lévétiracétam ou moins) est jugée peu fréquente.

Selon les statistiques de facturation de la RAMQ sur la période du 1er juillet 2019 au 30 juin 2020, les enfants de 6 ans et moins représentaient environ 50 % de l'ensemble des patients recevant le lévétiracétam sous forme de préparation magistrale. Pour les patients de cette catégorie d'âge, le coût de traitement par la solution orale pdp-levetiracetam[MC] est jusqu'à 3,4 fois plus élevé que celui de la préparation magistrale actuellement utilisée.

Il est à noter que, compte tenu de l'absence de données de stabilité de la solution commerciale pdp-levetiracetam[MC] hors de la bouteille originale, les pharmaciens pourraient remettre la bouteille

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).

complète. Dans ces cas, le nombre de services du pharmacien et, donc, les frais d'exécution d'une ordonnance payés par la RAMQ, seraient plus faibles que ce qui a été calculé dans l'analyse, soit 1 fois tous les 30 jours. Toutefois, après validation, cet élément a un impact faible sur les résultats de l'analyse réalisée.

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)

Bien que les préparations magistrales de lévétiracétam soient réalisées par des professionnels qualifiés et selon des normes relatives à la préparation de produits non stériles en pharmacie, la solution orale pdp-levetiracetam[MC] offre une présentation, une concentration et un étiquetage standards et uniformisés qui pourraient être associés à moins d'erreurs d'administration. D'ailleurs, l'étude observationnelle de Héraut (2019), réalisée par un centre hospitalier pédiatrique québécois, porte sur les difficultés associées aux préparations magistrales à la sortie de l'hôpital. Cette étude rapporte une difficulté d'accès, des erreurs de préparation, des manquements importants sur les étiquettes remises, ainsi qu'un manque d'instructions transmises quant à la nécessité d'agiter le produit avant son utilisation.

La solution orale commerciale prête à l'emploi pourrait libérer du temps au personnel technique et aux pharmaciens en lien avec la préparation magistrale de lévétiracétam dans les pharmacies communautaires et les établissements de santé.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant a soumis une analyse d'impact budgétaire afin d'estimer l'effet de l'inscription de la solution orale pdp-levetiracetam[MC] sur le budget de la RAMQ et des établissements de santé pour les patients atteints d'épilepsie et ne pouvant recevoir le lévétiracétam sous forme de comprimés. Celle-ci a été réalisée à partir des statistiques de facturation des comprimés de lévétiracétam provenant de la base de données *Pharmastat* d'IQVIA[MC], de données épidémiologiques ainsi que de postulats provenant de la documentation scientifique ou appuyés par des experts. Les principales hypothèses retenues par le fabricant et l'INESSS 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			
Nombre annuel de comprimés de lévétiracétam (RAMQ, 2019)	10 679 697		s. o.
Répartition de l'utilisation du lévétiracétam selon l'âge : ▪ 0 à 5 ans ▪ 6 à 17 ans ▪ 18 ans ou plus	[redacted] % [redacted] % [redacted] %		s. o.
Proportion d'utilisation d'une formulation liquide en raison de l'incapacité à avaler des comprimés, selon l'âge : ▪ 0 à 5 ans ▪ 6 à 17 ans ▪ 18 ans ou plus	[redacted] % [redacted] % [redacted] %		s. o.
Dose moyenne pondérée d'un comprimé de lévétiracétam	[redacted] mg		s. o.
Nombre de jours de traitement par la préparation magistrale de lévétiracétam (RAMQ, 2019)	s. o.		49 074
Dose moyenne quotidienne des ordonnances de lévétiracétam servies sous forme de préparation magistrale	s. o.		788 mg
Nombre d'ordonnances standardisées de lévétiracétam en formulation liquide[a] (sur 3 ans) ▪ RAMQ ▪ Établissements de santé[b] ▪ Total	[redacted], [redacted] et [redacted] [redacted], [redacted] et [redacted] [redacted], [redacted] et [redacted]		1 406, 1 585 et 1 763 s. o. 1 406, 1 585 et 1763
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS			
Parts de marché de pdp-levetiracetam[MC] solution orale	[redacted] %		100 %
Provenance de ses parts de marché	Préparation magistrale de lévétiracétam		Préparation magistrale de lévétiracétam
COÛTS DES TRAITEMENTS			
Coût moyen par ordonnance standardisée[a]	RAMQ[c]	Établ.	RAMQ[c]
▪ pdp-levetiracetam[MC] solution orale 100 mg/ml (300 ml)	[redacted] $	[redacted] $	269 $
▪ préparation magistrale de lévétiracétam 50 mg/ml (600 ml)	[redacted] $	[redacted] $	83 $

Établ. : Établissements de santé; s. o. : Sans objet.

a Selon l'hypothèse, aux fins de comparaison, selon laquelle une ordonnance standardisée comprend 30 000 mg de lévétiracétam en formulation liquide pour administration orale.

b Le fabricant a estimé ce nombre à l'aide de diverses hypothèses (non mentionnées dans le présent tableau). L'INESSS estime que l'utilisation dans les établissements de santé est faible en comparaison de son usage potentiel dans les pharmacies communautaires et n'a pas effectué d'analyse dans ce milieu de soins de santé.

c Les estimations incluent les coûts des services professionnels du pharmacien (pour l'exécution de l'ordonnance et pour la préparation magistrale) ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon le fabricant, le remboursement de la solution orale pdp-levetiracetam[MC] engendrait un impact budgétaire net total d'environ [redacted] $ sur le budget de la RAMQ et celui des établissements de santé au cours des trois premières années suivant son inscription.

Dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est jugée adéquate en fonction du niveau d'information disponible dans la base de données *Pharmastat* d'IQVIA[MC] et des publications répertoriées dans la documentation scientifique, utilisées pour appuyer certaines hypothèses. Toutefois, l'INESSS a considéré une approche différente, celle-ci reposant sur les données de facturation de la RAMQ entre

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).

2015 et 2020 pour les personnes recevant le lévétiracétam sous forme de préparation magistrale. De plus, seul l'impact budgétaire sur le budget de la RAMQ a été estimé considérant que les coûts en établissements de santé seraient faibles et que pdp-levetiracetam[MC] solution orale n'est pas associée à un usage particulier dans les hôpitaux, mais plutôt utilisé de manière chronique en milieu ambulatoire. Les hypothèses retenues ayant le plus d'effet sur les résultats sont présentées ci-dessous :

- Nombre d'ordonnances standardisées de lévétiracétam servi en formulation liquide : Dans son analyse, le fabricant a utilisé les données de consommation, soit le volume total de comprimés de lévétiracétam utilisés annuellement, jumelées à des hypothèses soutenues par la documentation scientifique en lien avec l'incapacité des patients à avaler des comprimés selon différentes catégories d'âge. Bien que cette approche ait été jugée adéquate, l'INESSS préfère retenir une méthode plus précise. En effet, à partir des statistiques de facturation de la RAMQ entre 2015 et 2020 pour les services de lévétiracétam sous forme de préparation magistrale, les nombres de jours de traitement combinés à la dose moyenne quotidienne ont permis d'établir les nombres attendus d'ordonnances, selon une standardisation de 30 000 mg par ordonnance (correspondant au contenu d'une bouteille de pdp-levetiracetam[MC] solution orale, retenu aux fins de comparaison). L'utilisation de cette approche réduit de manière importante la taille du marché du lévétiracétam sous forme liquide.
- Parts de marché de pdp-levetiracetam[MC] solution orale : En présence d'une formulation commerciale sur les listes, il est présumé dans l'analyse de l'INESSS que la préparation magistrale de lévétiracétam serait entièrement délaissée. Les parts de marché ont donc été rehaussées à 100 %. Cette modification augmente légèrement l'impact budgétaire.

L'analyse du fabricant et celle de l'INESSS possèdent une limite digne de mention. En effet, la méthode de standardisation d'une quantité de 30 000 mg de lévétiracétam par ordonnance tend à favoriser un plus grand écart de coût entre les deux produits. Ainsi, comparativement à une analyse où il aurait été supposé que de plus petits formats auraient été préparés pour certains patients (par exemple, en raison d'une faible dose quotidienne ou du poids corporel), le coût de la magistrale de lévétiracétam est légèrement sous-estimé étant donné que le volume préparé fait varier le prix. En effet, le tarif associé à la préparation de la magistrale et payé par la RAMQ au pharmacien est fixe et aurait donc eu un poids relatif plus important lorsque de plus petits formats sont préparés. Cependant, cette méthode de standardisation a été retenue à défaut d'avoir pu pondérer les coûts de traitement par la magistrale de lévétiracétam en fonction des volumes nécessaires pour chaque patient (selon leur posologie, poids corporel et âge); elle a comme effet, au final, de légèrement surestimer 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).

Impacts budgétaires de l'inscription de la solution orale de pdp-levetiracetam[MC] sur les listes des médicaments (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	343 446 $	387 079 $	430 711 $	1 161 236 $
Nombre d'ordonnances	1 406	1 585	1 763	4 754
IMPACT NET[b]				
RAMQ	262 338 $	295 667 $	328 995 $	887 000 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[c]			739 095 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[d]			1 428 260 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations sont réalisées en considérant un nombre attendu plus faible d'ordonnances standardisées de lévétiracétam en formulation liquide au cours des trois prochaines années (1 239, 1 324 et 1 398), en effectuant une extrapolation alternative des données de facturation de la RAMQ.
d Les estimations sont réalisées considérant un nombre attendu plus élevé d'ordonnances standardisées de lévétiracétam en formulation liquide au cours des trois prochaines années (1 517, 1 732 et 1 947), en effectuant une extrapolation alternative des données de facturation de la RAMQ et en utilisant la dose moyenne de l'ensemble des patients prenant du lévétiracétam (1 161 mg) aux fins d'estimation de la taille du marché (pour un nombre total d'ordonnances standardisées de lévétiracétam en formulation liquide de 2 235, 2 552 et 2 868).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 0,9 M$ viendraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription de la solution orale de pdp-levetiracetam[MC]. De plus, une incidence budgétaire de faible ampleur viendrait s'ajouter sur le budget des établissements de santé.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

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

- La valeur thérapeutique du lévétiracétam sous forme de comprimés a déjà été reconnue chez l'adulte.
- La solution orale de lévétiracétam, disponible aux États-Unis et en Europe (Keppra[MC]), est bioéquivalente à sa version en comprimés. De plus, la composition et les propriétés pharmaco-chimiques de la solution orale pdp-levetiracetam[MC] sont semblables à celles du lévétiracétam en solution orale disponible aux États-Unis et en Europe (Keppra[MC]).
- L'efficacité du lévétiracétam en pédiatrie est appuyée par différentes études cliniques et son utilisation est recommandée dans plusieurs lignes directrices.
- La solution orale pdp-levetiracetam[MC] présente un profil d'innocuité favorable dans la population pédiatrique, et peu de risques d'interaction médicamenteuse.
- La solution orale pdp-levetiracetam[MC] remplacerait la préparation magistrale de suspension orale de lévétiracétam chez les patients qui ne peuvent pas avaler de comprimés.
- Le recours à la solution orale de lévétiracétam commerciale chez les personnes qui peuvent prendre des comprimés est peu probable. On ne s'attend pas à ce que la solution orale soit utilisée dans d'autres situations.
- Sur la base d'une efficacité et innocuité jugées non différentielles entre la solution orale pdp-levetiracetam[MC] et la préparation magistrale de lévétiracétam ainsi que d'un coût de traitement plus élevé, la solution orale est jugée non efficiente.

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'inscription de pdp-levetiracetam[MC] permettrait l'accès à une solution orale de lévétiracétam fabriquée selon les *Bonnes pratiques de fabrication* de Santé Canada, avec un étiquetage uniforme et standard.
- L'impact budgétaire net de l'inscription de la solution orale pdp-levetiracetam[MC] serait d'environ 0,9 M$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Coupez R, Straetemans R, Sehgal G, et coll.** Levetiracetam: relative bioavailability and bioequivalence of a 10% oral solution (750 mg) and 750-mg tablets. J Clin Pharmacol 2003;43:1370-6.
- **Epilepsy Implementation Task Force.** Provincial guidelines for the management of epilepsy in adults and children. 2015.
- **Glauser TA, Ayala R, Elterman RD, et coll.** Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. Neurology 2006;66:1654-60.
- **Héraut MK, Duong MT, Elchebly C, et coll.** Patient access to compounded drugs in paediatrics after discharge from a tertiary centre. Paediatr Child Health 2019;24(3):193-9.
- **Pina-Garza JE, Nordli Jr DR, Rating D, et coll.** Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. Epilepsia 2009;50(5):1141-9.
- **Pina-Garza JE, Schiemann-Delgado J, Yang H, et coll.** Adjunctive levetiracetam in patients aged 1 month to <4 years with partial-onset seizures: subpopulation analysis of a prospective, open-label extension study of up to 48 weeks. Clin Ther 2010;32(11):1935-50.

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).

TECENTRIQ[MC]

Carcinome hépatocellulaire

Avis transmis au ministre en novembre 2020

Marque de commerce : Tecentriq
Dénomination commune : Atézolizumab
Fabricant : Roche
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 60 mg/ml (20 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 une indication reconnue à Tecentriq[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable ou métastatique, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue

- en association avec le bevacizumab, pour le traitement de première intention du carcinome hépatocellulaire non résécable ou métastatique, chez les personnes :

  - dont la fonction hépatique est préservée, correspondant au stade Child-Pugh A; 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 confirmée par imagerie.

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

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).

aspects prévus par la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'atézolizumab est un anticorps monoclonal qui cible le PD-L1 (ligand du récepteur de mort cellulaire programmé 1) exprimé à la surface des cellules tumorales et des cellules présentatrices d'antigènes. Cet anticorps inhibe l'interaction entre le PD-L1 et les récepteurs PD-1 (récepteur de mort programmé 1), tous deux exprimés à la surface des lymphocytes T infiltrant la tumeur. En inhibant cette liaison, l'atézolizumab permet l'activation des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral et réactive l'immunité antitumorale. Le bevacizumab, anticorps monoclonal humanisé recombinant, inhibe la liaison du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) à ses récepteurs, à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF réduit la vascularisation des tumeurs, ce qui inhibe la croissance tumorale.

L'atézolizumab est indiqué « en association avec le bevacizumab pour le traitement de première intention du carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable ou métastatique chez les adultes qui ont besoin d'un traitement systémique. » Cette association s'administre par voie intraveineuse (IV). Il s'agit de la première évaluation de Tecentriq[MC] par l'INESSS pour cette indication, évaluation ayant commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le CHC est une tumeur maligne des cellules du parenchyme hépatique et il représente plus de 90 % des cancers du foie (Llovet 2016). Plus de 80 % des CHC sont associés à une cirrhose hépatique dont l'étiologie est le plus souvent liée à une hépatite B, une hépatite C, une stéatose hépatique ou à l'abus d'alcool (Llovet). En Amérique du Nord, l'hépatite C et la stéatose hépatique métabolique sont les étiologies les plus fréquentes. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2019, 810 nouveaux cas de cancer du foie ont été diagnostiqués au Québec et que 325 personnes sont décédées des suites de cette maladie. Le CHC est un cancer agressif qui ne provoque généralement des symptômes qu'à un stade avancé de la maladie. Par conséquent, la plupart des cas sont diagnostiqués tardivement et présentent un mauvais pronostic (Block 2010). Le taux de survie à cinq ans n'est que de 19 % (Comité consultatif de la Société canadienne du cancer 2019). Le pronostic du CHC dépend non seulement du stade de la maladie, mais aussi du statut fonctionnel hépatique et de l'état général du patient. Ainsi, plusieurs systèmes de classification du CHC ont été développés. De ceux-ci, le *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) est l'un des plus utilisés. Quant au Child-Pugh, il nous informe sur la sévérité de la cirrhose.

Le CHC de stade avancé non résécable ou métastatique est incurable. Son traitement vise à prolonger la vie tout en préservant une bonne qualité de vie. À ce stade de la maladie, lorsque les patients ne peuvent bénéficier d'une thérapie locorégionale palliative (embolisation, chimioembolisation ou radioembolisation), une thérapie systémique, par le sorafenib (Nexavar[MC]) ou le lenvatinib (Lenvima[MC]), est actuellement le traitement de référence en première intention. L'association atézolizumab/bevacizumab vise à remplacer les traitements actuellement disponibles. Les patients dont la fonction hépatique n'est pas préservée ou ayant un mauvais statut de performance reçoivent les meilleurs soins de soutien.

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
Le pronostic des patients atteints d'un CHC non résécable est sombre. À ce stade de la maladie, les options thérapeutiques sont limitées. Un besoin de santé est présent afin d'avoir des traitements mieux tolérés, qui prolongent la survie et préservent la qualité de vie des patients. L'accès à des traitements ayant des mécanismes d'action différents et pouvant s'administrer par voie orale est souhaitable.

Analyse des données
Parmi les données analysées, l'étude IMbrave150 (Finn 2020) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une comparaison indirecte ajustée par appariement (non publiée) a également été analysée.

L'étude IMbrave150 est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association atézolizumab/bevacizumab à celles du sorafenib chez les patients atteints d'un CHC non résécable ou métastatique. Les 501 adultes inclus devaient notamment avoir une fonction hépatique non altérée (stade *Child-Pugh* A) ainsi qu'un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. Les sujets qui avaient une maladie auto-immune, des varices œsophagiennes ou gastriques à risque de saignement significatif ou ayant saigné dans les six derniers mois étaient exclus.

La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 2:1 et stratifiée selon la région géographique (Asie ou autres régions), le statut de performance selon l'ECOG (0 ou 1), le taux d'alpha-fœtoprotéines (AFP; < 400 ou ≥ 400 ng/ml) et la présence ou non d'une invasion macrovasculaire ou d'une dissémination extrahépatique. L'atézolizumab, à la dose de 1 200 mg, et le bevacizumab, à celle de 15 mg/kg, étaient administrés par voie IV au jour 1 de chaque cycle de 21 jours. Le sorafenib était administré par voie orale à une dose biquotidienne de 400 mg. Les traitements étaient poursuivis jusqu'à la perte du bénéfice clinique ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, seule la dose de sorafenib pouvait être réduite. Le *crossover* était permis lors de la progression.

Les paramètres d'évaluation principaux sont la survie globale et la survie sans progression évaluée par un comité indépendant. Une analyse est prévue pour la survie sans progression alors que deux analyses intermédiaires et une analyse finale sont prévues pour la survie globale. Pour l'analyse finale, les seuils de signification bilatérale concernant la survie globale et la survie sans progression ont respectivement été établis à 0,048 et 0,002. Pour tenir compte de la multiplicité des analyses et contrôler l'inflation du risque d'erreur de type I (alpha), une analyse hiérarchisée était prévue pour les paramètres d'évaluation secondaires clés si la survie sans progression était statistiquement significative, soit la réponse tumorale objective selon les critères RECIST v1.1, puis selon les critères RECIST modifiés (mRECIST). À la fermeture de la base de données du 29 août 2019, les principaux résultats de la première analyse intermédiaire de la survie globale et de l'analyse finale de la survie sans progression, obtenus 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 paramètres d'efficacité de l'étude IMbrave150 (Finn 2020)

Paramètres d'efficacité après un suivi médian de 8,6 mois	Atézolizumab/ bevacizumab (n = 336)	Sorafenib (n = 165)	RRI (IC95 %) valeur p
Survie médiane globale	Non atteinte	13,2 mois	0,58 (0,42 à 0,79) p = 0,0006[a]
Survie médiane sans progression[b,c]	6,8 mois	4,3 mois	0,59 (0,47 à 0,76) p < 0,0001[d]
Réponse tumorale objective selon les critères RECIST v1.1[b,c,e]	27,3 %	11,9 %	p < 0,0001[d]
Réponse tumorale objective selon les critères mRECIST[b,e,f]	33,2 %	13,3 %	p < 0,0001[d]

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés (hazard ratio).

a Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon un seuil de signification bilatérale prédéfini de 0,0033.
b Évalués par un comité indépendant.
c Selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009).
d Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon un seuil de signification bilatérale prédéfini de 0,002.
e Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle.
f Selon les critères d'évaluation modified *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (mRECIST) (Lencicio 2010).

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

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique et d'un bon niveau de preuve. Elle inclut un nombre important de sujets. Il y a peu de pertes au suivi. Les déviations majeures au protocole sont nombreuses, mais ne semblent pas favoriser un groupe au détriment de l'autre. La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments jugés pertinents.
- Le devis ouvert constitue une faiblesse, puisqu'en l'absence d'une évaluation à l'aveugle, un risque de biais de détection ne peut être exclu pour les paramètres subjectifs tels que l'innocuité. Toutefois, un comité indépendant a évalué la réponse, ce qui permet d'uniformiser l'évaluation et d'atténuer le biais de détection.
- Les caractéristiques de base sont bien détaillées. Les patients sont d'un âge médian de 64 à 66 ans, 82,6 % sont des hommes, 40,1 % sont asiatiques, 62,3 % ont un statut de performance selon l'ECOG de 0 et 81,6 % ont un stade C selon le BCLC.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats.
- Selon les experts, la population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie. Toutefois, l'exclusion des patients à risque de saignement fait de la population à l'étude une population sélectionnée ayant un meilleur pronostic que celle traitée par les cliniciens au Québec.
- En pratique clinique, les imageries sont réalisées toutes les 8 à 12 semaines, plutôt qu'aux 6 semaines, ce qui pourrait retarder la détection d'une progression.
- Le sorafenib est un comparateur pertinent puisqu'il est le standard de soins à ce stade de la maladie.
- Parmi les paramètres d'évaluation principaux, la survie globale constitue le paramètre d'importance clinique reconnu et pertinent dans le contexte du traitement du CHC.
- L'évaluation de la réponse a été réalisée selon les critères RECIST et mRECIST, ce qui est adéquat.
- La courte durée médiane du suivi rend l'analyse des traitements subséquents incomplète, puisque peu de patients ont eu le temps de progresser, particulièrement dans le groupe atézolizumab/bevacizumab.

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).

Après un suivi médian de 8,6 mois, les résultats démontrent que l'association atézolizumab/bevacizumab améliore la survie par rapport au sorafenib. De plus, l'association permet de prolonger la survie sans progression de 2,5 mois comparativement au sorafenib. Cette différence est jugée cliniquement importante. Un pourcentage jugé cliniquement important de patients ont obtenu une réponse avec l'association atézolizumab/bevacizumab comparativement au sorafenib lorsqu'évalué selon les critères RECIST v1.1. Une réponse complète est présente chez 5,5 % des patients recevant l'association, comparativement à aucun des patients recevant le sorafenib. L'évaluation de la réponse tumorale objective réalisée par les investigateurs est d'ampleur similaire à celle réalisée par le comité indépendant, ce qui est rassurant. Par ailleurs, les résultats selon mRECIST sont cohérents avec ceux de RECIST v1.1. Une réponse complète est observée chez 10,2 % et 1,9 % des patients recevant l'association et le sorafenib, respectivement.

Des traitements subséquents ont été administrés chez 20,5 % des patients du groupe atézolizumab/bevacizumab et 44,2 % des patients du groupe sorafenib. Chez les patients ayant reçu un traitement subséquent, 18,8 % des patients du groupe atézolizumab/bevacizumab et 26,1 % des patients du groupe sorafenib ont reçu un inhibiteur de tyrosine kinase. Dans le groupe sorafenib, 18,8 % ont aussi reçu une immunothérapie, comparativement à 1,2 % dans le groupe atézolizumab/bevacizumab.

Pour une durée médiane du traitement de 7,4 mois concernant l'atézolizumab, de 6,9 mois pour le bevacizumab et de 2,8 mois pour le sorafenib, un peu plus de la moitié des patients ont rapporté des effets indésirables de grade 3 ou plus avec le traitement d'association et le sorafenib (61,1 % contre 60,8 %). Les principaux effets indésirables de tous grades liés au traitement pour l'association, comparativement au sorafenib, sont l'hypertension (23,7 % contre 19,9 %), la protéinurie (18,8 % contre 4,5 %), la fatigue (15,2 % contre 15,4 %), la diarrhée (10,3 % contre 42,9 %), la perte d'appétit (10,0 % contre 19,9 %), les rashs (8,8 % contre 16,7 %) et le syndrome palmoplantaire (0,6 % contre 48,1 %). Le pourcentage de patients dont la dose a été diminuée ou le traitement temporairement suspendu en raison d'effets indésirables est de 49,5 % avec l'association atézolizumab/bevacizumab et 60,9 % avec le sorafenib, alors que 15,5 % et 10,3 % des patients, respectivement, ont dû cesser leur traitement en raison d'effets indésirables. Dans le groupe atézolizumab/bevacizumab, six décès sont liés au traitement, contre un dans le groupe sorafenib. Le profil d'innocuité est différent, mais la fréquence et la gravité des effets indésirables semblent comparables entre les deux traitements à l'étude.

Des données de qualité de vie ont été colligées au sein de l'étude IMbrave150. Elles sont issues des questionnaires *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items* (EORTC QLQ-30) et *Supplementary hepatocellular carcinoma Module 18 items* (HCC-18), qui sont des outils reconnus et validés. Les questionnaires étaient remplis toutes les trois semaines. Le taux de réponse aux questionnaires est supérieur à 93 % la première année. Les résultats montrent que le temps médian avant la détérioration de la qualité de vie est plus long avec l'association atézolizumab/bevacizumab qu'avec le sorafenib (11,2 mois contre 3,6 mois). Quoique la qualité de vie soit un paramètre d'évaluation subjectif dont les résultats peuvent être influencés par le devis ouvert de l'étude, le traitement d'association ne semble pas causer de détérioration de ce paramètre.

<u>Comparaison indirecte</u>

À la demande de l'INESSS, le fabricant a soumis une comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC), permettant de comparer l'association atézolizumab/bevacizumab au lenvatinib. Le fabricant a

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).

soumis une méta-analyse en réseau qui n'a pas été retenue, puisque la MAIC répondait de façon plus appropriée aux enjeux.

Cette comparaison est basée sur les études IMbrave150 (Finn) et REFLECT (Kudo 2018), deux essais de phase III à répartition aléatoire réalisés en devis ouvert. L'étude REFLECT compare le sorafenib au lenvatinib, ce qui permet d'ancrer la comparaison par l'intermédiaire du sorafenib. En raison de la répartition aléatoire 2:1, l'étude IMbrave150 contient un nombre moindre de patients ayant reçu du sorafenib. Les variables d'appariement sont l'âge, le sexe, l'ECOG (0 contre 1), le score Child-Pugh (A contre autres), le stade BCLC (C contre autres), la région géographique (Asie-Pacifique contre les autres régions), l'invasion macrovasculaire ou extrahépatique (présence contre absence) et l'étiologie (virale contre non virale). Après appariement, un faible pourcentage de la population de l'étude IMbrave150 a été exclu (▇). Bien que pertinent, l'appariement pour l'AFP n'a pu être réalisé en raison de la stratification de l'étude REFLECT, soit < 200 ou ≥ 200 ng/ml. Les paramètres d'évaluation sont la survie globale et la survie sans progression.

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

- La méthodologie de cette MAIC est jugée adéquate. Les variables d'appariement utilisées sont pertinentes pour le traitement du CHC non résécable, car elles affectent le pronostic. Cependant, les biais de détection ou de performance ne peuvent être exclus, puisque les études sont réalisées en devis ouvert.
- La durée médiane de suivi dans l'étude IMbrave150 est nettement inférieure à celle de l'étude REFLECT, soit 8,6 mois comparativement à 27,7 mois.
- Les caractéristiques des patients sont bien détaillées et suffisamment similaires pour permettre l'appariement. Cependant, l'étude REFLECT inclut plus de patients d'origine asiatique et exclut les patients ayant 50 % ou plus d'atteinte du foie, une invasion du conduit biliaire ou une invasion de la veine porte. L'étude IMbrave150, quant à elle, exclut les patients à haut risque de saignement.

Selon la MAIC, l'association atézolizumab/bevacizumab est supérieure au lenvatinib pour la survie globale, alors qu'il n'y a pas de différence sur la survie sans progression. De plus, l'association atézolizumab/bevacizumab est supérieure au sorafenib pour la survie globale et la survie sans progression. L'ampleur des rapports des risques instantanés (RRI) et des intervalles de confiance du sorafenib dans la MAIC concorde avec ceux observés dans l'étude IMbrave150, ce qui rassure sur la robustesse des données présentées. Les conclusions de la MAIC sont concordantes avec la pratique clinique. Aucune comparaison n'a été réalisée pour l'innocuité, ce qui est déploré.

Perspective du patient

Pendant l'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre du Réseau canadien des survivants du cancer.

Cet organisme rapporte les résultats d'un sondage (n = 15) réalisé auprès de patients et de soignants. Un seul patient, originaire du Québec, avait été traité par l'association atézolizumab/bevacizumab dans le cadre d'une étude clinique. Ce patient rapporte un meilleur contrôle de la maladie et des effets indésirables plus faciles à tolérer que ceux ressentis avec les traitements antérieurs. Les effets indésirables éprouvés avec l'association atézolizumab/bevacizumab étaient la diarrhée, une diminution de l'appétit et une faiblesse physique. Les patients atteints d'un CHC veulent avoir accès à des traitements qui peuvent améliorer la qualité de vie et qui causent moins d'effets indésirables.

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 du clinicien
Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu la lettre d'un clinicien. Les éléments mentionnés proviennent de cette lettre et des cliniciens consultés par l'INESSS.

Actuellement, les traitements de première intention du CHC non résécable ou métastatique sont le lenvatinib et le sorafenib, puisqu'ils ont un taux de survie similaire, selon l'étude REFLECT. Cependant, certains cliniciens préfèrent le lenvatinib au sorafenib, car la survie sans progression était plus longue et le taux de réponse tumorale objective plus élevé dans l'étude REFLECT. De plus, le lenvatinib a un profil d'innocuité favorable, lorsque comparé au sorafenib. D'autres cliniciens préfèrent le sorafenib en raison de leur longue expérience clinique de cette molécule, ainsi que le remboursement d'agents de deuxième intention après un échec au sorafenib.

Les résultats de l'étude IMbrave150 démontrent un gain de survie avec l'association atézolizumab/bevacizumab comparativement au sorafenib. De plus, elle semble préserver la qualité de vie des patients. Pour les cliniciens, cette association sera le traitement de choix en première intention, sauf pour les patients ayant des varices œsophagiennes ou gastriques à haut risque de saignement, puisqu'ils devraient continuer de recevoir du sorafenib ou du lenvatinib. Les cliniciens considèrent qu'un biosimilaire du bevacizumab peut être utilisé sans altérer l'efficacité ou l'innocuité de l'association, bien que ce soit la version novatrice qui a été utilisée dans l'étude principale. En présence d'un Child-Pugh B, d'un ECOG 2 ou de la prise d'immunosuppresseurs, le sorafenib demeure l'option à privilégier.

Environ 30 à 50 % des patients seront en mesure de recevoir un traitement de deuxième intention en raison de leur état de santé général; les autres se verront seulement offrir les meilleurs soins de soutien. Pour ces patients, le choix des traitements subséquents à la suite d'une progression sous atézolizumab/bevacizumab constitue toutefois une préoccupation majeure pour les cliniciens, en raison du peu de données disponibles.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'atézolizumab, en association avec le bevacizumab, est démontrée pour le traitement de première intention du carcinome hépatocellulaire non résécable ou métastatique.

Motifs de la position unanime

- L'association atézolizumab/bevacizumab permet de prolonger la survie globale comparativement au sorafenib, le standard de soins en première intention au Québec.
- Un gain de 2,5 mois de survie sans progression est observé avec l'association atézolizumab/bevacizumab comparativement au sorafenib.
- Le taux de réponse tumorale objective est statistiquement plus élevé avec l'association atézolizumab/bevacizumab lorsqu'évaluée par un comité indépendant selon les critères RECIST v1.1 ou mRECIST.
- Les principaux effets indésirables du sorafenib sont la diarrhée et le syndrome palmoplantaire, ceux de l'association atézolizumab/bevacizumab sont l'hypertension et la protéinurie. Le risque de saignement majeur est plus important avec l'association. Les effets

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).

indésirables de l'atézolizumab ou du bevacizumab sont similaires à ceux observés lorsqu'utilisés pour le traitement d'autres types de cancer.
- Le devis ouvert influence l'évaluation des paramètres subjectifs, dont la qualité de vie. Dans l'étude IMbrave150, l'association atézolizumab/bevacizumab ne semble pas détériorer la qualité de vie des patients.
- Selon la comparaison indirecte ajustée par appariement, le traitement d'association semble engendrer une survie supérieure à celle du lenvatinib, autre traitement utilisé à ce stade de la maladie.
- L'association atézolizumab/bevacizumab représenterait l'option de traitement à privilégier en première intention et viendrait combler un besoin de santé à ce stade de la maladie.

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

Le prix soumis d'une fiole contenant 1 200 mg d'atézolizumab est de 6 453 $ et le prix d'une fiole contenant 100 et 400 mg de l'une des formulations de bevacizumab est respectivement de 386 et 1 544 $. Le coût de chaque cycle de 21 jours de traitement, à la dose recommandée de 1 200 mg d'atézolizumab et 15 mg/kg de bevacizumab au jour 1, est de 11 084 $. Ce coût est supérieur à celui du sorafenib (3 864 $) et du lenvatinib (2 052 $) pour une période de 21 jours. L'ensemble de ces coûts sont calculés pour une personne d'un poids de 76 kg et les pertes en médicament sont considérées selon leur durée de stabilité.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'association atézolizumab/bevacizumab, comparativement au sorafenib et au lenvatinib, pour le traitement de première intention des patients atteints d'un CHC non résécable ou métastatique. Cette analyse :
- se base sur un modèle de survie partitionnée à trois états de santé, soit la survie sans progression, la survie après la progression et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie notamment sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude IMbrave150 ainsi qu'une méta-analyse en réseau non publiée soumise par le fabricant;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *EuroQol Groupe 5-dimensional 5-level* (EQ-5D-5L) et tirées de l'étude IMbrave150;
- est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, les coûts associés au suivi médical ainsi que ceux associés aux soins de fin de vie. À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects en perte de productivité.

Selon le fabricant, le RCUI de l'association atézolizumab/bevacizumab, lorsque comparé au sorafenib et au lenvatinib, est estimé à [redacted] et [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné), respectivement. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de [redacted] à [redacted] $/QALY gagné comparativement au sorafenib et de [redacted] à [redacted] $/QALY gagné comparativement au lenvatinib.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Compte tenu du fait que le marché actuel est principalement détenu par le sorafenib (> 80 %), la comparaison avec le lenvatinib est considérée comme de moindre importance. Par ailleurs, il a relevé des éléments

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).

susceptibles d'affecter l'estimation des RCUI des deux comparaisons effectuées et a apporté notamment les modifications suivantes :

- Prix du bevacizumab : Dans l'analyse du fabricant, celui d'Avastin[MC] est retenu dans le calcul du coût de traitement de l'association avec l'atézolizumab. L'INESSS considère qu'un biosimilaire de bevacizumab sera plutôt utilisé par les établissements de santé, en association avec l'atézolizumab. Par conséquent, leur coût est considéré dans le calcul du coût de traitement de l'association atézolizumab/bevacizumab.
- Efficacité du lenvatinib : La modélisation de son efficacité relative à l'association atézolizumab/bevacizumab repose sur les données cliniques d'une méta-analyse en réseau non publiée soumise par ce dernier. L'analyse de l'INESSS retient quant à elle pour intrants les données de la MAIC précitée. Au regard de cette analyse, aucun gain de survie sans progression n'est accordé à l'association par rapport au lenvatinib.
- Gain moyen de survie globale : Bien que mathématiquement plausible, la distribution paramétrique choisie par le fabricant pour extrapoler les bénéfices cliniques au-delà de la période d'observation de l'étude IMbrave150 semble optimiste, selon les experts consultés. Suivant cette distribution, des gains moyens en survie globale de l'ordre de 20 et 13 mois sont observés par rapport au sorafenib et au lenvatinib, respectivement. L'INESSS a retenu une différente distribution, tout aussi adéquate sur le plan mathématique, mais cliniquement plus plausible, avec laquelle des gains moyens en survie globale de 16 et 11 mois en comparaison du sorafenib et du lenvatinib, respectivement, sont générés par le modèle. Précisons que l'utilisation des intrants découlant de la MAIC au sein de l'analyse génère un gain moyen de survie global au lenvatinib par rapport au sorafenib, ce qui constitue une limite de l'analyse. Or, l'INESSS retient les conclusions de l'étude REFLECT (Kudo) dans laquelle le lenvatinib est non inférieur au sorafenib quant à la survie globale. Cela fait que le RCUI de l'association par rapport au lenvatinib serait vraisemblablement surestimé.
- Durée de traitement : Dans le scénario de référence du fabricant, il est considéré que les patients sont traités jusqu'à la perte du bénéfice clinique ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Il repose sur les données de temps en traitement (*time-to-treatment discountinuation*) tirées de l'étude IMbrave150. Selon l'INESS, cette approche est adéquate; toutefois en analyse de sensibilité, il explore la possibilité que les patients soient plutôt traités jusqu'à la progression de leur maladie selon les critères RECIST 1.1.
- Traitements subséquents : Le fabricant estime que les patients recevant un traitement subséquent recevront du régorafenib. Selon l'INESSS, les patients qui progressent avec l'association atézolizumab/bevacizumab recevront le sorafenib, conformément à ce qui est observé dans l'étude IMbrave150, aux guides de pratique clinique ainsi qu'aux indications de paiement actuelles. Pour ce qui est des patients qui progressent avec le sorafenib ou le lenvatinib, il est considéré dans le modèle qu'ils recevraient le régorafenib. Cela constitue une limite puisque le régorafenib n'est remboursé que pour les patients ayant déjà reçu et toléré le sorafenib. Ainsi, les patients qui progressent avec le lenvatinib recevraient les meilleurs soins de soutien. Cela fait que le RCUI de l'association par rapport au lenvatinib serait vraisemblablement surestimé. Par ailleurs, selon les experts consultés, une attention particulière devrait être portée à la proportion de patients recevant une deuxième intention de traitement à la suite d'une progression durant le traitement par l'association atézolizumab/bevacizumab, observée dans l'étude IMbrave150. La courte durée de suivi ne permettrait pas de brosser un portrait représentatif de la proportion de patients qui recevraient un traitement de deuxième intention. Ainsi, une proportion de 30 à 40 %, similaire à ce

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).

qui est observé dans le groupe sorafenib de l'étude IMbrave150 et rejoignant l'avis des experts consultés, a été retenue dans l'analyse de l'INESSS.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'association atézolizumab/bevacizumab au sorafenib pour le traitement du carcinome hépatocellulaire non résécable ou métastatique

Perspective sociétale	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIOS DU FABRICANT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a]				
1. Prix du bevacizumab	1,66	1,23	210 296	170 849
2. Gain moyen de survie globale	1,32	0,98	229 663	234 056
3. Durée de traitement	1,66	1,23	270 429	219 702
4. Traitements subséquents	1,66	1,23	242 573	197 071
SCÉNARIO DE BASE[b]				
1+2+4	1,32	0,98	220 990	225 217
BORNE INFÉRIEURE				
1+4	1,66	1,23	222 107	180 444
BORNE SUPÉRIEURE				
2+3+4	1,22	0,91	278 092	305 357
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de 0 % que le RCUI soit ≤ 100 000 $/QALY gagné.			

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; 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 par l'INESSS aux scénarios de base du fabricant.

b La perspective de l'analyse a un impact marginal sur les résultats : le RCUI, selon la perspective du MSSS, est de 215 431 $/QALY gagné par rapport au sorafenib.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI le plus vraisemblable par rapport au sorafenib est de 225 217 $/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité effectuées, il varierait de 180 444 à 305 357 $/QALY gagné.

En ce qui concerne la comparaison avec le lenvatinib, en effectuant des modifications comparables à celles précitées, le RCUI le plus vraisemblable serait plutôt d'au plus 367 473 $/QALY gagné et varierait d'au plus 321 861 à 490 463 $/QALY gagné. Il est important de rappeler que ces ratios seraient vraisemblablement surestimés en raison de limites inhérentes à l'analyse.

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'association atézolizumab/bevacizumab s'administre par voie intraveineuse, contrairement au sorafenib ou au lenvatinib, qui s'administre par voie orale. Les patients doivent donc se déplacer toutes les trois semaines pour recevoir leur traitement en milieu hospitalier, ce qui impacte aussi leurs proches aidants. En raison de la différence de voie d'administration, des répercussions sont aussi à prévoir sur les ressources humaines, matérielles et organisationnelles.

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 d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'atézolizumab en association avec le bevacizumab pour le traitement de première intention des adultes atteints d'un CHC non résécable ou métastatique. 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		
Patients atteints d'un cancer du foie au Québec	[redacted]	s. o.
Proportion des cancers du foie correspondant à un CHC	[redacted] %	s. o.
Proportion de CHC de stade 0/A ou B, selon la classification BCLC, présentant une progression de la maladie et admissibles à un traitement à action générale	[redacted] %	s. o.
Proportion de CHC de stade C ou inconnu du BCLC et proportion admissible au traitement systémique	[redacted] %/[redacted] %	s. o.
Proportion de patients admissibles au traitement systémique et recevant un traitement	[redacted] %	s. o.
Nombre de patients traités en première intention de traitement du CHC non résécable ou métastatique (sur 3 ans)[a]	s. o.	113, 114 et 115
Taux de couverture du régime public d'assurance-médicaments	s. o.	63,4 %
Nombre de patients admissibles au traitement en établissements de santé (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	178, 180 et 181
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Distribution des parts de marché statu quo (sur 3 ans) Sorafenib Lenvatinib	 [redacted], [redacted] et [redacted] % [redacted], [redacted] et [redacted] %	 60, 50 et 40 % 40, 50 et 60 %
Parts de marché d'atézolizumab/bevacizumab médicament (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	80, 85 et 90 %
Provenance de ses parts de marché	Sorafenib et lenvatinib ([redacted])	Sorafenib et lenvatinib (proportionnellement)
Intégration des patients dans l'analyse	Intégration instantanée en début d'année	Intégration graduelle au cours de l'année
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Traitements subséquents	Non considérés	Considérés
Coût moyen de traitement[b] Atézolizumab/bevacizumab Sorafenib Lenvatinib	 [redacted] $ [redacted] $ [redacted] $	 213 260 $ 35 411 $ 27 646 $

BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer; CHC : Carcinome hépatocellulaire; s. o. : Sans objet.

a Ces valeurs sont dérivées de tendances obtenues d'après les statistiques de facturation de la RAMQ du sorafenib et du lenvatinib.

b Les estimations incluent le coût d'acquisition du médicament, celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de [redacted] patients, un impact budgétaire net sur 3 ans de [redacted] $ est estimé sur le budget des établissements de santé.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois apporté des modifications à un ensemble de valeurs. Celles présentées ont le plus d'effet sur 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).

- Nombre de patients traités en première intention de traitement du CHC non résécable ou métastatique : Afin de déterminer le nombre de patients admissibles au traitement, le fabricant adopte une approche reposant sur plusieurs hypothèses épidémiologiques. L'INESSS estime plutôt le nombre de patients admissibles à partir des statistiques de facturations de la RAMQ concernant le sorafenib et le lenvatinib, récemment inscrits sur les listes. Avant leur inscription, ils étaient administrés comme traitement de première intention d'un CHC dans le cadre de la mesure du patient d'exception, ce qui représente la majeure partie des données de facturation disponibles. Considérant le faible recul des données de facturation depuis leur inscription, la tendance observée à partir des données de la mesure du patient d'exception a été retenue en scénario de base. Toutefois, les récentes données de facturation suggèrent un nombre de patients traités plus faible et en décroissance. Cette tendance est explorée en analyse de sensibilité. Cette modification réduit le nombre de patients admissibles au traitement.
- Parts de marché : Selon l'analyse du fabricant, l'association atézolizumab/bevacizumab s'approprierait jusqu'à [redacted] % du marché actuellement détenu par le sorafenib et le lenvatinib, au terme des trois années de l'analyse. Selon le positionnement retenu dans l'analyse de l'INESSS et en concordance avec les guides de pratique clinique récemment publiés, l'association s'imposerait comme première intention de traitement en reléguant le sorafenib et le lenvatinib en deuxième intention de traitement. Il est toutefois considéré que certains patients, notamment ceux à qui l'immunothérapie est contre-indiquée, recevraient le sorafenib ou le lenvatinib comme première intention de traitement. Ainsi, une prise de part de marché plus élevée sur trois ans est retenue dans l'analyse de l'INESSS.
- Traitements subséquents : L'analyse réalisée par le fabricant ne considère que la première intention de traitement. L'INESSS estime que le sorafenib serait administré comme traitement subséquent à l'association atézolizumab/bevacizumab, en raison des indications de paiement actuelles. Cette modification augmente l'impact budgétaire net.
- Coût moyen de traitement : Le fabricant l'estime à partir des durées médianes de traitement observées au sein des études IMbrave150 (Finn) et REFLECT (Kudo) pour chacun des comparateurs. L'INESSS l'évalue plutôt à l'aide de la durée moyenne sur 3 ans du temps en traitement, provenant de son analyse pharmacoéconomique. Ces modifications augmentent l'impact budgétaire net.

Une limite importante à l'analyse a de plus été relevée. Le sorafenib est actuellement remboursé pour les patients avec un statut de performance de 0 à 2 selon l'ECOG. Compte tenu du fait que ses statistiques de facturation sont utilisées pour approximer le nombre de patients avec un ECOG 0 ou 1 admissibles à l'association atézolizumab/bevacizumab, ce nombre serait vraisemblablement surestimé. De fait, l'impact budgétaire serait également surestimé, mais d'une ampleur inconnue.

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'ajout d'une indication reconnue à l'atézolizumab, en association au bevacizumab, sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du carcinome hépatocellulaire non résécable ou métastatique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	10 948 106 $	23 255 870 $	30 633 183 $	64 837 159 $
Nombre de personnes	143	240	298	459[a]
IMPACT NET				
Établissements	10 948 106 $	23 255 870 $	30 633 183 $	64 837 159 $
RAMQ[b]	-1 132 598 $	-1 981 775 $	-2 141 872 $	-5 256 245 $
Total	9 815 508 $	21 274 095 $	28 491 311 $	59 580 914 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[c]			29 625 189 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[d]			71 147 058 $

a Le total est fondé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations sont réalisées dans l'hypothèse d'un nombre réduit de patients admissibles à l'association atézolizumab/bevacizumab, sur la base des statistiques de facturation de la RAMQ concernant le sorafenib et le lenvatinib remboursés en médicament d'exception (100, 85 et 73 sur 3 ans).
d Les estimations sont réalisées dans l'hypothèse d'une prise de parts de marché plus élevée de l'association atézolizumab/bevacizumab (100, 100 et 100 % sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 64,8 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé, alors que des économies de 5,3 M$ seraient observées sur celui de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue à l'atézolizumab. Globalement, l'impact budgétaire net sur le système de santé serait d'environ 60 M$ sur trois ans. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 459 patients seraient traités au cours de ces années.

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

L'ajout d'une indication reconnue à l'atézolizumab, en association avec le bevacizumab, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à près de 20 M$ pour le traitement de 227 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouveaux médicaments sur la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, 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'ajout d'une indication reconnue à l'atézolizumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 19 860 304 $

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire non résécable ou métastatique	87 593 $ en coût additionnel moyen par patient	227 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 $/heure	239 281 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 $/place	266 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 $/lit	265 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 $/jour	82 408 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 à l'atézolizumab sur la *Liste des médicaments – Établissements*, en association avec le bevacizumab, pour le traitement de première intention du carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable ou métastatique, 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

- L'association atézolizumab/bevacizumab est supérieure au sorafenib quant à la survie globale, la survie sans progression et la réponse tumorale objective.
- Bien que de nature différente, la fréquence et la gravité des effets indésirables de l'association atézolizumab/bevacizumab sont comparables à celles du sorafenib.
- Le traitement par l'association semble préserver la qualité de vie des patients.
- L'association atézolizumab/bevacizumab semble représenter l'option de traitement à privilégier pour le traitement de première intention du CHC non résécable ou métastatique et viendrait ainsi combler un besoin de santé.
- Le coût de traitement de l'atézolizumab/bevacizumab est élevé (plus de 200 000 $) par rapport aux options de traitement actuellement remboursées (environ 30 000 $). Son ratio coût-utilité incrémental par rapport au sorafenib est de 225 217 $/QALY gagné, et de 367 473 $/QALY gagné lorsque comparé au lenvatinib, ce qui en fait une stratégie inefficiente.
- L'impact budgétaire net de l'ajout d'une indication reconnue à l'atézolizumab, en association avec le bevacizumab, est d'environ 60 M$ au total sur trois 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).

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'atézolizumab, en association avec le bevacizumab, pour le traitement de première intention du CHC non résécable ou métastatique constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication reconnue favorisant un usage approprié et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

À partir des présentes analyses économiques, chaque réduction de 1 % du prix de l'atézolizumab diminue le RCUI de 1 514 $/QALY gagné en comparaison du sorafenib, et de 2 673 $/QALY gagné en comparaison du lenvatinib. L'impact budgétaire net sur trois ans diminue quant à lui de 385 240 $.

Bevacizumab

En cohérence avec la recommandation d'ajouter une indication reconnue à l'atézolizumab, en association avec le bevacizumab, pour le traitement de première intention du CHC non résécable, une indication reconnue devrait être ajoutée au bevacizumab sur la *Liste des médicaments – Établissements*. L'indication reconnue proposée est la suivante :

- pour le traitement de première intention des personnes atteintes d'un carcinome hépatocellulaire non résécable ou métastatique, selon l'indication reconnue pour l'atézolizumab.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Block T, Mehta AS, London WT, et coll.** Hepatocellular carcinoma of the liver. Cancer Biomark 2010;9(1-6):375-83.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer** : Statistiques canadiennes sur le cancer, 2019. In.: Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2019.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-47.
- **Finn RS, Qin S, Ikeda M, et coll.** Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2020;382(20):1894-1905.
- **Kudo M, Finn RS, Qin S, et coll.** Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2018;391(10126):1163-73.
- **Lencioni R, Llovet JM**. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis 2010;30(1):52-60.
- **Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et coll.** Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008;359(4):378-90.

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).

RECOMMANDATIONS RELATIVES AUX DEMANDES POUR DES PANSEMENTS APPARTENANT À UNE CLASSE DÉJÀ INSCRITE ET AUX DEMANDES D'AJOUT DE FORMATS POUR DES PANSEMENTS DÉJÀ INSCRITS

	Nom commercial	Fabricant	Recommandation
1	Biatain[MC] Silicone Ag (10 cm x 20 cm – 85,25 cm^2)	Coloplast	Inscription – Avec conditions Médicament d'exception
2	Biatain[MC] Silicone Ag (10 cm x 30 cm – 140,25 cm^2)	Coloplast	Inscription – Avec conditions Médicament d'exception
3	Biatain[MC] Silicone Ag (15 cm x 19 cm – 152,6 cm^2)	Coloplast	Inscription – Avec conditions Médicament d'exception
4	Biatain[MC] Silicone Ag (25 cm x 25 cm – 292,4 cm^2)	Coloplast	Inscription – Avec conditions Médicament d'exception

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).

RECOMMANDATION CONCERNANT LE « PROGRAMME DE GRATUITÉ DES MÉDICAMENTS POUR LE TRAITEMENT DES INFECTIONS TRANSMISSIBLES SEXUELLEMENT ET PAR LE SANG »

Dans la continuité des travaux effectués par l'INESSS dans le domaine des infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS), un nouveau guide d'usage optimal (GUO) portant sur la prise en charge des infections confirmées à *Mycoplasma genitalium* est en cours d'élaboration. En effet, en présence de résultats d'analyse négatifs pour les pathogènes sexuellement transmissibles les plus fréquents (*Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*) et de symptômes qui persistent, il importe de considérer la possibilité de la présence d'autres agents pathogènes émergents et de plus en plus prévalents, tels que *Mycoplasma genitalium*.

Selon les lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement (LDC-ITS), en cas d'infection présumée ou confirmée à *Mycoplasma genitalium* non traitée par l'azithromycine antérieurement, le traitement recommandé consiste en un schéma multidoses d'azithromycine (sur 5 jours) [Agence de la santé publique du Canada, 2020]. En cas de résistance suspectée ou confirmée aux macrolides ou lorsqu'il y a eu usage d'azithromycine antérieurement, c'est l'usage de la moxifloxacine (400 mg PO DIE pendant 7 jours) qui est recommandé dans les LDC-ITS [Agence de la santé publique du Canada, 2020]. L'usage de la moxifloxacine y est également recommandé pour le traitement des infections compliquées telles que l'atteinte inflammatoire pelvienne ou l'épididymite/orchi-épididymite lorsque la présence de *Mycoplasma Genitalium* est suspectée ou confirmée (pendant 14 jours, en plus du traitement standard pour l'infection compliquée) [Agence de la santé publique du Canada, 2020]. De plus, une revue systématique effectuée récemment par l'INESSS a permis de montrer l'efficacité élevée de la moxifloxacine dans le traitement des infections à *Mycoplasma genitalium* [INESSS, 2021a] et l'usage de cet antibiotique sera ainsi recommandé dans le nouveau GUO de l'INESSS sur les infections confirmées à *Mycoplasma Genitalium* [INESSS, 2021b]. Étant donné que *Mycoplasma Genitalium* présente un taux élevé de résistance aux macrolides et une résistance émergente aux fluoroquinolones dans plusieurs régions du monde (taux de résistance à ces antibiotiques inconnus au Québec pour le moment) [Institut national de santé publique et Association des médecins microbiologistes-infectiologues du Québec, 2018], que c'est une bactérie pathogène émergente et prévalente (à l'échelle internationale, la prévalence pourrait atteindre 38 % chez les personnes présentant un risque élevé d'ITSS [Agence de la santé publique du Canada, 2020]), et que la moxifloxacine est un antibiotique dont l'efficacité a été prouvée pour le traitement des infections à *Mycoplasma genitalium*, l'usage de la moxifloxacine pour cette indication devrait devenir de plus en plus fréquent au Québec.

Par conséquent, l'INESSS recommande l'ajout de la moxifloxacine (chlorhydrate de) sur la liste des médicaments couverts par le « Programme de gratuité des médicaments pour le traitement des infections transmissibles sexuellement et par le sang » de la Régie de l'assurance maladie du Québec (*RAMQ)*. Il convient de noter que plusieurs versions génériques de ce médicament, sous sa forme orale, sont déjà inscrites dans la section régulière de la *Liste des médicaments* du régime général d'assurance médicament. De plus, l'INESSS recommande que l'indication « infection à *Mycoplasma genitalium* » soit ajoutée à la liste des infections visées par le programme.

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).

Fabricants	Dénomination commune, Marque de commerce, Forme	Teneur
Angita, Apotex, Aurobindo, Bayer, Biomed, Jamp, Marcan, Mantra Ph., Pro Doc, Riva, Sandoz, Teva Can	Moxifloxacine (chlorhydrate de) Toutes marques de commerce correspondantes Comprimé	400 mg

Impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire visant le remboursement de la moxifloxacine (chlorhydrate de) par le « Programme de gratuité des médicaments pour le traitement des infections transmissibles sexuellement et par le sang » est effectuée par l'INESSS. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des statistiques de facturation de la RAMQ et des écrits scientifiques. Le nombre présumé de patients qui recevront une ordonnance de moxifloxacine est estimé en se basant :

- sur une projection du nombre de personnes ayant reçu une ordonnance d'azithromycine remboursée pour le traitement d'une ITSS depuis 2014 par la RAMQ dans le cadre du programme de gratuité;
- sur l'hypothèse selon laquelle environ 4 % des patients atteints d'ITSS sont positifs au *Mycoplasma genitalium* [Gesink, 2016; Agence de la santé publique du Canada, 2020];
- sur l'hypothèse d'un taux de guérison à l'azithromycine d'approximativement 78 % [Bjornelius, 2007; Jernberg, 2008; Anagrius, 2013; Agence de la santé publique du Canada, 2020]. De fait, environ 22 % des personnes non guéries par l'azithromycine recevraient donc la moxifloxacine (400 mg PO DIE pendant 7 jours).

Ainsi, il est estimé qu'environ 400 patients recevront de la moxifloxacine annuellement. Au coût de 20,63 $ de traitement par patient (y compris le coût d'acquisition du médicament, la marge bénéficiaire du grossiste et le coût moyen des services professionnels du pharmacien), un impact budgétaire net annuel d'environ 8 300 $ est attendu sur le budget de la RAMQ. Il convient de préciser qu'il est probable que cet impact budgétaire soit sous-estimé considérant le taux de résistance qui augmente avec l'azithromycine pour le traitement de cette maladie.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence de la santé publique du Canada.** Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement – Prise en charge et traitement d'infections spécifiques – Infections à *Mycoplasma genitalium*. 2020. Disponible à : https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies-infectieuses/sante-sexuelle-infections-transmissibles-sexuellement/lignes-directrices-canadiennes/mycoplasma-genitalium.html.
- **Anagrius C, Loré B, Jensen JS.** Treatment of mycoplasma genitalium. observations from a swedish STD clinic. PloS one. 2013;8(4):e61481.
- **Bjornelius E, Anagrius C, Bojs G, et coll.** Antibiotic treatment of symptomatic mycoplasma genitalium infection in scandinavia: A controlled clinical trial. Sex Transm Infect. 2008;84(1):72-76.
- **Gesink D, Racey CS, Seah C, et coll.** Mycoplasma genitalium in toronto, ont: Estimates of prevalence and macrolide resistance. Canadian Family Physician. 2016;62(2):e96-e101.
- **INESSS.** Efficacité et innocuité des antibiotiques utilisés pour le traitement d'une infection confirmée à *Mycoplasma genitalium* – État des connaissances. 2021a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/guides-dusage-optimal-sur-le-traitement-pharmacologique-des-itss-mise-a-jour-chlamydiagonorrhoeae.html.
- **INESSS.** Élaboration d'un guide d'usage optimal sur les infections transmissibles sexuellement et par le sang – Infection confirmée à *Mycoplasma genitalium* – Rapport en soutien au guide d'usage optimal. 2021b. 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).

à : https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/guides-dusage-optimal-sur-le-traitement-pharmacologique-des-itss-mise-a-jour-chlamydiagonorrhoeae.html.
- **Institut national de santé publique et Association des médecins microbiologistes-infectiologues du Québec.** Analyses de laboratoire pour le diagnostic des infections génitales à *Mycoplasma genitalium*. 2018. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/documents/itss/guide_pratique_sommaire_m.genitalium_5juillet2018_.finalpdf.pdf.
- **Jernberg E, Moghaddam A, Moi H.** Azithromycin and moxifloxacin for microbiological cure of *mycoplasma genitalium* infection: An open study. Int J STD AIDS. 2008;19(10):676-679.

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
ABBVIE	Maviret	glécaprévir/pibrentasvir	Co.	100 mg – 40 mg	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments
ANGITA ET AUTRES	Toutes	moxifloxacine (chlorhydrate de)	Co.	400 mg	Inscription	Listes des médicaments Programme de gratuité des médicaments pour le traitement des infections transmissibles sexuellement et par le sang
AZC	Omnaris	ciclésonide	Vap. nasal	50 mcg/dose	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
BAUSCH	Emerade	épinéphrine	Sol. Inj. (App.)	0,.3 mg/dose	Inscription	Liste des médicaments
BAUSCH	Emerade	épinéphrine	Sol.Inj. (App.)	0,15 mg/dose	Inscription	Liste des médicaments
BAUSCH	Emerade	épinéphrine	Sol. Inj. (App.)	0,5 mg/dose	Inscription	Liste des médicaments
COLOPLAST	Biatain Silicone Ag (10 cm x 20 cm - 85 cm²)	pansement antimicrobien bordé - argent	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
COLOPLAST	Biatain Silicone Ag (10 cm x 30 cm - 140, 25 cm²)	pansement antimicrobien bordé - argent	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
COLOPLAST	Biatain Silicone Ag Sacrum (15 cm x 19 cm - 153 cm²)	pansement antimicrobien bordé - argent	Pans.	Sacrum ou triangulaire	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
COLOPLAST	Biatain Slilcone Ag (25 cm x 25 cm - 292,4 cm²)	pansement antimicrobien bordé - argent	Pans.	Sacrum ou triangulaire	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
FERRING	Duratocin	carbétocine	Sol. Inj.	100 mcg/ml (1 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments - Établissements Atténuation du fardeau économique
JANSS. INC	Darzalex SC	daratumumab	Sol. Inj. S.C.	120 mg/ml (15 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments - Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Indication : Myélome multiple récidivant ou réfractaire
JANSS. INC	Darzalex SC	daratumumab	Sol. Inj. S.C.	120 mg/ml (15 ml)	Refus d'inscription	Listes des médicaments - Établissements Ensemble des critéres Indication : Myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez les patients inadmissibles à une greffe de cellules souches, en association avec VMP (bortézomib, melphalan et prednisone) ou Rd (lénalidomide et dexaméthasone).
PENDOPHARM	pdp-levetiracetam	lévétiracétam	Sol. Orale	100 mg/ml	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
ROCHE	Tecentriq	atézolizumab	Sol. Perf. I.V.	60 mg/ml (20 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments - Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable ou métastatique Ajout d'indication pour Bevacizumab[MC] en première intention des personnes atteintes d'un carcinome hépatocellulaire non résécable ou métastatique
SUN PHARMA	Odomzo	sonidegib	Caps.	200 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
SUNOVION	Kynmobi	apomorphine (chlorhydrate d')	Film. S-Ling.	10 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
SUNOVION	Kynmobi	apomorphine (chlorhydrate d')	Film. S-Ling.	15 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Modification de l'indication reconnue de Movapo[MC]
SUNOVION	Kynmobi	apomorphine (chlorhydrate d')	Film. S-Ling.	20 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Modification de l'indication reconnue de Movapo[MC]
SUNOVION	Kynmobi	apomorphine (chlorhydrate d')	Film. S-Ling.	25 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Modification de l'indication reconnue de Movapo[MC]
SUNOVION	Kynmobi	apomorphine (chlorhydrate d')	Film. S-Ling.	30 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Modification de l'indication reconnue de Movapo[MC]

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