AVIS AU MINISTRE

DE

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

AVIS TRANSMIS AU MINISTRE EN NOVEMBRE 2021

Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
29 novembre 2021

Québec

Avis transmis au ministre le 29 novembre 2021

TABLE DES MATIÈRES

ABEVMY[MC] 4
CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE ET CANCER DE L'OVAIRE *4*

BAMBEVI[MC] 10
CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE ET CANCER DE L'OVAIRE *10*

DOJOLVI[MC] 16
TROUBLES D'OXYDATION DES ACIDES GRAS À LONGUE CHAÎNE *16*

ENVARSUS[MC] PA 30
GREFFE HÉPATIQUE *30*

KETOVIE[MC] PEPTIDE 4:1 47
ÉPILEPSIE RÉFRACTAIRE *47*

LEQVIO[MC] 56
HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE HÉTÉROZYGOTE ET MALADIE CARDIOVASCULAIRE ATHÉROSCLÉREUSE *56*

PRALUENT[MC] ET REPATHA[MC] 75

MAR-TRIENTINE[MC] 78
MALADIE DE WILSON *78*

PERJETA[MC] 96
CANCER DU SEIN *96*

PERTUZUMAB (PERJETA[MC]) 117

TRASTUZUMAB EMTANSINE (KADCYLA[MC]): 117

TRAZIMERA[MC] 120
CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE *120*

TWOCAL HN[MC] 127
FORMULE NUTRITIVE *127*

WAYMADE-TRIENTINE[MC] 130
MALADIE DE WILSON *130*

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 29 novembre 2021

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 retraitée 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, gestionnaire retraitée du réseau de la santé et des services sociaux

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 de santé

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

Dr Alex Halme, interniste et gériatre, Hôpital Pierre-Boucher, CISSS de la Montérégie-Est, chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université McGill

Me Thérèse Leroux, professeure honoraire et associée, Faculté de droit, Université de Montréal

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).

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

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

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

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

Membres citoyens

Mme Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Spécialité des autres experts consultés : cardiologie, chirurgie générale, chirurgie générale oncologique, gastroentérologie, génétique médicale, hématologie et oncologie médicale, médecine interne, oncologie médicale, pharmacie et radio-oncologie.

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

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).

ABEVMY[MC]

Cancer colorectal métastatique et cancer de l'ovaire

Avis transmis au ministre en novembre 2021

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

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

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

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue

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

  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.

  Il est à noter que le bevacizumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps anti-VEGF, si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer colorectal.

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

  - dont la maladie a progressé dans les 6 mois suivant la fin d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine;
    et
  - présentant une ascite néoplasique symptomatique;
    et

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

- n'ayant pas reçu plus de 2 protocoles de chimiothérapie, ni de traitement ciblant le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF);
  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.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Abevmy[MC] est un médicament biosimilaire du bevacizumab, dont le produit de référence est Avastin[MC]. Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant, qui se lie sélectivement au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain et en neutralise l'activité biologique. Abevmy[MC] est approuvé par Santé Canada, notamment pour le traitement du cancer colorectal métastatique, lorsqu'administré en association avec une chimiothérapie, et pour le traitement du cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope et du cancer péritonéal primaire, en association avec le paclitaxel, le topotécan ou la doxorubicine liposomale pégylée. Deux biosimilaires du bevacizumab, Mvasi[MC] et Zirabev[MC], sont inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissements* depuis novembre 2019 pour ces mêmes indications à la section des médicaments d'exception. Il s'agit de la première évaluation d'Abevmy[MC]. Cette évaluation, réalisée en concomitance avec celle d'un autre biosimilaire du bevacizumab (Bambevi[MC]), a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 5 novembre 2021. Il vient confirmer qu'Abevmy[MC] et Avastin[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. La valeur thérapeutique d'Abevmy[MC] est donc reconnue.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix soumis d'une fiole d'Abevmy[MC] contenant 100 ou 400 mg de bevacizumab est respectivement de [redacted] $ et [redacted] $. Il est [redacted] à celui de Mvasi[MC] et Zirabev[MC] (tous deux à 385,94 et 1 543,77 $), tel que soumis à l'INESSS lors de leur évaluation respective.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour but de comparer Abevmy[MC] à Avastin[MC], Mvasi[MC] et Zirabev[MC] dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Selon les indications, il estime que son coût par fiole de 100 et 400 mg est [redacted] à celui des 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).

biosimilaires de bevacizumab et qu'en comparaison d'Avastin[MC], des économies par fiole de [redacted] et [redacted] $ sont attendues avec l'inscription d'Abevmy[MC].

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, car rien ne porte à croire que les différentes formulations de bevacizumab puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Une modification a toutefois été apportée aux comparateurs, afin d'exclure Avastin[MC], puisque ce dernier n'est plus inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Ainsi, le prix d'une fiole d'Abevmy[MC] est [redacted] à celui de Mvasi[MC] et Zirabev[MC]. Notons cependant que ces derniers ont fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

L'INESSS a effectué une recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité chez des patients pour qui Abevmy[MC] remplace le produit de référence ou un autre biosimilaire du bevacizumab inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* (switch). Aucune publication n'a été répertoriée.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement des fioles de 100 et de 400 mg d'Abevmy[MC] pour le traitement du cancer colorectal métastatique ainsi que pour celui de l'ovaire. Elle repose notamment sur des données de ventes provenant de la base de données *Canadian Drug & Hospital* (CDH) d'IQVIA[MC], lesquelles permettent d'estimer le nombre d'unités de bevacizumab vendues, ainsi que sur différents postulats. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de fioles de bevacizumab (sur 3 ans)[a] 100 mg 400 mg	 [redacted], [redacted] et [redacted] [redacted], [redacted] et [redacted]	 5 980, 6 151 et 6 302[b] 13 209, 13 121 et 13 043[b]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché d'Abevmy[MC] (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	25, 50 et 50 %
Provenance des parts de marché	Mvasi[MC] et Zirabev[MC]	Mvasi[MC]
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût par fiole de 100 et de 400 mg, respectivement Abevmy[MC] Mvasi[MC] Zirabev[MC]	 [redacted] et [redacted] $ [redacted] et [redacted] $ [redacted] et [redacted] $	 [redacted] et [redacted] $ 386 et 1 544 $[c] s. o.

s. o. : Sans objet.

a Correspond au nombre de fioles de bevacizumab selon les données de ventes de produits pharmaceutiques du *Canadian Drugstore & Hospital* (CDH) d'IQVIA[MC] et selon un taux de croissance estimé de [redacted] %.

b Extrapolation du nombre de fioles de bevacizumab selon les données de ventes de produits pharmaceutiques du *Canadian Drugstore & Hospital* (CDH) d'IQVIA[MC] de 2016 à 2021.

c Le coût par fiole représente le prix soumis à l'INESSS lors de son évaluation antérieure.

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, si [redacted] fioles de biosimilaires de bevacizumab devaient être remplacées par celles d'Abevmy[MC], un impact budgétaire net de [redacted] $ sur 3 ans serait attendu sur le budget des établissements de santé.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate, puisqu'elle permet de bien estimer le nombre de fioles de bevacizumab remboursées par les établissements de santé à partir de sources de données québécoises. Toutefois, il a apporté une modification concernant la prise de marché. Selon les volumes de ventes provenant de CDH d'IQVIA[MC], Zirabev[MC] ne détient actuellement aucune part de marché. Ainsi, il est considéré dans l'analyse de l'INESSS que, depuis la désinscription du produit de référence Avastin[MC], Mvasi[MC] détiendrait l'ensemble du marché. Puisque rien ne porte à croire que les différentes formulations de bevacizumab puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles et que le prix soumis par fiole d'Abevmy[MC] est [redacted], il a ajusté les parts de marché à la hausse de sorte que le marché soit équitablement distribué entre les deux biosimilaires dès la deuxième année de l'analyse. Il convient de noter qu'une incertitude demeure quant aux parts de marché attendues dans les établissements de santé, puisque la possibilité d'utilisation de l'un ou l'autre des biosimilaires dépend grandement de leur choix d'acquisition.

Impacts budgétaires de l'inscription d'Abevmy[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer colorectal métastatique et du cancer de l'ovaire (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre de fioles[a]	4 797	9 636	9 673	24 106
IMPACT NET				
Établissements	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[b]		[redacted] $
		Scénario supérieur[c]		[redacted] $

a Le nombre total de fioles tient compte de celles contenant 100 et 400 mg de bevacizumab.
b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction relative des parts de marché d'Abevmy[MC] de 25 % (s'établissant à 19, 38 et 38 % sur trois ans).
c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation relative des parts de marché d'Abevmy[MC] de 25 % (s'établissant à 31, 63 et 63 % sur trois ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, un impact budgétaire net de [redacted] $ est attendu sur le budget des établissements de santé dans l'hypothèse selon laquelle 7 722 fioles de 100 mg et 16 384 fioles de 400 mg d'Abevmy[MC] seraient remboursées sur une période de 3 ans.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme qu'Abevmy[MC] et Avastin[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- Aucune donnée n'a pu être répertoriée concernant le transfert d'un biosimilaire inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* à Abevmy[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).

- Abevmy[MC] est jugé efficient comparativement à Mvasi[MC] et Zirabev[MC] pour les indications évaluées et son inscription se ferait [redacted] pour les établissements de santé. Rappelons toutefois que ces constats économiques font abstraction de toute entente d'inscription pour ces derniers.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Amgen Canada Inc.** Mvasi[MC]. Monographie de produit. Date de révision : 30 avril 2018. Disponible à : MVASI Product Monograph French April 30 2018.pdf (amgenbiosimilars.ca)
- **Apotex Inc.** Bambevi[MC]. Monographie de produit. Date de révision : 23 septembre 2021. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00063245.PDF
- **BGP Pharma.** Abevmy[MC]. Monographie de produit.
- **Hoffmann-La Roche Limitée.** Avastin[MC]. Monographie de produit. Date de révision : 2 février 2021. Disponible à : https://www.rochecanada.com/PMs_Fr/Avastin/Avastin_PM_F.pdf
- **Pfizer Canada SRI.** Zirabev[MC] Monographie de produit. Date de révision : 18 mars 2021. Disponible à : Zirabev_PM_FR_252359_17Jun2021.pdf (pfizer.ca)

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, elles ne sont pas présentées.

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

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires de bevacizumab inscrits ou en cours d'évaluation par l'INESSS

Marque de commerce	**Mvasi**MC	**Zirabev**MC	**Abevmy**MC	**Bambevi**MC [a]
Fabricant	Amgen	Pfizer	BGP Pharma	Apotex
Formats disponibles	25 mg/ml (4 ml et 16 ml)			
Présence de latex	Non			
Stabilité physico-chimique de la solution pour perfusion préparée de manière aseptique[b]				
Dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %	48 heures entre 2 et 30°C	35 jours entre 2 et 8°C 48 heures à un maximum de 30°C	48 heures entre 2 et 30°C	Sacs en polyoléfine : 30 jours entre 2 et 8°C, puis 48 heures à un maximum de 30°C Sacs en PVC : 48 heures entre 2 et 8°C, puis 48 heures à un maximum de 30°C
Indications inscrites ou en cours d'évaluation				
Liste des médicaments – Établissements	Cancer colorectal métastatique et Cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primaire			
Prix unitaire soumis à l'INESSS				
25 mg/ml (4 ml)	385,94 $	385,94 $	[redacted] $	[redacted] $
25 mg/ml (16 ml)	1 543,77 $	1 543,77 $	[redacted] $	[redacted] $

PVC : Polychlorure de vinyle.

a Actuellement en évaluation par l'INESSS.

b Données de stabilité tirées des monographies de produit. Il est possible que d'autres stabilités soient considérées dans les centres hospitaliers et selon les normes de l'Ordre des pharmaciens du Québec.

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).

BAMBEVI[MC]

Cancer colorectal métastatique et cancer de l'ovaire

Avis transmis au ministre en novembre 2021

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

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

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

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue

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

  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.

  Il est à noter que le bevacizumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps anti-VEGF, si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer colorectal.

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

  - dont la maladie a progressé dans les 6 mois suivant la fin d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine;
    et
  - présentant une ascite néoplasique symptomatique;
    et

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

- n'ayant pas reçu plus de 2 protocoles de chimiothérapie, ni de traitement ciblant le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF);
  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.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Bambevi^MC est un médicament biosimilaire du bevacizumab, dont le produit de référence est Avastin^MC. Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant, qui se lie sélectivement au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain et en neutralise l'activité biologique. Bambevi^MC est approuvé par Santé Canada, notamment pour le traitement du cancer colorectal métastatique, lorsqu'administré en association avec une chimiothérapie, et pour le traitement du cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope et du cancer péritonéal primaire récidivant et résistant aux sels de platine en association avec le paclitaxel, le topotécan ou la doxorubicine liposomale pégylée. Deux biosimilaires du bevacizumab, Mvasi^MC et Zirabev^MC, sont inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissements* depuis novembre 2019 pour ces mêmes indications, dans la section des médicaments d'exception. Il s'agit de la première évaluation de Bambevi^MC. Cette évaluation, réalisée en concomitance avec celle d'un autre biosimilaire du bevacizumab (Abevmy^MC), a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité et a été réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné sur Santé Canada.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 23 septembre 2021. Il vient confirmer que Bambevi^MC et Avastin^MC sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. La valeur thérapeutique de Bambevi^MC est donc reconnue.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix soumis d'une fiole de Bambevi^MC contenant 100 ou 400 mg de bevacizumab est respectivement de [redacted] et [redacted] $. Il est inférieur à celui de Mvasi^MC et de Zirabev^MC (tous deux à 385,94 et 1 543,77 $), tel que soumis à l'INESSS lors de leur évaluation respective.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour but de comparer Bambevi^MC à Avastin^MC, Mvasi^MC et Zirabev^MC dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires.

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 les indications, il estime que des [redacted] par fiole de 100 et 400 mg de [redacted] à [redacted] $ et de [redacted] à [redacted] $ sont respectivement attendues avec l'inscription de Bambevi[MC].

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, puisque rien ne porte à croire que les différentes formulations du bevacizumab puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Une modification a toutefois été apportée concernant les comparateurs, afin d'exclure Avastin[MC], puisque ce dernier n'est plus inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Ainsi, le prix d'une fiole de Bambevi[MC] est inférieur à celui de Mvasi[MC] et de Zirabev[MC]. Notons cependant que ces derniers ont fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

L'INESSS a effectué une recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité chez des patients pour qui Bambevi[MC] remplace le produit de référence ou un autre biosimilaire du bevacizumab inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissements* (*switch*). Aucune publication n'a été répertoriée.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de Bambevi[MC] pour le traitement du cancer colorectal métastatique et du cancer de l'ovaire. Elle repose notamment sur des données de ventes tirées de la banque de données *Canadian Drug & Hospital* (CDH) d'IQVIA[MC], lesquelles permettent d'estimer le nombre d'unités de bevacizumab vendues, ainsi que sur différents postulats. 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 fioles de bevacizumab (sur 3 ans)		
100 mg	[redacted], [redacted] et [redacted][a]	5 980, 6 151 et 6 302[b]
400 mg	[redacted], [redacted] et [redacted][a]	13 209, 13 121 et 13 043[b]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de Bambevi[MC] (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	25, 50 et 50 %
Provenance des parts de marché		
Avastin[MC]	[redacted] %	0 %
Biosimilaires du bevacizumab	[redacted] %	100 %[c]
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût par fiole de 100 et de 400 mg, respectivement		
Bambevi[MC]	[redacted] et [redacted] $	[redacted] et [redacted] $
Mvasi[MC]	[redacted] et [redacted] $	386 et 1 544 $[d]
Zirabev[MC]	[redacted] et [redacted] $	s. o.
Avastin[MC]	[redacted] et [redacted] $	s. o.

s. o. : Sans objet.

a Correspond au nombre de fioles de bevacizumab selon les données de ventes de produits pharmaceutiques du *Canadian Drugstore & Hospital* (CDH) d'IQVIA[MC] et selon un taux de croissance estimé de [redacted] % pour les fioles de 100 mg et [redacted] % pour celles de 400 mg.

b Extrapolation du nombre de fioles de bevacizumab selon les données de ventes de produits pharmaceutiques du CDH d'IQVIA[MC], de 2016 à 2021.

c Les parts de marché proviennent uniquement de Mvasi[MC].

d Le coût par fiole représente le prix soumis à l'INESSS lors de son évaluation antérieure.

Selon le fabricant, si [redacted] fioles d'Avastin[MC], Mvasi[MC] et Zirabev[MC] devaient être remplacées par Bambevi[MC], des économies de l'ordre de [redacted] $ sur 3 ans seraient attendues.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate, puisqu'elle permet de bien estimer le nombre de fioles de bevacizumab remboursées par les établissements de santé à partir de sources de données québécoises. Toutefois, l'INESSS a apporté une modification concernant les comparateurs afin d'exclure Avastin[MC]. Selon les données de ventes provenant de CDH d'IQVIA[MC], Zirabev[MC] ne détient actuellement aucune part de marché. Ainsi, il est considéré dans l'analyse de l'INESSS que, depuis la désinscription du produit de référence Avastin[MC], Mvasi[MC] détiendrait l'ensemble du marché. De plus, puisque rien ne porte à croire que les différentes formulations de bevacizumab puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles, il a ajusté les parts de marché à la hausse de sorte que le marché soit équitablement distribué entre les deux biosimilaires, dès la deuxième année de l'analyse. Il convient de noter qu'une incertitude demeure quant aux parts de marché attendues dans les établissements de santé, puisque la possibilité d'utilisation de l'un ou l'autre des biosimilaires dépend grandement de leur choix d'acquisition.

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 Bambevi[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer colorectal métastatique et du cancer de l'ovaire (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre de fioles[a]	4 797	9 636	9 673	24 106
IMPACT NET				
Établissements	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[b]		[redacted] $
		Scénario supérieur[c]		[redacted] $

a Le nombre total de fioles tient compte de celles contenant 100 et 400 mg de bevacizumab.
b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction relative des parts de marché de Bambevi[MC] de 25 % (s'établissant à 19, 38 et 38 % sur trois ans).
c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation relative des parts de marché de Bambevi[MC] de 25 % (s'établissant à 31, 63 et 63 % sur trois ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, si 24 106 fioles de Mvasi[MC] devaient être remplacées par celles de Bambevi[MC], des économies de l'ordre de [redacted] $ seraient générées sur le budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant son inscription.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Bambevi[MC] et Avastin[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- Aucune donnée n'a pu être répertoriée concernant le transfert d'un biosimilaire inscrit à la *Liste des médicaments – Établissements* à Bambevi[MC].
- La nouvelle formulation de bevacizumab est jugée efficiente pour le traitement du cancer colorectal métastatique et du cancer de l'ovaire.
- Des économies d'environ [redacted] $ pourraient être générées sur le budget des établissements de santé au cours des trois premières années suivant son inscription. Rappelons toutefois que ces constats économiques font abstraction de toute entente d'inscription pour Mvasi[MC] et Zirabev[MC].

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Amgen Canada Inc.** Mvasi[MC]. Monographie de produit. Date de révision : 30 avril 2018. Disponible à : MVASI Product Monograph French April 30 2018.pdf (amgenbiosimilars.ca)
- **Apotex Inc.** Bambevi[MC]. Monographie de produit. Date de révision : 23 septembre 2021. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00063245.PDF
- **BGP Pharma.** Abevmy[MC]. Monographie de produit.
- **Hoffmann-La Roche Limitée.** Avastin[MC]. Monographie de produit. Date de révision : 2 février 2021. Disponible à : https://www.rochecanada.com/PMs_Fr/Avastin/Avastin_PM_F.pdf
- **Pfizer Canada SRI.** Zirabev[MC] Monographie de produit. Date de révision : 18 mars 2021. Disponible à : Zirabev_PM_FR_252359_17Jun2021.pdf (pfizer.ca)

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, elles ne sont pas présentées.

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

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires de bevacizumab inscrits ou en cours d'évaluation par l'INESSS

Marque de commerce	**Mvasi**[MC]	**Zirabev**[MC]	**Abevmy**[MC a]	**Bambevi**[MC]
Fabricant	Amgen	Pfizer	BGP Pharma	Apotex
Formats disponibles	25 mg/ml (4 ml et 16 ml)			
Présence de latex	Non			
Stabilité physico-chimique de la solution pour perfusion préparée de manière aseptique[b]				
Dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %	48 heures entre 2 et 30°C	35 jours entre 2 et 8°C 48 heures à un maximum de 30°C	48 heures entre 2 et 30°C	<u>Sacs en polyoléfine :</u> 30 jours entre 2 et 8°C, puis 48 heures à un maximum de 30°C <u>Sacs en PVC :</u> 48 heures entre 2 et 8°C, puis 48 heures à un maximum de 30°C
Indications inscrites ou en cours d'évaluation				
Liste des médicaments – Établissements	Cancer colorectal métastatique et Cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primaire			
Prix unitaire soumis à l'INESSS				
25 mg/ml (4 ml)	385,94 $	385,94 $	[redacted] $	[redacted] $
25 mg/ml (16 ml)	1 543,77 $	1 543,77 $	[redacted] $	[redacted] $

PVC : Polychlorure de vinyle.

a Actuellement en évaluation par l'INESSS.

b Données de stabilité tirées des monographies de produit. Il est possible que d'autres stabilités soient considérées dans les centres hospitaliers et selon les normes de l'Ordre des pharmaciens du Québec.

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).

DOJOLVI[MC]

Troubles d'oxydation des acides gras à longue chaîne

Avis transmis au ministre en novembre 2021

Marque de commerce : Dojolvi
Dénomination commune : Triheptanoïne
Fabricant : Ultragenyx
Forme : Liquide
Teneur : 100 %

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Dojolvi[MC] sur les listes des médicaments pour les troubles d'oxydation des acides gras à longue chaîne (TOAG-LC), car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La triheptanoïne est un triglycéride de synthèse à chaîne moyenne et à nombre impair, soit sept, atomes de carbone (C7). Elle constitue une source d'acides gras et un substitut pour la production d'énergie. En effet, les métabolites anaplérotiques de la triheptanoïne ont le potentiel de remplacer les acides gras intermédiaires déficients du cycle de l'acide tricarboxylique, ce qui entraîne une production nette de glucose comme nouvelle source d'énergie pour le traitement des TOAG-LC. La triheptanoïne est disponible sous forme de liquide oral qu'il est préférable de mélanger à des aliments semi-solides ou d'autres liquides. La voie entérale peut être utilisée au besoin. La posologie quotidienne recommandée représente jusqu'à 35 % de l'apport calorique quotidien (ACQ) total prescrit au patient, converti en volume (8,3 kcal/ml) et réparti sur au moins quatre doses administrées lors des repas ou des collations. Elle est indiquée « comme source de calories et d'acides gras pour le traitement des adultes et des enfants atteints des troubles d'oxydation des acides gras à longue chaîne (TOAG-LC) ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le dépistage néonatal constitue le principal moyen de diagnostic des TOAG-LC. Ce dépistage est fait depuis 2018 au Québec dans le cadre du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin. Bien qu'il n'y ait pas d'estimation de la prévalence rapportée pour le Canada ni pour le Québec, l'incidence estimée dans le monde est d'environ 1 cas pour 100 000 naissances (Merritt 2021). Le nombre de naissances avec un

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

TOAG-LC estimé au Canada est d'environ 10 à 15 par année (NSO 2018). En 2019-2020, 10 patients étaient inscrits au Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH), mais ce chiffre sous-estime le nombre réel de Québécois atteints, puisque tous ne nécessitent pas des suppléments en triglycérides à longues chaînes (TCM) provenant de ce programme.

Les TOAG-LC comprennent six maladies autosomiques récessives rares et potentiellement mortelles causées par des défauts dans six gènes qui codent pour les enzymes mitochondriales impliquées dans la conversion des acides gras, appelés également triglycérides à longue chaîne en énergie (carnitine-acyl carnitine translocase [CACT]; carnitine palmitoyl transférase I et II [CPT I et CPT II], 3-hydroxy-acyl-CoA déshydrogénase à longue chaîne [LCHAD], acyl-CoA déshydrogénase à très longue chaîne [VLCAD] et protéines trifonctionnelles [TFP]). Ces enzymes contribuent au transport des acides gras à longue chaîne à travers la membrane mitochondriale et au métabolisme de ces acides gras en substrats, utilisés pour l'énergie. L'oxydation des acides gras est réduite ou absente en raison du déficit enzymatique, ce qui entraîne l'accumulation d'acylcarnitines potentiellement toxiques (arythmogènes) ainsi qu'une diminution de production d'acétylcoenzyme A, à l'origine d'un état énergétique défaillant affectant plusieurs organes. L'origine de ces problèmes de métabolisme serait liée à une reconstitution réduite des intermédiaires du cycle de l'acide citrique pendant les périodes de demande énergétique accrue. L'exercice ou les périodes de restrictions caloriques lors d'une infection épuisent les réserves de glycogène dans le foie. Le déficit énergétique qui en résulte peut alors provoquer des crises métaboliques.

Les crises aigües peuvent mettre la vie des patients en danger, notamment pendant les périodes de demande énergétique accrue telles que l'adolescence, la grossesse, l'accouchement ou au cours d'un exercice modéré (Merritt 2018). Ces crises métaboliques touchent essentiellement le foie et les muscles squelettiques et cardiaques. Les manifestations cliniques du catabolisme sont, entre autres, la cardiomyopathie, les arythmies, les myopathies squelettiques, la rhabdomyolyse, l'hypoglycémie, l'insuffisance hépatique et, à plus long terme, la dégénérescence rétinienne. Les crises peuvent entraîner des hospitalisations et le décès. La carence énergétique a également un impact sur les activités de la vie quotidienne. Les patients les plus gravement atteints sont diagnostiqués peu après la naissance, jusqu'à la première année de vie, et ceux-ci décèdent souvent rapidement. La mortalité est plus fréquente dans les sous-types CACT, CPT II et VLCAD. Les patients diagnostiqués à l'âge adulte présentent moins souvent des manifestations graves de la maladie, mais davantage d'intolérance à l'effort.

Aucun traitement ne permet de guérir la maladie. Actuellement, le traitement des TOAG-LC se fait selon une approche diététique. Celle-ci repose principalement sur des modifications alimentaires qui incluent une alimentation pauvre en triglycérides à longue chaîne (TLC) et riche en glucides, l'évitement du jeûne et la supplémentation en TCM (Spiekerkoetter 2009). La prise en charge diététique doit permettre de répondre aux besoins énergétiques afin de réduire ou d'éliminer les crises métaboliques récurrentes. La rigueur de la diète varie en fonction de l'âge et des besoins énergétiques de chaque patient, ainsi que du sous-type de TOAG-LC et de la sévérité de la maladie. Lorsqu'une supplémentation est nécessaire, des produits commercialisés contenant des acides gras à chaîne moyenne peuvent être recommandés aux patients afin de leur fournir un apport adéquat en substrat énergétique. Deux produits sont actuellement inscrits sur la *Liste des médicaments* soit Portagen[MC], poudre à base de protéines de lait et d'huile de noix de coco fractionnée, et le TCM[MC], l'huile de noix de coco fractionnée. Plusieurs produits sont également disponibles par le PAQTMMH. Des suppléments vitaminiques peuvent également être requis.

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

Plusieurs patients atteints de TOAG-LC présentent des crises métaboliques aigües malgré une prise en charge par les traitements actuels (Vockley 2015) et la mortalité prématurée avant l'âge de 6 ans est importante dans certains sous-types de TOAGLC (Baruteau 2013). Il existe donc un besoin de nouveaux traitements qui permettent de prévenir et de réduire les crises métaboliques aigües, notamment la survenue de rhabdomyolyse, d'hypoglycémie et de cardiomyopathie qui causent des hospitalisations et le décès. L'amélioration de la qualité de vie et la réduction de l'impact de la carence énergétique sur les activités de la vie quotidienne de ces patients sont également recherchées. De plus, en raison de la probabilité pour les patients de présenter des symptômes récurrents à vie, un nouveau traitement devrait présenter un profil d'innocuité acceptable à court et à long termes.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études CL201 (Vockley 2017, Vockley 2019) et CL202 (Vockley 2020) ainsi que l'étude de Gillingham (2017) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Les données en contexte de vie réelle provenant d'une affiche (Shah 2020) n'ont pas été analysées, en raison, notamment, du peu d'informations sur les caractéristiques des patients et de leur suivi avant et après le traitement par la triheptanoïne.

<u>Étude CL201</u>

Il s'agit d'un essai de phase II, multicentrique, à devis ouvert. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la triheptanoïne. Cette étude a été réalisée sur 29 patients atteints d'un TOAG-LC, dans laquelle chaque sujet est son propre contrôle. Pour être admis, les patients devaient être âgés d'au moins 6 mois et avoir un diagnostic confirmé de déficit en CPT II, VLCAD, LCHAD ou TFP. Le TOAG-LC devait être sévère en dépit d'une prise en charge par le traitement conventionnel. La sévérité est définie par des concentrations chroniques élevées de créatinine kinase (CK), associées à des événements cliniques majeurs (ECM), des CK élevées épisodiques avec dysfonctionnement musculaire, des niveaux de CK très augmentés chez des patients asymptomatiques, des épisodes d'hypoglycémie graves et fréquents ou des signes de cardiomyopathie. Les traitements des patients, y compris la diète, devaient être stables depuis au moins 60 jours avant l'inclusion dans l'étude. Cette diète comprenait un régime pauvre en graisses et riche en glucides, l'évitement du jeûne et une supplémentation en TCM et en carnitine. Les données médicales des participants dans les 18 à 24 mois précédant le début de l'étude devaient être disponibles. Parmi les critères d'exclusion d'intérêt figurent les déficits en CACT et en CPT I et les défauts de métabolisme de corps cétoniques.

Les patients ont reçu la triheptanoïne en mode ouvert à l'issue d'une période d'intégration de quatre semaines, durant laquelle tous étaient traités par la diète, avec ou sans TCM, afin de fournir des données initiales sur le contrôle de la maladie. Selon le protocole de l'étude, tout supplément de TCM devait être cessé avant la prise de triheptanoïne, laquelle était administrée en ajout à la diète. La triheptanoïne était administrée quatre fois par jour par voie orale avec les repas ou par sonde de gastrostomie. La dose de départ était la même que celle des TCM, puis elle était titrée jusqu'à l'atteinte d'une dose cible de 25 à 35 % des ACQ ou d'une dose maximale tolérée. Les patients ont été suivis durant une période de 24 semaines, à l'issue de laquelle ils pouvaient poursuivre le traitement pendant 54 semaines, pour une durée totale de 78 semaines.

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 paramètres d'évaluation d'efficacité sont regroupés en paramètres d'évaluation clés. Les paramètres associés à la fonction cardiaque, à la tolérance à l'effort et à la qualité de vie des patients ont été évalués à 24 semaines (Vokley 2017), alors que ceux associés aux ECM ont été mesurés à 78 semaines de traitement (Vockley 2019). Un ECM est défini par une hospitalisation, une visite à l'urgence ou une intervention d'urgence à la maison en raison d'un épisode de rhabdomyolyse, d'hypoglycémie ou de cardiomyopathie. L'appréciation de la gravité des ECM associés à la maladie était laissée à la discrétion de l'investigateur principal. Les analyses statistiques sont, pour la plupart, descriptives en l'absence de test hiérarchique permettant de tenir compte de la multiplicité des comparaisons. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité intra-patients de l'étude CL201 (Vockley 2019)

Paramètre d'évaluation à la semaine 78[a]	**Phase rétrospective (pré triheptanoïne)[b] (n = 29)**	**Phase prospective (post triheptanoïne)[c] (n = 29)**	**Différence[d], valeur p**
TAUX ANNUALISÉ D'ÉVÉNEMENTS[e] (événements/année)			
ECM[f] totaux	1,69	0,88	-48 %, p = 0,02
Rhabdomyolyse	1,30	0,83	-36 %, p = 0,12
Hypoglycémie	0,32	0,02	-93 %, p = 0,07
Cardiomyopathie	0,07	0,02	-70 %, p = 0,31
Hospitalisations[g]	1,39	0,65	-53 %, p = 0,02
DURÉE ANNUALISÉE D'ÉVÉNEMENTS[e] (jours/année)			
ECM[f] totaux	5,96	2,96	-50 %, p = 0,03
Rhabdomyolyse	3,95	2,79	-29 %, p = 0,20
Hypoglycémie	1,41	0,02	-98 %, p = 0,09
Cardiomyopathie	0,60	0,15	-75 %, p = 0,29
Hospitalisations[g]	5,66	2,74	-52 %, p = 0,03

ECM : Événements cliniques majeurs; TCM : Triglycérides à chaînes moyennes.

a Paramètres exploratoires en l'absence d'ajustement de la multiplicité des analyses.

b Données rétrospectives de 78 semaines des patients traités par la diète (régime pauvre en graisses et riche en glucides) et la supplémentation en TCM. Cette phase rétrospective précède l'introduction de la supplémentation en triheptanoïne.

c Données prospectives des patients traités par la diète (régime pauvre en graisses et riche en glucides) et la supplémentation en triheptanoïne.

d Différence des taux ou des durées annualisés d'événements avant et après le traitement par la triheptanoïne, exprimée en pourcentage. Comparaison statistique intra-patients entre les données rétrospectives de 78 semaines et celles des 78 semaines en traitement par la triheptanoïne.

e Défini par le nombre d'événements cliniques d'intérêt ou la durée totale des événements d'intérêt en fonction de la durée de la période de collecte des données en jours/365,25.

f Définis par les hospitalisations, les visites à l'urgence et toutes interventions d'urgence en raison de rhabdomyolyse, de cardiomyopathie ou d'hypoglycémie.

g Hospitalisations causées par les ECM totaux.

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

- Cette étude est de très faible qualité méthodologique; il s'agit d'un essai de phase II, à devis ouvert.
- Un biais de confusion est présent puisque les données rétrospectives sont comparées aux données prospectives. En effet, ces maladies ont souvent une évolution favorable avec l'âge, de sorte qu'on s'attend à voir de moins en moins d'épisodes aigus (ex. : hypoglycémie) au fil du temps. Du fait que les antécédents de chaque patient constituent le comparateur, il est difficile d'éliminer la possibilité que certaines améliorations dans le temps proviennent des changements diététiques, de l'effet de la croissance ou du développement de ces enfants.

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).

- Phase rétrospective : l'absence des données sur la diète des patients est une limite importante, car même si la dose initiale de TCM a été documentée, plusieurs informations cliniques pertinentes susceptibles d'influencer la progression de la maladie chez ces patients sont manquantes. Il s'agit, entre autres, des données sur la variation de la dose de TCM, l'observance thérapeutique et la restriction en TLC. De plus, il est estimé que la diète n'a pas été optimisée chez 20 % des patients, ce qui entraine une incertitude, puisque l'information a été documentée dans 80 % des questionnaires.
- Phase prospective : Avant leur inclusion, les patients avaient reçu environ 17 % de leur ACQ sous forme de graisse à chaîne moyenne provenant des formules de TCM. Or, il y a eu une augmentation d'environ 10 % de la dose de TCM lorsque les patients sont passés des formulations de TCM à la triheptanoïne. Cette augmentation montre que les patients n'étaient pas traités par une dose optimale de TCM avant l'étude, ce qui, combiné à l'absence de données complètes sur la diète des patients durant la phase rétrospective, entraîne une incertitude sur les bénéfices réels attribuables à la triheptanoïne.
- Les paramètres d'évaluation primaires et secondaires ne sont pas identifiés; ils sont regroupés en critères d'évaluation clés. Le taux d'hospitalisation, la durée des hospitalisations ainsi que la qualité de vie sont des paramètres jugés utiles et pertinents en clinique pour évaluer l'efficacité du traitement. Cependant, ceux-ci n'incluent pas certains des paramètres d'intérêt identifiés par les cliniciens, telles la survie, la fatigue, la réduction de la médication ou l'augmentation de la productivité.
- Le plan statistique n'inclut pas de mesures d'ajustements pour la multiplicité des analyses, ce qui est une limite importante.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont détaillées. Il s'agit d'une population constituée de garçons (59 %) et de filles (41 %) âgés en moyenne de 12 ans et présentant au moins un antécédent de manifestations de TOAG-LC, dont la rhabdomyolyse (90 %), les douleurs musculaires (76 %), l'intolérance à l'exercice (72 %), l'hypoglycémie (62 %) et la faiblesse musculaire (55 %).
- Selon les experts, les résultats de l'étude peuvent être généralisés aux patients présentant un déficit en CACT ou en CPT I, en dépit de leur exclusion de l'étude, puisqu'il s'agit de groupes de troubles d'oxydation partageant la même physiopathologie et une similitude de la symptomatologie, et que seul le défaut du type d'enzyme est différent. La population de l'étude est tout de même représentative de la population à traiter au Québec pour cette condition.
- L'absence d'une comparaison directe avec un supplément de TCM est déplorée.

Les résultats obtenus à la semaine 78 montrent que, par rapport à la période précédente, la triheptanoïne diminue le taux moyen annualisé d'événements et le taux moyen annualisé de durée des ECM totaux. Ces résultats sont statistiquement significatifs, mais en raison des nombreuses limites de l'étude, il n'est pas possible d'en apprécier la signification clinique. En ce qui concerne les ECM pris individuellement, bien qu'une diminution numérique des taux annualisés et des durées annualisées soit observée pour les événements de rhabdomyolyse, de cardiomyopathie ou d'hypoglycémie, les différences ne sont pas statistiquement significatives. L'étude n'a cependant pas la puissance statistique pour les démontrer. De plus, la majorité des ECM documentés durant la phase prospective étaient dus à la rhabdomyolyse. Ces résultats sont exploratoires en l'absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses.

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

Pour ce qui est des hospitalisations, la triheptanoïne a entraîné une diminution du taux moyen annualisé et de la durée moyenne annualisée des hospitalisations des ECM totaux. Bien que les différences soient statistiquement significatives, ces résultats ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire étant donné l'absence d'un plan statistique adéquat. Quant à la fonction cardiaque, celle-ci est évaluée en mesurant la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) moyenne. Les résultats obtenus à la semaine 24 indiquent qu'il n'y a eu aucune variation significative sur ce paramètre. La tolérance à l'effort a été mesurée au moyen du test d'ergométrie en cycle et du test de marche de 12 minutes (*Twelve-minute Walk Test*, 12MWT) aux semaines 24 et 18, respectivement. Globalement, les résultats indiquent que la tolérance à l'effort s'améliore avec la triheptanoïne. Il y a toutefois une incertitude en lien avec les larges intervalles de confiance associés aux variations moyennes par rapport aux valeurs initiales. De plus, le 12MWT n'est pas un outil validé en TOAG-LC. Pour toutes ces raisons et la nature exploratoire des résultats, leur interprétation doit être faite avec prudence.

Une analyse de la qualité de vie liée à la santé a été effectuée à la semaine 24. Les données proviennent des questionnaires *Medical Outcomes Study 10-Item Short Form* (SF-10), administrés aux enfants de 5 à 17 ans, et *Medical Outcomes Study 12-Item Short Form version 2* (SF-12v2), administrés aux adultes, soit des outils non validés et non reconnus chez les patients atteints d'un TOAG-LC. De plus, il est difficile d'apprécier la signification clinique des résultats sur la qualité de vie, notamment en l'absence d'une différence minimale cliniquement importante établie pour ces scores.

De façon globale, en raison des limites et biais précédemment mentionnés, les experts considèrent que l'ensemble des résultats d'efficacité issus de cette étude ne sont qu'exploratoires.

<u>Étude CL202</u>

Il s'agit d'un essai de phase II multicentrique, à devis ouvert, d'une durée de cinq ans. Il a été réalisé sur 75 patients atteints d'un TOAG-LC. Pour être admis, les patients devaient être âgés d'au moins 6 mois, avoir un diagnostic confirmé et présenter l'un des six sous-types de la maladie. Trois groupes de patients ont été inclus, soit :

- une cohorte de 24 patients provenant de l'étude CL201 (cohorte 1);
- une cohorte de 20 patients n'ayant jamais reçu de triheptanoïne avant l'inclusion dans l'étude CL202 et pour qui la prise en charge par des mesures diététiques pouvant inclure une supplémentation en TCM était insuffisante (cohorte 2);
- une cohorte de 31 patients ayant reçu la triheptanoïne au cours d'un essai parrainé par le fabricant ou grâce à un programme d'aide compassionnel (cohorte 3).

Chaque sujet était son propre comparateur, puisque l'historique de chacun avait été documenté pendant 18 mois avant le début du traitement. La triheptanoïne était administrée par voie orale pour atteindre 25 à 35 % des ACQ en tenant compte de la tolérance et des besoins énergétiques de chaque patient. Le dosage de la triheptanoïne en dehors de cette plage était autorisé si le patient tolérait une dose différente avant le début de l'étude. Le régime alimentaire permettait une modification de la dose moyenne d'acides gras (généralement TCM) tout en maintenant un régime isocalorique ainsi qu'un apport de macronutriments conforme aux lignes directrices. Les patients passant du TCM à la triheptanoïne conservaient la même dose d'acides gras, mais, par la suite, celle-ci était titrée à la discrétion de l'investigateur.

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 paramètre d'évaluation principal est le taux annualisé d'ECM, comme défini dans l'étude CL201. Ces événements étaient rapportés par les patients ou les proches aidants lors de visites à la clinique ou lors d'appels téléphoniques prévus au protocole. Les analyses statistiques sont pour la plupart descriptives. Les principaux résultats sur l'efficacité de deux des trois cohortes, obtenus sur une durée moyenne de traitement de 26 mois (date limite 1 juin 2018), sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude CL202 (Vockley 2020)

Paramètre d'évaluation	**Cohorte de patients provenant de l'étude CL201[a] Cohorte 1 (n = 24)**		**Cohorte de patients n'ayant jamais reçu de triheptanoïne[b] Cohorte 2 (n = 20)**	
	Avant	Après	Avant	Après
ECM[c,d] (événements/année)	1,76 (1,64)	0,96 (10,9)	2,33	0,71
Différence[e]	45 %		70 %	
Valeur p	p = 0,03		p = 0,10	
	Avant	Après	Avant	Après
Hospitalisations[d]	1,43 (1,32)	0,76 (1,01)	2,00	0,33
Différence[e]	47 %		84 %	
Valeur p	p = 0,043		p = 0,28	

a Les comparaisons statistiques ont été effectuées entre les données moyennes recueillies pendant la période de 18 mois sans triheptanoïne et celle des 36 mois de traitement par la triheptanoïne, composée des 18 premiers mois de l'étude CL201 et des 18 premiers mois de l'étude CL202.

b Les comparaisons statistiques ont été effectuées entre les données recueillies pendant la période de 18 mois sans triheptanoïne et celle des 18 premiers mois de l'étude CL202.

c Un ECM est un événement clinique majeur défini par une hospitalisation, une visite à l'urgence ou une intervention d'urgence à la maison pour un épisode de rhabdomyolyse, d'hypoglycémie ou de cardiomyopathie.

d Taux annualisé d'événements défini par le nombre d'événements cliniques en fonction de la durée de la période de collecte des données en jours/365,25.

e Différence des taux annualisés d'événements avant et après le traitement à la triheptanoïne.

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

- Il s'agit d'une étude dont la qualité méthodologique est jugée très faible. L'inclusion de trois groupes de patients de diverses provenances et pour lesquels aucune comparaison directe avec d'autres patients qui auraient consommé un supplément de TCM n'est disponible, représente une limite importante.
- Il n'y a pas eu de comparaison avant et après l'administration de la triheptanoïne pour la cohorte 3, laquelle avait reçu ce traitement dans le cadre d'un essai ou d'un programme d'aide, en raison du peu d'informations sur l'historique médical de ces patients. Aucun résultat n'est donc disponible à des fins d'analyse pour cette cohorte.
- Les limites et biais observés précédemment dans la cohorte CL201 restreignent l'évaluation de l'efficacité de la triheptanoïne dans la cohorte provenant de cette étude.
- La période rétrospective de la cohorte 1 est d'une durée de 18 mois. Celle-ci correspond à la moitié de la période en traitement de 36 mois, ce qui constitue un biais de confusion puisque l'âge du patient est un facteur qui modifie le pronostic. De plus, les résultats de la période de suivi de 36 mois proviennent de deux études différentes. En effet, les résultats des 18 premiers mois de l'étude CL201 sont ajoutés à ceux des 18 premiers mois de l'étude CL202. Méthodologiquement, cette procédure est inadéquate et ces résultats ne peuvent être retenus.

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

- Le plan statistique de l'étude CL201 n'inclut pas d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses. Par conséquent, les résultats des paramètres d'évaluation secondaires sont considérés comme étant de nature exploratoire seulement.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont peu ou pas détaillées, à l'exception de ceux de la cohorte de l'étude CL201.
- Seule la population provenant de l'étude CL201 est représentative de celle traitée au Québec. Il est difficile de se prononcer sur la validité externe de la cohorte inexpérimentée à la triheptanoïne (cohorte 2) étant donné le peu d'informations sur l'encadrement (la variation de la dose de TCM, l'observance thérapeutique et la restriction en TLC) de cette cohorte avant son inclusion dans l'étude.
- L'absence d'une comparaison directe comparativement à un supplément d'acides gras à chaîne moyenne, tel le TCM[MC], est déplorée.

Seuls les résultats de la cohorte provenant de l'étude CL201 sont discutés, puisque les validités interne et externe des deux autres cohortes sont trop entachées. Les résultats de la prolongation de cette cohorte semblent montrer que la triheptanoïne réduit de manière statistiquement significative le taux annualisé des ECM chez des patients atteints d'un TOAG-LC. À noter que la majorité des événements étaient liés à des cas de rhabdomyolyse, car la durée des épisodes de cardiomyopathie ou d'hypoglycémie était trop courte, tant avant qu'après l'utilisation de la triheptanoïne, pour être comparée. Du fait du devis ouvert et de la faiblesse méthodologique de l'étude, aucune conclusion sur le plan clinique ne peut être tirée à partir de ces résultats statistiques.

En raison de l'absence de plan statistique tenant compte de la multiplicité des analyses, les résultats des autres paramètres, dont le taux d'hospitalisations, ne peuvent être retenus qu'à titre exploratoire. Du fait de la présence de nombreux biais et limites, il est impossible de statuer sur l'effet de la triheptanoïne quant à la morbidité ou la mortalité des patients atteints d'un TOAG-LC.

<u>Comparaison directe</u>

L'essai de Gillingham est une étude de phase II à répartition aléatoire, à double insu, en groupes parallèles d'une durée de 16 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la triheptanoïne, un TCM impair (C7) à celles de la trioctanoïne (un TCM pair [C8] non commercialisé au Canada), chez des personnes atteintes de TOAG-LC. Cette étude a été réalisée sur 32 patients ayant reçu un diagnostic confirmé de déficit en CPT II, VLCAD, TFP ou LCHAD, documenté à l'examen des dossiers médicaux. Pour être admis, les sujets devaient être âgés d'au moins 7 ans et présenter un TOAG-LC défini par la présence d'au moins un épisode de rhabdomyolyse documenté, une augmentation spécifique des concentrations sanguines ou plasmatiques d'acylcarnitines, une faible activité enzymatique dans les fibroblastes en culture et une ou plusieurs mutations pathogènes connues du CPT II des gènes *ACADVL*, *HADHA* ou *HADHB*. Les participants devaient suivre une diète stable incluant la supplémentation en TCM. Parmi les critères d'exclusion d'intérêt figurent la neuropathie périphérique et les déficits en CACT et CPT I. La répartition aléatoire a été stratifiée selon le diagnostic du TOAG-LC (CPT II, VLCAD ou TFP/LCHAD). Les patients ont été répartis en deux groupes pour recevoir la triheptanoïne ou la trioctanoïne, toutes deux administrées quotidiennement à la dose cible de 20 % des ACQ.

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 paramètres d'évaluation principaux sont la variation à la semaine 16 par rapport aux valeurs initiales des dépenses énergétiques totales, de la FEVG, de la tolérance à l'effort et de la récupération de la phosphocréatine après un exercice aigu. L'analyse des paramètres d'efficacité est effectuée sur la population en intention de traiter.

Les principaux résultats obtenus sont les suivants :

- La variation moyenne de la FEVG, par rapport à la valeur initiale, est augmentée de 7,4 % (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] : -0,1 à 15 %, p = 0,046), chez les patients recevant la triheptanoïne comparativement au groupe recevant la trioctanoïne.
- Les patients qui recevaient la triheptanoïne avaient une fréquence cardiaque maximale moyenne plus faible de sept battements par minutes (bpm) (IC95 %: 0,34 à 13,6 bpm, p = 0,040) que ceux qui recevaient la trioctanoïne.
- La triheptanoïne ne s'est pas distinguée de la trioctanoïne pour ce qui est des dépenses énergétiques totales, de la récupération de la phosphocréatine après un exercice aigu et des biomarqueurs sanguins.

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

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable. La répartition aléatoire a été stratifiée selon un élément cliniquement pertinent. Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- Les paramètres cliniques d'efficacité évalués sont peu pertinents, hormis celui de la fonction cardiaque mesurée par l'échocardiogramme. La récupération de la phosphocréatine après un exercice aigu n'est pas d'intérêt en clinique, elle est surtout utilisée en recherche.
- Des paramètres cliniques d'intérêt tels que la survie, les ECM, la qualité de vie ou l'amélioration des symptômes (fatigue) n'ont pas été évalués. Cela est déploré par les experts, car seule la survie aurait été difficile à mesurer en raison des caractéristiques de base de la population étudiée, qui inclut des patients âgés de 7 ans ou plus, alors que la mortalité due aux TOAG-LC survient surtout dans une population plus jeune.
- En raison des données incomplètes sur la diète alimentaire qui étaient recueillies à partir du journal d'aliments sur trois jours, il n'a pas été possible de comparer les deux groupes de traitements.
- Le plan statistique n'a pas prévu d'ajustement pour la multiplicité des analyses, ce qui est une limite importante dans l'appréciation notamment de la fonction cardiaque, seul paramètre considéré comme cliniquement important par les experts.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient majoritairement des femmes (62,5 %) âgées en moyenne de 27 ans (groupe triheptanoïne) et 22 ans (groupe trioctanoïne). Une proportion similaire de patients avait un diagnostic de TOAG-LC en CPT II, VLCAD et LCHAD/TFP. Les critères de sévérité de la maladie sont moins stricts et moins bien décrits que ceux des deux premières études. À l'exception d'un patient, tous les sujets avaient une fonction cardiaque normale.
- Tous les participants avaient reçu un traitement par une formulation commerciale de TCM et suivaient une diète stable et pauvre en acide gras à longues chaînes. Cependant, aucune information spécifique à cette diète n'est disponible. La population de l'étude est tout de même

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).

représentative de la population qui serait traitée au Québec pour cette condition, puisque les patients ont été sélectionnés en fonction de la sévérité et du sous-type du TOAG-LC.

- En ce qui a trait au traitement comparateur, le choix de la trioctanoïne, un TCM avec huit atomes de carbone (C8), est pertinent. Bien que la proportion en C8 varie beaucoup selon la formulation de TCM considérée, cela reste malgré tout équivalent et comparable à l'huile TCM[MC] inscrite sur la *Liste des médicaments*.

Bien que la différence en faveur de la triheptanoïne observée sur la FEVG soit statistiquement significative, elle n'est pas cliniquement significative selon les experts puisqu'elle n'atteint pas une variation minimale d'environ 10 %. De plus, la majorité des patients avaient une fonction cardiaque normale et les variations se situaient dans un intervalle de valeurs normales. Quant à la tolérance à l'effort, mesurée par ergonomie sur tapis roulant, les résultats montrent qu'après 16 semaines, les patients traités par la triheptanoïne avaient une fréquence cardiaque maximale moyenne plus faible. Finalement, puisqu'il n'y a pas d'ajustement prévu pour la multiplicité des analyses, ces résultats sont considérés comme exploratoires.

Innocuité

À la semaine 78, tous les patients ont subi au moins un événement indésirable au cours de l'étude CL201. Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 66 % des patients, les plus fréquents étant la rhabdomyolyse et la gastroentérite virale. Aucun de ces effets n'a été considéré comme lié au traitement, à l'exception d'un cas de gastroentérite modérée chez un enfant, qui s'est résorbé après huit jours sans modification du traitement. Les effets indésirables les plus fréquents sont la rhabdomyolyse, les symptômes gastro-intestinaux et les infections des voies respiratoires supérieures. Le traitement a été cessé chez trois patients en raison d'effets indésirables graves d'origine gastro-intestinale. Deux décès ont été signalés, mais ceux-ci ne sont pas considérés comme causés par la triheptanoïne. Il en est de même pour les épisodes de rhabdomyolyse. Les effets indésirables rapportés dans l'étude CL202 et celle de Gillingham sont similaires à ceux rapportés dans l'étude CL201. Somme toute, la triheptanoïne est bien tolérée. Les effets indésirables observés peuvent être pris en charge, notamment par une réduction de dose ou une modification de la prise du traitement, ce qui permet d'en réduire la gravité et la fréquence.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation de la triheptanoïne, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'association de patients.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés ainsi que de la consultation d'experts menée par l'ACMTS (CADTH 2021).

La sévérité du tableau clinique dépend de l'âge au moment du diagnostic et de la gravité de l'atteinte; ainsi, une rhabdomyolyse sera aussi préoccupante qu'une cardiomyopathie décompensée à un très jeune âge. Les TOAG-LC, et particulièrement les déficits en VLCAD et LCHAD, ont trois présentations cliniques :

- La présentation néonatale précoce survient dans la première année de vie, notamment pendant la période néonatale. Cette présentation sévère est associée à des cardiomyopathies et des atteintes hépatiques à l'origine de la défaillance de ces organes, lesquelles ont occasionné beaucoup de décès avant l'instauration du dépistage néonatal en 2018 au Québec.

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 présentation intermédiaire est d'apparition plus tardive, soit durant la petite enfance jusqu'à l'adolescence. Elle se manifeste par des hypoglycémies, des cardiomyopathies, des myopathies et des rhabdomyolyses importantes qui peuvent conduire à des insuffisances rénales.
- La présentation tardive peut survenir à l'adolescence, mais surtout à l'âge adulte. Elle se caractérise par la présence de rhabdomyolyse importante intermittente, des douleurs musculaires ou de la myoglobinurie provoquée par l'exercice modéré. Une exposition au froid ou un jeûne peuvent conduire à des dommages rénaux aigus.

Il y aurait une association entre la sévérité de la présentation clinique et le degré d'activité enzymatique résiduelle. La relation génotype-phénotype est moins claire. Il peut y avoir une variabilité phénotypique intra-familiale.

Dans la pratique clinique actuelle, le traitement chronique des TOAG-LC repose, dans un premier temps, sur la restriction en acides gras à longues chaînes. Le degré de cette restriction dépend de la sévérité de l'atteinte et des manifestations de celle-ci. La supplémentation en TCM est utilisée pour procurer de l'énergie. Un expert mentionne les difficultés pour les enfants d'adhérer aux diètes restrictives, surtout après l'âge de 10 ans alors que le contrôle parental est moins présent. Le traitement doit être maintenu à vie, cependant, si à l'âge adulte une diminution de la sévérité de l'atteinte et l'absence de décompensation sont observées, le traitement peut être moins restrictif. Le suivi de l'efficacité du traitement est effectué tous les trois à quatre mois par le dosage des concentrations sériques en vitamines A et D et en acides gras essentiels.

Selon les experts, les résultats des études CL201, CL202 et de Gillingham semblent similaires à ceux décrits dans des séries de cas publiés (Vockley 2016, Zöggeler 2021). Les cliniciens ont d'ailleurs observé des bénéfices chez leurs patients traités par la triheptanoïne, ce qui est biologiquement plausible selon eux.

Les experts canadiens ont déclaré que les traitements actuels peuvent aider certains patients, alors que d'autres présentent une récurrence des symptômes malgré une thérapie optimisée. Un besoin de traitement est bien présent pour les patients atteints de TOAG-LC, en particulier ceux avec des formes graves de la maladie. La supplémentation en TCM réduit certaines complications pour des patients, mais sa tolérabilité digestive est un problème qui affecte l'adhésion au traitement. La triheptanoïne serait réservée aux cas les plus graves ou comme traitement de deuxième intention après échec des suppléments de TCM. Ces deux produits ne seront pas utilisés en concomitance, car ils peuvent compétitionner pour les mêmes voies métaboliques. La triheptanoïne pourrait être un traitement de première intention pour des nourrissons présentant des problèmes cardiovasculaires ou métaboliques aigus mettant leur vie en danger. Si les résultats après traitement ne se différencient pas des valeurs initiales ou si les gains ne se maintiennent pas, la triheptanoïne doit être cessée. Le traitement doit également être interrompu en cas d'effets indésirables inacceptables.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

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

- Le TOAG-LC est une maladie métabolique héréditaire rare au cours de laquelle des manifestations cliniques varient selon les sous-types et diffèrent selon l'âge d'apparition et l'évolution clinique. 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).

manifestations courantes de la maladie sont l'hypoglycémie, la myopathie, la rhabdomyolyse et la cardiomyopathie. Des crises métaboliques peuvent conduire à des hospitalisations et même au décès.

- La thérapie actuelle consiste en une optimisation diététique dont le but est de diminuer la prise d'aliments contenant des acides gras à longue chaîne. La consommation de formules nutritives ne contenant que des acides gras à chaîne moyenne peut être recommandée aux patients afin de leur fournir un apport en substrat énergétique.
- Les études CL201 et CL202 sont à devis ouvert, avec une comparaison intra-patient (avant et après le traitement avec la triheptanoïne). Toutefois, du fait du manque d'informations sur la diète et l'encadrement qu'auraient eu les patients avant le début du traitement, les résultats ne peuvent être appréciés. De plus, le plan statistique ne tient pas compte de la multiplicité des analyses. Bien que les résultats montrent une réduction des ECM, ils ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire.
- L'étude de Gillingham n'a pas inclus les paramètres considérés comme importants par les cliniciens, soit : la survie, la fatigue et la qualité de vie mesurée par des échelles validées. De plus, les résultats sur la fonction cardiaque ne montrent pas de différence significative pour le groupe qui recevait la triheptanoïne comparativement à celui qui recevait la trioctanoïne, TCM considéré comme similaire à l'huile de noix de coco fractionnée inscrite sur *la Liste des médicaments*.
- Le profil d'innocuité à court et à moyen termes de la triheptanoïne est acceptable. La majorité des effets indésirables affectent le système digestif et peuvent être traités en clinique. Aucun effet indésirable grave ni décès liés à ce produit n'a été observé.
- La majorité des patients inclus dans les études avaient reçu un traitement préalable par un produit commercialisé à base d'acides gras à chaîne moyenne. Il n'y a aucune donnée clinique pour soutenir l'utilisation de la triheptanoïne comme traitement de première intention pour la plupart des patients atteints de TOAG-LC.
- Pour l'instant, les données ne permettent pas de considérer la triheptanoïne à titre d'option de traitement au même titre que les formules commercialisées d'acides gras à chaîne moyenne. Selon les cliniciens, son usage pourrait être, tout au plus, envisagé en cas d'échec du traitement par ces dernières, en dernier recours.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de la triheptanoïne n'est pas reconnue pour le traitement des troubles d'oxydation des acides gras à longue chaîne (TOAG-LC).

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

Motifs de la position unanime

- La triheptanoïne semble entraîner une diminution des événements cliniques majeurs par rapport à un supplément de triglycérides à chaîne moyenne (TCM), chez un même patient. Cependant, les données sont empreintes de nombreuses limites méthodologiques, ce qui empêche de tirer des conclusions sur l'efficacité de ce 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).

- Les données suggèrent une amélioration des paramètres cardiaques. Cependant, l'appréciation de la significativité clinique de ces paramètres est difficile en raison des limites méthodologiques présentes.
- Aucune donnée ne porte sur des paramètres d'évaluation jugés d'intérêt, telles la mortalité, la fatigue ou la survie.
- La triheptanoïne présente un profil d'innocuité acceptable.
- L'INESSS est d'avis que les études analysées ne peuvent servir de données pivots, mais seulement de données complémentaires en raison de l'absence de données cliniques pertinentes. Une étude prospective de bonne qualité méthodologique qui compare la triheptanoïne au traitement standard actuel, sur des paramètres cliniquement pertinents, est requise.
- Compte tenu de la présence d'autres options thérapeutiques actuellement inscrites sur la *Liste des médicaments* ou disponibles dans le cadre du Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires, la documentation examinée ne permet pas de conclure que la triheptanoïne comblerait un besoin de santé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Baruteau J, Sachs P, Broué P, et coll**. Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study of 187 patients. J Inherit Metab Dis 2013;36(5):795–803.
- **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Septembre 2021. CADTH reimbursement recommendation (draft) triheptanoin (Dojolvi). Disponible à : https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0684%20Dojolvi%20%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20for%20Posting%20September%209%2C%202021.pdf.
- **Gillingham MB, Heitner SB, Martin J, et coll**. Triheptanoin versus trioctanoin for long-chain fatty acid oxidation disorders: a double blinded, randomized controlled trial. J Inherit Metab Dis 2017;40(6):831-43.
- **Merritt JL, Norris M, Kanungo S**. Fatty acid oxidation disorders. Ann Transl Med 2018;6(24):473-87.
- **Merritt JL, Vockley J**. Overview of fatty acid oxidation disorders. [En ligne. Page consultée le 20 octobre 2021] Disponible à : https://www.uptodate.com/contents/overview-of-fatty-acid-oxidation-disorders.
- **Newborn Screening Ontario (NSO)**. Annual Report to the Newborn Screening Ontario Advisory Council – Public Version .2018. Disponible à : https://www.newbornscreening.on.ca/sites/default/files/2018_nso_annual_report_public_final.pdf.
- **Shah J, Bedrosian C, Marsden D**. Improved outcomes with triheptanoin (UX007) in patients with long chain fatty acid oxidation disorders (LC FAOD) treated Via an Expanded Access Program (EAP). Affiche #298 présentée virtuellement au congrès du collège américain de génétique médicale et de génomique du 17 au 21 mars 2020.
- **Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, et coll**. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. J Inherit Metab Dis 2009;32(4):498–505.
- **Vockley J, Burton B, Berry G, et coll**. Effects of triheptanoin (UX007) in patients with long chain fatty acid oxidation disorders: Results from an open-label, long-term extension study. J Inherit Metab Dis 2020;44(1):253-63.
- **Vockley J, Burton B, Berry G, et coll**. Results from a 78-week, single-arm, open-label phase 2 study to evaluate UX007 in pediatric and adult patients with severe long-chain fatty acid oxidation disorders (LC-FAOD). J Inherit Metab Dis 2019;42(1):169–77.
- **Vockley J, Burton B, Berry GT, et coll**. UX007 for the treatment of long chain-fatty acid oxidation disorders: Safety and efficacy in children and adults following 24 weeks of treatment. Mol Genet Metab 2017;120(4):370-7.
- **Vockley J, Charrow J, Ganesh J, et coll**. Triheptanoin treatment in patients with pediatric cardiomyopathy associated with long chainfatty acid oxidation disorders. Mol Genet Metab 2016;119(3):223–31.
- **Vockley J, Marsden D, McCracken E, et coll**. Long-term major clinical outcomes in patients with long lhain fatty acid oxidation disorders before and after transition to triheptanoin treatment. A retrospective chart review. Mol Genet Metab 2015;116:53–60.

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

- **Zöggeler T, Stock K, Jörg-Streller M, et coll**. Long-term experience with triheptanoin in 12 Austrian patients with long-chain fatty acid oxidation disorders. Orphanet J Rare Dis 2021;16:28.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

ENVARSUS[MC] PA

Greffe hépatique

Avis transmis au ministre en novembre 2021

Marque de commerce : Envarsus PA
Dénomination commune : Tacrolimus
Fabricant : Paladin
Forme : Comprimé longue action
Teneurs : 0,75 mg, 1 mg et 4 mg

Transfert dans la section régulière

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 transférer Envarsus[MC] PA dans la section régulière des listes des médicaments.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le tacrolimus est un immunosuppresseur de la classe des inhibiteurs de la calcineurine. Il supprime l'activation des lymphocytes T, ce qui inhibe la formation de lymphocytes cytotoxiques et régule ainsi à la baisse les processus responsables du rejet aigu de la greffe. Il s'agit d'un médicament dont l'absorption dans le tractus gastro-intestinal est faible et l'index thérapeutique étroit. Les concentrations plasmatiques sont très sensibles aux variations de doses ainsi qu'à des facteurs tels que les aliments dans le tractus gastro-intestinal, les troubles digestifs, les comorbidités, le type d'organe greffé, les médicaments pris en concomitance et l'observance. Des dosages sériques fréquents au creux (C_{min}) sont nécessaires au suivi de l'efficacité et de l'innocuité de même qu'à l'ajustement posologique.

Envarsus[MC] PA est une formulation de tacrolimus en comprimé à longue durée d'action permettant une posologie uniquotidienne et indiqué « pour la prophylaxie du rejet d'organe chez les adultes recevant une allogreffe de rein ou de foie en combinaison avec d'autres immunosuppresseurs ». Il est inscrit sur les listes des médicaments, dans la section médicament d'exception pour la prophylaxie du rejet d'organe chez les adultes ayant reçu une greffe rénale. Deux formulations de tacrolimus pour voie orale sont actuellement inscrites dans la section régulière des listes des médicaments. L'une est une formulation à libération immédiate qui s'administre deux fois par jour (Prograf[MC] et version générique) et l'autre est une formulation à longue durée d'action dont l'administration est uniquotidienne (Advagraf[MC]). Envarsus[MC] PA n'est pas une version générique d'Advagraf[MC], puisque ces deux formulations de tacrolimus ont des caractéristiques différentes. La formulation d'Envarsus[MC] PA utilise la technologie MeltDose[MC] afin d'améliorer la biodisponibilité du tacrolimus par rapport aux autres formulations. Selon la monographie, la concentration maximale (C_{max}) est moindre et le temps pour l'atteindre (T_{max}) est prolongé. Il s'ensuit

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 fluctuation réduite des concentrations sériques ($C_{max} – C_{min}$). Ainsi, la dose équivalente journalière d'Envarsus^MC PA est de 30 % inférieure à celle de Prograf^MC pour la population générale et de 15 % inférieure pour la population afro-américaine (métaboliseurs rapides).

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la deuxième évaluation d'Envarsus^MC PA par l'INESSS pour la prophylaxie du rejet d'organe pour la greffe hépatique.

Bref historique

Août 2019	Inscription – Avec conditions (greffe rénale)
	Refus d'inscription (greffe hépatique)

L'indication reconnue en vigueur est la suivante :

- pour la prophylaxie du rejet d'organe chez les adultes qui ont reçu une greffe rénale.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors la première évaluation (INESSS 2019), l'INESSS a reconnu la valeur thérapeutique d'Envarsus^MC PA pour la prophylaxie du rejet d'organe chez les adultes ayant reçu une greffe rénale, mais ne l'a pas reconnu pour la greffe hépatique. Pour la présente réévaluation, une revue du contexte actuel de la condition médicale pour la greffe hépatique a été réalisée. Finalement, l'évaluation des données cliniques antérieures et des nouvelles données sur Envarsus^MC PA en contexte de vie réelle a été effectuée.

Contexte de la maladie

Selon Transplant Québec, en 2020, la greffe hépatique représentait 19 % de toutes les greffes provenant des donneurs décédés de la province. Entre 2011 et 2020, 104 greffes par année en moyenne ont été effectuées. Les données de 2020 du Registre canadien des insuffisances et des transplantations d'organes, à l'exclusion de celles du Québec, indiquent que selon les données issues entre 2009 et 2018, la survie des patients à la suite d'une première greffe hépatique provenant d'un donneur décédé est de 94,4 % à 1 an, de 84,1 % à 5 ans et de 74,9 % à 10 ans (Institut canadien d'information sur la santé). La greffe hépatique est la seule option à visée curative chez les patients atteints d'insuffisance hépatique terminale. Les principales causes menant à la greffe chez l'adulte sont : le cancer, l'hépatite C, la cirrhose alcoolique et la maladie du foie cholestatique (Institut canadien d'information sur la santé).

Une immunosuppression est nécessaire après la greffe. Elle est plus importante dans la période immédiate suivant la transplantation, alors que le risque de rejet est le plus élevé. Un traitement à vie par immunosuppresseurs sera requis pour une majorité de greffés (Millson 2020). Dans le cas de la greffe hépatique, le rejet est principalement médié par les cellules T et on estime qu'il est d'environ 10 à 30 % au cours des six premiers mois suivant l'intervention (Levitsky 2017). Parmi les nombreux facteurs de risques de rejet, notons ceux associés à l'individu (notamment la maladie hépatique sous-jacente à la greffe, l'âge, les infections concomitantes), les facteurs liés à la préservation de l'organe (entre autres, un temps d'ischémie froide prolongé), et les facteurs liés à la greffe (notamment des facteurs immunologiques) (Reddy 2021). Contrairement à d'autres organes transplantés, le foie est considéré comme un organe privilégié en termes d'interactions immunologiques (EASL 2016). En effet, le rejet aigu répond généralement bien au traitement et n'affecte habituellement pas la survie du greffon, alors que le rejet chronique est rare (Choudhary 2017).

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 immunosuppresseurs les plus fréquemment utilisés, en monothérapie ou en combinaison en cas de greffe d'organes solides, sont les corticostéroïdes, les inhibiteurs de la calcineurine (cyclosporine, tacrolimus), les inhibiteurs de *mammalian target of rapamycin* (mTor) (notamment le sirolimus), les inhibiteurs de synthèse des purines et pyrimidines (azathioprine, acides mycophénoliques) et les thérapies par anticorps (basiliximab, globuline antithymocyte [ATG]) (BC Transplant 2021). Certains d'entre eux sont utilisés de préférence dans le cadre d'un traitement d'induction ou de maintien. Les inhibiteurs de la calcineurine, et plus particulièrement le tacrolimus, constituent la pierre angulaire du traitement d'immunosuppression d'induction et de maintien. Le tacrolimus est d'ailleurs privilégié en clinique. Il a été démontré qu'il était supérieur à la cyclosporine à un an et à deux ans après la greffe hépatique pour le paramètre composé de décès, de retransplantation et d'échec du traitement pour une raison immunologique (O'Grady 2002 et 2007). Le tacrolimus à libération immédiate est le médicament généralement introduit pendant l'hospitalisation, selon les cliniciens. Après quelques mois, une fois la condition du patient stabilisée, il peut être remplacé par Advagraf^MC si une administration uniquotidienne est souhaitée.

Besoin de santé

Comme l'espérance de vie des patients greffés s'est accrue, les cliniciens s'inquiètent du profil d'innocuité à long terme des traitements immunosuppresseurs, particulièrement lorsqu'il s'agit des inhibiteurs de la calcineurine, car leurs effets indésirables peuvent être une cause importante de morbidité et de mortalité (EASL, Safinia 2021). Parmi les effets indésirables d'importance dans ce contexte, notons la toxicité rénale, l'hypertension artérielle, le développement du syndrome métabolique et du diabète de type 2, ainsi que la neurotoxicité et les risques d'augmentation de cancer *de novo* (Hardinger 2020). Bien que des efforts soient mis de l'avant pour tenter de limiter les effets indésirables lors de l'utilisation notamment d'inhibiteurs de la calcineurine en diminuant les doses et la durée de traitement, il existe un besoin non comblé de nouvelles options médicamenteuses efficaces dans la prévention du rejet, ayant un profil d'innocuité à long terme favorable par rapport aux options de traitements immunosuppresseurs actuelles. Des options facilitant l'observance sont aussi souhaitables.

Analyse des données

Dans les présents travaux, l'INESSS a d'abord réexaminé les données soumises dans le cadre de l'évaluation antérieure (Alloway 2014, DuBay 2019). Par la suite, la publication de von Einsiedel (2020) a été appréciée pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. D'autres données de vie réelle ont également été considérées (Altieri 2018, Baccarani 2019, Willuweit 2020).

<u>Réévaluation des données</u>

Les publications soumises antérieurement et portant sur la population de greffés hépatiques consistent en deux études prospectives de pharmacocinétique de phase II. La première (Alloway) visait à comparer la pharmacocinétique d'Envarsus^MC PA chez des patients greffés hépatiques stables et qui recevaient au préalable Prograf^MC, alors que la seconde (DuBay) visait à comparer les paramètres pharmacocinétiques d'Envarsus^MC PA à Prograf^MC chez des patients greffés *de novo*. Les principaux constats portant sur l'appréciation de ces données sont les suivants :

- Tout comme cela avait été soulevé lors de l'évaluation précédente, les données proviennent d'études de faible qualité méthodologique, soit des essais de phase II à devis ouvert et portant sur

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

un petit nombre de patients. De plus, l'évaluation de l'efficacité repose principalement sur des données pharmacocinétiques et seule l'étude de DuBay rapporte le taux de rejets.

- Selon les experts, les données pharmacocinétiques sont jugées comme étant des données essentielles pour l'évaluation de ce médicament. Les résultats obtenus sur les paramètres pharmacocinétiques sont ceux attendus chez les patients greffés stables, ce qui est rassurant. Ces données montrent qu'une dose journalière inférieure (ratio de conversion 0,71) d'Envarsus[MC] PA est nécessaire pour obtenir une exposition similaire à celle du tacrolimus à libération immédiate. De plus, la concentration maximale (C_{max}) est moindre et le temps pour l'atteindre (T_{max}) est prolongé en faveur d'Envarsus[MC] PA. Il s'ensuit une fluctuation réduite des concentrations sériques ($C_{max} – C_{min}$).
- Le taux de rejets est rapporté dans l'étude de DuBay et il n'y avait pas de différence notable entre les groupes considérant toutefois la taille d'échantillon réduite.
- Le profil d'innocuité semble défavorable pour Envarsus[MC] PA dans la publication d'Alloway. Cependant, en raison des limites de cette étude, aucune conclusion n'est possible quant aux résultats observés.
- L'analyse de ces données ne permet pas de reconnaître qu'Envarsus[MC] PA satisfait un besoin de santé non comblé actuellement par les autres options disponibles.

Mentionnons que deux essais de non-infériorité de phase III multicentriques, à répartition aléatoire et à devis ouvert avaient également été appréciés antérieurement par l'INESSS pour la population de greffés rénaux (Budde 2014, Bunnapradist 2013, Rostaing 2016). Une valeur thérapeutique non incrémentale avait été reconnue pour cette population. Compte tenu du fait que les niveaux d'immunosuppression nécessaires sont plus élevés dans ce type de greffe que pour les greffes hépatiques, les experts consultés dans le cadre des présents travaux considèrent que ces données en greffe rénale sont rassurantes et qu'elles peuvent bonifier l'évaluation d'Envarsus[MC] PA en greffe hépatique.

<u>Nouvelles données</u>

L'étude de von Einsiedel est une étude comparative observationnelle, sans répartition aléatoire. Elle a pour but de comparer l'effet de différentes formulations de tacrolimus sur la fonction rénale de 121 adultes greffés hépatiques stables sur une période de 12 mois. Pour être inclus, ceux-ci devaient avoir eu une greffe hépatique depuis au moins un mois et recevoir du tacrolimus (Prograf[MC] ou Advagraf[MC]). Par la suite, au choix du médecin traitant, ils poursuivaient le traitement avec la même formulation ou étaient convertis à Envarsus[MC] PA selon un ratio de conversion non défini. Tous les traitements étaient administrés par voie orale une fois par jour (Advagraf[MC] ou Envarsus[MC] PA) ou deux fois par jour (Prograf[MC]). Les doses étaient ajustées selon les concentrations plasmatiques de tacrolimus visées, soit 8 à 10 ng/ml (premier mois suivant la greffe), 6 à 8 ng/ml (deuxième et troisième mois suivant la greffe) et 3 à 5 ng/ml (à partir du quatrième mois suivant la greffe). Les paramètres d'évaluation principaux de l'étude sont le ratio concentration/dose et l'évolution de la fonction rénale.

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

- Cette étude est de faible qualité méthodologique. Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique. Bien qu'elle soit comparative, il n'y a pas eu de répartition aléatoire permettant de contrôler les facteurs pouvant affecter l'effet observé.
- Un biais de sélection est possible, puisque les critères de sélection et d'attribution aux groupes de traitement n'ont pas été prédéfinis.

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 publication ne décrit pas la façon dont ont été traitées les données cliniques manquantes.
- Les paramètres d'évaluation principaux sont jugés adéquats et pertinents. La toxicité rénale à long terme est une préoccupation avec les inhibiteurs de la calcineurine. De plus, le paramètre concentration/dose est un paramètre validé avec Prograf[MC]. En effet, il est prédicteur d'une augmentation du risque de néphrotoxicité chez les patients greffés hépatiques, ainsi que de rejet aigu et de mortalité chez les greffés rénaux avec ce traitement (Thölking 2016 et 2019, Schütte-Nütgen 2019). Toutefois, avec les données actuellement disponibles sur Envarsus[MC] PA, il est difficile de faire le lien entre le ratio concentration/dose et des paramètres cliniquement pertinents. Ainsi, la valeur clinique de ce paramètre pour Envarsus[MC] PA est incertaine.
- L'observance, la survenue de rejets, la qualité de vie et les autres effets indésirables connus des inhibiteurs de la calcineurine, notamment l'hypertension artérielle ou le développement du syndrome métabolique et du diabète de type 2, n'ont pas été évalués.
- La durée de suivi de 12 mois est adéquate.

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

- Les caractéristiques de la population à l'étude sont bien définies. Des différences notables entre les deux groupes pour plusieurs d'entre elles sont observées, notamment pour l'âge, les immunosuppresseurs administrés en concomitance ou encore le délai entre la greffe et le début des observations. De plus, la formulation de tacrolimus utilisée avant le début de l'étude différait de façon importante entre le groupe Envarsus[MC] PA et le groupe Prograf[MC]/Advagraf[MC]; en effet, on observe que les prescripteurs avaient une plus grande propension à proposer à leur patient recevant Prograf[MC] (pris deux fois par jour) de passer à Envarsus[MC] PA (pris une fois par jour), comparativement à ceux recevant une dose quotidienne d'Advagraf[MC]. Ces différences sont jugées cliniquement significatives et pourraient avoir un effet sur l'interprétation des résultats.
- Comme les critères de sélection et d'attribution aux groupes de traitement ne sont pas prédéfinis, la validité externe est affectée, car on ne peut s'assurer que les patients sont représentatifs de ceux à traiter au Québec.
- En ce qui a trait aux traitements comparateurs, ceux-ci sont adéquats. Les concentrations de tacrolimus visées sont similaires à celles ciblées en pratique.

Les principaux résultats sont les suivants :

- Comme attendu, les résultats montrent que le ratio concentration/dose est statistiquement plus élevé dans le groupe Envarsus[MC] PA (2,33 et 2,52 ng/ml/mg) que dans celui de Prograf[MC]/Advagraf[MC] (1,63 et 1,75 ng/ml/mg) à 6 mois ($p = 0,011$) et 12 mois ($p = 0,009$). La dose quotidienne d'Envarsus[MC] PA est statistiquement moindre à 12 mois (2,0 contre 2,5 mg/jour, $p = 0,47$). Les concentrations mesurées au creux (C_{min}) demeurent stables pendant la période de suivi, une fois la dose d'Envarsus[MC] PA bien ajustée.
- La fonction rénale semble s'améliorer sous l'effet d'Envarsus[MC] PA et se détériorer sous celui de Prograf[MC]/Advagraf[MC]. La différence est statistiquement significative à partir de 3 mois de suivi. L'amélioration du débit de filtration glomérulaire estimé à 12 mois par rapport au temps 0 est de 4,7 ml/min/1,73 m^2 (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] 1,9 à 7,5; $p = 0,001$) dans le groupe Envarsus[MC] PA comparativement à une détérioration de 4,3 ml/min/1,73 m^2 (IC95 % -6,2 à -2,3; $p < 0,001$) dans le groupe Prograf[MC]/Advagraf[MC]. Cette différence est jugée cliniquement significative, bien que son interprétation soit limitée en l'absence de répartition aléatoire pouvant contrôler les facteurs confondants. Une analyse multivariée révèle que seule la conversion 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).

Envarsus[MC] PA est un facteur qui modifie de façon statistiquement significative la fonction rénale. Cependant, on ne peut exclure qu'une puissance plus grande ou une durée de suivi plus longue auraient permis d'identifier d'autres facteurs de néphrotoxicité. Une incertitude demeure quant à ces résultats, puisque le bénéfice d'Envarsus[MC] PA observé sur la fonction rénale dans cette étude ne semble pas avoir été répliqué dans d'autres études (Willuweit et Bunnapradist 2013).

- De plus, aucun changement important n'a été observé quant aux paramètres servant à caractériser la fonction hépatique (bilirubine, ALT, INR) que ce soit dans le temps ou entre les groupes de traitement.

En conclusion, bien que ces résultats soient empreints de limites, il est plausible qu'Envarsus[MC] PA procure des bénéfices sur la fonction rénale comparativement aux autres formulations de tacrolimus. Cela pourrait justifier l'essai de cette médication chez certains patients présentant un début de dysfonction rénale, en remplacement d'autres approches utilisées actuellement, telles que la réduction de la dose ou le remplacement de ce médicament par un autre agent immunosuppresseur (cyclosporine ou sirolimus).

D'autres études de vie réelle ont été soumises par le fabricant pour ce dossier de réévaluation (Altieri, Baccarani et Willuweit). Ces publications rapportent les résultats d'études monocentriques, rétrospectives de vie réelle avec une période d'observation variant entre 30 jours et 24 mois. Leur qualité méthodologique est jugée faible, notamment parce qu'elles sont sujettes à des biais de sélection et d'information. Aucun épisode de rejet n'a été observé dans ces études. Ainsi, malgré l'absence de comparaison robuste avec les formulations de tacrolimus qui constituent actuellement le standard de soin, rien n'indique qu'Envarsus[MC] PA soit moins efficace que ces dernières en contexte de vie réelle.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du médicament Envarsus[MC] PA, l'INESSS a reçu une lettre de la Fondation canadienne du foie, qui rapporte des opinions de patients, de proches aidants et de professionnels de la santé exprimées par le biais d'un questionnaire en ligne.

La greffe hépatique permet de changer drastiquement l'espérance de vie des patients. Les immunosuppresseurs font partie intégrante de la thérapie après la greffe et les progrès réalisés jusqu'à maintenant ont contribué à améliorer le devenir des patients greffés. Une thérapie immunosuppressive optimale permettrait de maximiser l'efficacité et de minimiser la toxicité afin de prolonger la survie du greffon et d'améliorer la qualité de vie des patients. Les principales toxicités des immunosuppresseurs rapportées dans ce questionnaire en ligne sont les tremblements, l'hypercholestérolémie, l'hyperglycémie, la diarrhée, l'hypertension artérielle, la constipation, la nausée, la fatigue, les démangeaisons, la fragilité osseuse, les douleurs articulaires et les céphalées. Les répondants au questionnaire font part de la nécessité d'avoir plus d'immunosuppresseurs disponibles et de l'importance de réduire la disparité d'accès à ceux-ci selon la province de résidence.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre d'un médecin spécialiste œuvrant auprès de patients greffés hépatiques. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi 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).

Le tacrolimus est un immunosuppresseur bien connu dont la place dans la thérapie est établie dans la greffe d'organe. Contrairement à la greffe rénale, le rejet de la greffe hépatique n'est pas un problème fréquent et survient chez environ 10 à 15 % des patients, principalement au cours de la première année suivant la greffe. De plus, l'inobservance des traitements immunosuppresseurs ne serait pas un problème majeur chez la majorité des patients greffés hépatiques. Ainsi, l'utilisation d'une formulation à prise uniquotidienne n'est pas un objectif pour tous. Avec son administration une fois par jour, Envarsus^MC PA pourrait s'ajouter à Advagraf^MC comme option thérapeutique supplémentaire.

Actuellement, les principales toxicités décrites par les cliniciens lors de l'utilisation de tacrolimus incluent notamment les tremblements, l'atteinte de la fonction rénale et les risques de cancer secondaire. Une fois les concentrations visées réduites quelques mois après la greffe, les tremblements finissent par s'estomper chez la très grande majorité des patients traités. Advenant qu'ils persistent, l'utilisation d'Envarsus^MC PA pourrait être envisagée, considérant ses caractéristiques pharmacocinétiques par rapport à celles des autres formulations de tacrolimus. En effet, la publication de Choi (2021) a rapporté une amélioration de ceux-ci dans une série de cas. Par ailleurs, il existe une expérience anecdotique de cliniciens ayant prescrit ce médicament chez des patients greffés rénaux afin de réduire les tremblements. D'autre part, un certain degré d'insuffisance rénale est observable chez près de la moitié des greffés hépatiques et près de 15 % auront éventuellement une atteinte requérant une dialyse. Il est donc souhaitable de prévenir l'apparition de toute détérioration. À ce sujet, les résultats présentés dans la publication de von Einsiedel suscitent un intérêt chez les cliniciens.

Ainsi, en considérant l'ensemble des données d'Envarsus^MC PA en greffe hépatique, les cliniciens jugent qu'il ne semble pas moins efficace ou sécuritaire que les options actuelles et qu'il constituerait une option supplémentaire sans valeur incrémentale avérée. Une approche conservatrice est préconisée pour la gestion des immunosuppresseurs. Par conséquent, selon les cliniciens, une modification de la thérapie ne sera pas envisagée pour un patient stabilisé par le traitement standard, à moins de signes d'une prise en charge sous-optimale. Ainsi, ils estiment qu'Envarsus^MC PA serait surtout envisagé chez une population restreinte, soit comme option thérapeutique additionnelle chez les patients stables qui présentent des signes d'atteinte rénale avec les options actuelles.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

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

- En cas de greffes d'organes, il est nécessaire d'instaurer un régime d'immunosuppression afin de prévenir le rejet du greffon. Bien que le rejet survienne surtout dans la période précoce suivant la greffe, la prise d'immunosuppresseurs est généralement requise toute la vie durant.
- Le tacrolimus est l'un des principaux immunosuppresseurs utilisés. Sa place dans la thérapie en greffe hépatique est bien établie. Cependant, son utilisation peut causer des complications à plus ou moins long terme, y compris, notamment, une atteinte de la fonction rénale. Cette complication constitue une préoccupation clinique constante, tant pour les cliniciens que pour les patients. Il existe donc bien un besoin de santé non comblé d'immunosuppresseur efficace contre les rejets et mieux toléré.
- Plusieurs formulations de tacrolimus sont inscrites sur les listes des médicaments, y compris Prograf^MC et une version générique (Sandoz Tacrolimus^MC), qui s'administrent deux fois par jour, ainsi

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).

qu'Advagraf[MC] et Envarsus[MC] PA, dont l'administration est uniquotidienne. Seul Envarsus[MC] PA a une indication de paiement restreinte à une utilisation pour greffe rénale découlant de son évaluation par l'INESSS en 2019.

- Aux données antérieures, de nouvelles se sont ajoutées et ont été appréciées. L'étude de von Einseidel est une étude de faible qualité méthodologique qui comporte plusieurs limites, dont son devis observationnel rétrospectif monocentrique, son absence de répartition aléatoire et son biais de sélection. Elle rapporte une amélioration de la fonction rénale sous l'effet d'Envarsus[MC] PA à 12 mois, alors qu'une détérioration chez le groupe comparateur traité par Prograf[MC]/Advagraf[MC] a été observée au cours de la même période. De plus, des publications de vie réelle sont rassurantes quant au risque de rejet. Bien qu'empreints d'incertitudes en raison des limites, ces résultats ont été jugés cliniquement pertinents compte tenu du besoin de santé existant.
- Chez une population de patients greffés hépatiques, la pharmacocinétique d'Envarsus[MC] PA est bien caractérisée et est rassurante quant aux concentrations sériques requises.
- Bien que les études ayant évalué son efficacité clinique en greffe hépatique soient de faible qualité méthodologique, rien n'indique dans l'ensemble qu'Envarsus[MC] PA soit moins efficace ou moins bien toléré que les autres formulations de tacrolimus constituant actuellement le standard de soin. Ces données s'ajoutent aux données appréciées de non-infériorité en greffe rénale qui ont conduit à la reconnaissance de la valeur thérapeutique d'Envarsus[MC] PA pour cette condition.
- En prenant en compte l'ensemble des données pharmacocinétiques et cliniques disponibles sur Envarsus[MC] PA et leur expérience clinique du tacrolimus, les cliniciens consultés jugent qu'Envarsus[MC] PA constitue une option thérapeutique additionnelle pouvant permettre l'individualisation du traitement. Plus particulièrement, l'effet sur le débit de filtration glomérulaire estimé suggère qu'Envarsus[MC] PA pourrait s'avérer une option de rechange pour certains patients présentant notamment un début de dysfonction rénale.
- Envarsus[MC] PA s'ajoute aux autres formulations de tacrolimus déjà disponibles.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de Envarsus[MC] PA est reconnue pour la prophylaxie du rejet d'organe chez les patients greffés hépatiques.

Motifs de la position unanime

- Le tacrolimus, qui constitue le principe actif d'Envarsus[MC] PA, est un immunosuppresseur bien connu et dont la place dans la thérapie est établie. Les données pharmacocinétiques rassurent sur l'absorption et l'exposition systémique attendue avec Envarsus[MC] PA.
- Prises dans leur ensemble, les données cliniques disponibles chez des patients greffés hépatiques suggèrent qu'il ne semble pas y avoir plus de rejets avec cette formulation qu'avec les autres utilisées en clinique. Elles s'ajoutent aux données de non-infériorité appréciées en greffe rénale ayant conduit à la reconnaissance de la valeur thérapeutique d'Envarsus PA pour cette condition, cette dernière étant plus susceptible au rejet.
- Le profil de toxicité d'Envarsus[MC] PA ne semble pas globalement défavorable en comparaison des autres formes de tacrolimus.
- L'administration uniquotidienne d'Envarsus[MC] PA pourrait favoriser l'observance.
- Quoique de faible qualité et incertaines, les données suggérant une amélioration de la fonction rénale d'Envarsus[MC] PA comparativement au Prograf[MC]/Advagraf[MC] sont cliniquement

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).

pertinentes et pourraient répondre à un besoin de santé constaté pour individualiser la thérapie. Par conséquent, Envarsus[MC] PA représente une option supplémentaire.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti d'Envarsus[MC] PA et de ses comparateurs pour la prophylaxie du rejet d'organe chez les adultes qui ont reçu une greffe hépatique figure dans le tableau suivant.

Coût d'acquisition d'Envarsus[MC] PA et de ses principaux comparateurs

Médicaments	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition du traitement par jour[c]	
Tacrolimus, Co. L.A. Envarsus[MC] PA	Dose de départ : 0,11 à 0,13 mg/kg/jour en une prise, puis ajustements selon la concentration plasmatique Passage d'une formulation à libération immédiate à Envarsus PA : poursuite du traitement en respectant un ratio de conversion de 1:0,7[d]	2,00 $/0,75 mg 2,50 $/1 mg 10,00 $/4 mg	2,1 mg 2,8 mg 3,5 mg 4,2 mg 4,9 mg	5,00 $ 7,00 $ 9,00 $ 10,00 $ 12,50 $
Tacrolimus, Caps. L.A. Advagraf[MC]	Dose de départ : 0,10 à 0,20 mg/kg/jour en une prise, puis ajustements selon la concentration plasmatique Passage d'une formulation à libération immédiate à Advagraf[MC] : poursuite du traitement à la même dose journalière	1,97 $/0,5 mg 2,50 $/1 mg 7,50 $/3 mg 12,50 $/5 mg	3 mg 4 mg 5 mg 6 mg 7 mg	7,50 $ 10,00 $ 12,50 $ 15,00 $ 17,50 $
Tacrolimus, Caps. Prograf[MC] et version générique	Dose de départ : 0,10 à 0,15 mg/kg/jour, fractionnée en deux prises, puis ajustements selon la concentration plasmatique	1,48 $/0,5 mg 1,89 $/1 mg 9,47 $/5 mg	3 mg 4 mg 5 mg 6 mg 7 mg	5,67 $ 7,56 $ 9,47 $ 11,36 $ 13,25 $

Caps. : Capsule; Co. : Comprimé; L.A. : Longue action.

a Selon la posologie recommandée par les monographies de produit.

b Ces prix proviennent des prix de vente garantis de la *Liste des médicaments*.

c Considérant l'individualisation de la dose de tacrolimus pour atteindre et maintenir une concentration plasmatique, les doses quotidiennes les plus fréquemment observées dans les données de facturation de la RAMQ, soit 3 à 7 mg, sont retenues pour le calcul du coût d'acquisition des comparateurs. Pour Envarsus[MC] PA, un ratio de conversion depuis le tacrolimus à libération immédiate de 1:0,7 est retenu. Les coûts sont calculés pour une personne de 76 kg de poids ou 1,85 m^2 de surface corporelle. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Pour les métaboliseurs rapides, un ratio de conversion tacrolimus à libération immédiate:Envarsus[MC] PA de 1:0,85 est plutôt recommandé.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Une analyse de minimisation des coûts non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif de comparer Envarsus[MC] PA au tacrolimus à libération immédiate ainsi qu'à Advagraf[MC] pour la prophylaxie du rejet d'organe chez les adultes qui ont reçu une greffe hépatique. Cette 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).

- se base sur deux arbres décisionnels, un spécifique à chacune des populations à traiter, soit celle amorçant le tacrolimus (*de novo*) et celle déjà en prophylaxie et stable avec le tacrolimus à libération immédiate;
- suppose un ratio de conversion de la dose de 1:1 (tacrolimus à libération immédiate:Advagraf[MC]) ainsi qu'un ratio de conversion 1:0,7 (tacrolimus à libération immédiate:Envarsus[MC] PA);
- porte sur un horizon temporel de cinq ans;
- repose sur l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre les formulations de tacrolimus à dose équipotente. Celle-ci s'appuie notamment sur les études de DuBay et d'Alloway ainsi que sur les monographies des produits;
- est réalisée selon la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux dans laquelle sont inclus le coût d'acquisition des médicaments, celui des services professionnels du pharmacien et de la marge bénéficiaire du grossiste.

Le fabricant estime que, pour la population *de novo*, Envarsus[MC] PA a un coût moyen de traitement ([redacted] $) [redacted] à celui d'Advagraf[MC] ([redacted] $) et du tacrolimus à libération immédiate ([redacted] $). Pour la population déjà en prophylaxie, Envarsus[MC] PA a un coût moyen de traitement ([redacted] $) [redacted] à celui d'Advagraf[MC] ([redacted] $).

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate et rien ne porte à croire que les différentes formulations de tacrolimus ont une efficacité et une innocuité différentielles. Toutefois, le fabricant estime un coût de traitement à partir des doses moyennes d'Envarsus[MC] PA calculées à partir des parts de marchés détenues en Allemagne, Espagne et France. L'INESSS, en raison de l'individualisation rapide de la dose, de sa stabilisation et d'une prise en continu à vie du tacrolimus, retient une approche différente pour des fins de simplification. Il estime plutôt un coût moyen mensuel pour l'ensemble des patients avec une greffe hépatique à partir des doses moyennes calculées selon les statistiques de facturation de la RAMQ du tacrolimus. De plus, il estime que l'Advagraf[MC] serait la prophylaxie la plus à même d'être remplacée par Envarsus[MC] PA en raison de son action prolongée et de sa prise uniquotidienne. Tout comme le fabricant, il retient un ratio de conversion de 0,7 pour déterminer la dose quotidienne à retenir afin de calculer le coût d'Envarsus[MC] PA. Cette analyse considère le coût d'acquisition des médicaments, celui des services professionnels du pharmacien ainsi que celui de la marge bénéficiaire du grossiste.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Envarsus[MC] PA à Advagraf[MC] pour le traitement de la prophylaxie du rejet d'organe chez les adultes ayant reçu une greffe hépatique (INESSS)

Médicament	Envarsus[MC] PA	Advagraf[MC]
SCÉNARIO DE BASE[a,b,c]		
Coût moyen mensuel	243 $	343 $
ANALYSE DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTE : SCÉNARIO SUPÉRIEUR[a,b,d]	288 $	343 $

a Les estimations incluent les coûts d'acquisition du médicament, ainsi que ceux des services professionnels du pharmacien et de la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les doses moyennes de tacrolimus sont estimées à partir des statistiques de facturation de la RAMQ dans la période s'échelonnant du 1er août 2020 au 31 juillet 2021.
c Tient compte d'un ratio de conversion du tacrolimus à libération immédiate:Envarsus[MC] PA de 1:0,7.
d Tient plutôt compte d'un ratio de conversion du tacrolimus à libération immédiate:Envarsus[MC] PA de 1:0,85, représentant le ratio des métaboliseurs rapides.

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

Il en ressort qu'une prophylaxie par Envarsus[MC] PA plutôt que par Advagraf[MC] s'accompagne de bénéfices de santé similaires, ainsi que d'économies mensuelles (100 $). Bien que l'ampleur des économies soit moins grande, ce constat demeure en présumant un ratio de conversion inférieur.

Rappelons que lors d'un changement de formulation de tacrolimus, des dosages sériques additionnels à l'amorce du traitement sont nécessaires afin de s'assurer de respecter les doses cibles. Il n'est toutefois pas attendu que ces frais additionnels modifient les constats de la présente analyse.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Selon l'avis des experts consultés au cours des présents travaux, l'ajout de cet immunosuppresseur sur les listes pourrait nécessiter dans les premiers temps quelques dosages sériques de plus lors du passage d'une autre formulation de tacrolimus à Envarsus[MC] PA, soit environ deux à trois dosages dans le premier mois comparativement à un à deux dosages lors d'une transition du tacrolimus à libération immédiate à Advagraf[MC]. Avec l'expérience clinique, un dosage moins fréquent lors de la transition est attendu.

Cependant, puisqu'une dose identique procure une concentration sérique différente, le risque de substituer par inadvertance une marque de tacrolimus à longue durée d'action par l'autre pourrait entraîner des conséquences graves, notamment une toxicité ou le rejet du greffon. Ce risque exige une vigilance particulière afin de mettre en évidence qu'Envarsus[MC] PA ne constitue pas un générique d'Advagraf[MC] et qu'un ajustement de dose à la baisse est nécessaire lors de l'utilisation d'Envarsus[MC] PA afin d'obtenir la même concentration sérique qu'avec Advagraf[MC]. Les experts consultés estiment que le risque d'erreur de médication est possible, mais demeure faible. Cependant, ils sont d'avis que des précautions sont de mise afin de clairement établir la non-interchangeabilité dose pour dose de cette formulation avec celles existantes. En ce sens, des outils d'aide à la décision peuvent être une source de référence pour les cliniciens. Des mesures appropriées pour limiter ce risque devraient toutefois être instaurées dans les milieux de pratique. À cet égard, Santé Canada a publié en juillet 2019 un avis de sécurité destiné aux professionnels de la santé. Dans le but de réduire les risques associés à des erreurs médicamenteuses entre les différentes formulations orales de tacrolimus, il est notamment conseillé aux prescripteurs d'indiquer clairement sur les ordonnances le nom commercial et la formulation du tacrolimus à utiliser. Une alerte automatisée dans les systèmes d'ordonnances en pharmacie est par ailleurs suggérée. De plus, les patients recevant tacrolimus doivent être avisés de communiquer avec leur professionnel de la santé s'ils remarquent des changements quant à l'apparence, la dose ou le nom commercial de leur médicament, dont ils n'ont pas été informés.

Finalement, au cours de cette réévaluation, le transfert d'Envarsus[MC] PA dans la liste régulière des médicaments est considéré, à l'instar des autres formulations de tacrolimus présentement inscrites sur les listes. En effet, il est peu probable que ce médicament soit prescrit pour les indications autres que la greffe hépatique ou rénale. Advenant le transfert dans la section régulière des listes des médicaments, il est possible que plus de patients greffés rénaux reçoivent Envarsus[MC] PA, car il ne sera plus nécessaire de faire parvenir à la RAMQ une demande d'autorisation de paiement pour ces derniers.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue sur les listes à Envarsus[MC] PA pour la prophylaxie du rejet d'organe chez les adultes qui ont reçu

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	**Valeurs** (valeurs alternatives)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients au Québec ayant reçu une greffe de foie (sur 3 ans)	1 860, 1 944 et 2 032	1 977, 1 962 et 2 050
Proportion de patients ayant reçu une greffe de foie, traités par le tacrolimus	[redacted] %	85 % (95 %)
Proportion de patients amorçant le tacrolimus (*de novo*) ou stabilisés par le tacrolimus à libération immédiate	[redacted] et [redacted] %	6 et 94 %
Proportion de patients adultes	[redacted] %	92 %
Proportion des patients assurés par la RAMQ	[redacted] %	48 %
Nombre annuel cumulatif de patients nouvellement admissibles au traitement (sur 3 ans) Patients amorçant le tacrolimus Patients stabilisés par le tacrolimus	 [redacted], [redacted] et [redacted] [redacted], [redacted] et [redacted]	 42, 44 et 46 663, 693 et 770
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Proportion de patients recevant Advagraf[MC]	[redacted] %	45 %
Parts de marché d'Envarsus[MC] PA (sur 3 ans) Patients amorçant le tacrolimus Patients stabilisés par le tacrolimus	 [redacted], [redacted] et [redacted] % [redacted], [redacted] et [redacted] %	 0 % 3, 5 et 9 % (1, 2 et 3 %)
Principale provenance de ces parts de marché	Tacrolimus à libération immédiate et Advagraf[MC] ([redacted])	Advagraf[MC]
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen annuel par personne traitée[a] Envarsus[MC] PA Tacrolimus à libération immédiate Advagraf[MC]	 [redacted] $[b] et [redacted] $[c] [redacted] $[b] et [redacted] $[c] [redacted] $[b] et [redacted] $[c]	 2 950 $[d] s.o. 4 168 $[e]

a Les estimations incluent les coûts d'acquisition du médicament, ainsi que ceux des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Coût moyen par patient amorçant le tacrolimus.
c Coût moyen par patient stabilisé par tacrolimus.
d Coût moyen par patient, estimé à partir des données de facturation de la RAMQ.
e Coût moyen par patient, estimé à partir des données de facturation de la RAMQ du tacrolimus à libération immédiate ainsi qu'un ratio de conversion de 1:0,7 (tacrolimus à libération immédiate:Advagraf[MC]).

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire attendu pour la population ciblée par l'indication. De plus, les hypothèses formulées à l'égard du nombre de patients admissibles au traitement et des parts de marché attendues d'Envarsus[MC] PA sont jugées plausibles. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des postulats formulés et a apporté des modifications. 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 : Le fabricant estime que [redacted] des patients reçoivent actuellement une formulation de tacrolimus comme prophylaxie à la suite de leur greffe hépatique. Toutefois, selon les experts consultés, une minorité de patients reçoivent plutôt de la cyclosporine. Cette modification réduit le nombre de patients à traiter.
- Proportion de patients recevant Advagraf[MC] : En se fondant sur les données tirées de la plateforme Pharmastat d'IQVIA[MC], le fabricant estime qu'un peu plus de [redacted] des patients en prophylaxie reçoit Advagraf[MC]. Pour estimer cette proportion, l'INESSS se base plutôt sur le nombre de bénéficiaires ayant reçu ces traitements dans la dernière année, provenant des données de facturation de la RAMQ. Cette modification réduit la taille du marché.
- Coût moyen annuel par personne traitée : Le fabricant estime celui des patients *de novo* et celui des patients stables à partir des doses moyennes par patient d'Envarsus[MC] PA provenant des données des parts de marché de chaque teneur de ce produit en Allemagne, Espagne et France. L'INESSS estime plutôt un coût moyen annuel pour tous les patients indépendamment de leur stade de traitement à partir des données de facturation de la RAMQ. Afin de calculer celui d'Envarsus[MC] PA, un ratio de conversion de 0,7 a été appliqué sur les répartitions réelles des doses de tacrolimus. Cette modification réduit le coût moyen annuel des traitements.

Il est à noter que, bien qu'aucun autre usage non homologué ne soit attendu concernant Envarsus[MC] PA après son transfert dans la section régulière des listes, celui-ci pourrait occasionner une augmentation marginale de son usage pour la prophylaxie de la greffe rénale et, donc, engendrer des économies supplémentaires sur le budget de la RAMQ (INESSS 2019).

Impacts budgétaires du transfert dans la section régulière des listes de Envarsus[MC] PA (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a,b]	44 318 $	95 967 $	173 273 $	314 558 $
Nombre de personnes	17	36	65	65[c]
IMPACT NET[d]				
RAMQ	-19 846 $	-44 624 $	-80 351 $	-144 821 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[e]		-160 372 $
		Scénario supérieur[f]		-51 285 $

a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ.
b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur trois ans et assume que les patients continuent le traitement d'une année à l'autre.
d Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
e Les estimations sont réalisées en tenant compte du fait que 95 % des patients ayant reçu une greffe hépatique sont traités par une formulation de tacrolimus.
f Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché pour Envarsus[MC] PA de 1, 2 et 3 % au cours des trois prochaines années (plutôt que 3, 5 et 9 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies de 144 821 $ seraient engendrées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant le transfert dans la section régulière des listes d'Envarsus[MC] PA. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 65 patients seraient traités.

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

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

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

Valeur thérapeutique

- Le tacrolimus est l'un des principaux immunosuppresseurs utilisés en greffe hépatique. Cependant, son utilisation peut causer des complications à plus ou moins long terme, y compris, notamment, une atteinte de la fonction rénale. Cette complication constitue une préoccupation clinique constante. Il existe donc un besoin de santé non comblé d'un immunosuppresseur efficace contre les rejets, mieux toléré et facilitant l'observance.
- Chez une population de patients greffés hépatiques, la pharmacocinétique d'Envarsus^MC PA est bien caractérisée et rassurante quant aux concentrations sériques requises. De plus, rien n'indique qu'Envarsus^MC PA soit moins efficace ou moins bien toléré que les autres formulations constituant actuellement le standard de soin.
- Envarsus^MC PA s'ajoute aux autres formulations de tacrolimus déjà disponibles.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le coût mensuel moyen d'Envarsus^MC PA est de 243 $. Il est inférieur d'environ 29 % à celui d'Advagraf^MC.

Capacité organisationnelle

- Lors de toutes modifications de formulation du tacrolimus, des dosages sériques sont nécessaires afin de s'assurer de respecter les concentrations cibles. Comparativement aux pratiques actuelles en greffe hépatique, un dosage additionnel est initialement attendu concernant Envarsus^MC PA lors de transfert d'une autre forme de tacrolimus, puisqu'il s'agit d'une nouvelle formulation avec laquelle les cliniciens devront se familiariser.
- De plus, Santé Canada a souligné en 2019 le fait que les formulations de tacrolimus disponibles ne sont pas interchangeables et qu'en cas de substitution par inadvertance sans ajustement posologique, un risque d'erreur médicamenteuse est possible, ce qui peut avoir des répercussions dramatiques telles que le rejet du greffon ou une toxicité importante. Cette préoccupation est partagée par les cliniciens consultés. Des mesures appropriées devraient être mises en place pour limiter cette possibilité, notamment par des mises en garde établissant clairement la non-interchangeabilité de cette formulation avec les formulations existantes dose pour dose dans les outils d'aide à la décision des cliniciens, en indiquant le nom commercial et la formulation du tacrolimus sur les ordonnances et en implémentant des alertes automatisées dans les systèmes d'ordonnances en pharmacie.

Fardeau budgétaire

- Le transfert d'Envarsus^MC PA dans la section régulière des listes engendrerait des économies d'environ 145 000 $ sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années, et ce, pour le traitement de 65 patients.
- Avec un transfert dans la liste régulière des médicaments, il est peu probable qu'Envarsus^MC PA soit utilisé pour des usages non homologués.

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

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de recommander le transfert d'Envarsus[MC] PA dans la section régulière des listes des médicaments.

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

Motifs de la position unanime

- Envarsus[MC] PA contient du tacrolimus, qui est un immunosuppresseur bien connu dont la place dans la thérapie est établie.
- L'ensemble des données disponibles chez des patients greffés hépatiques rassurent sur sa pharmacocinétique. De plus, elles suggèrent que les rejets ne surviennent pas plus fréquemment avec cette formulation qu'avec les autres formulations utilisées couramment et que son profil d'innocuité n'est pas plus défavorable.
- L'administration uniquotidienne d'Envarsus[MC] PA pourrait favoriser l'observance.
- Le signal d'une amélioration de la fonction rénale en faveur d'Envarsus[MC] PA, quoique provenant de données de faible qualité, est cliniquement pertinent et pourrait répondre à un besoin de santé observé. Par conséquent, Envarsus[MC] PA représente une option supplémentaire pour les patients greffés hépatiques.
- Envarsus[MC] PA a un coût de traitement mensuel inférieur à celui d'Advagraf[MC], et ce, pour une efficacité et une innocuité jugées comparables.
- Son usage serait associé à des économies modestes sur le budget de la RAMQ sur trois ans.
- À l'instar des autres formulations orales de tacrolimus, les membres recommandent qu'Envarsus[MC] PA soit inscrit à la section régulière des listes.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

D'un point de vue administratif, il est recommandé qu'Envarsus[MC] PA (comprimé longue action) soit inscrit sur les listes des médicaments dans un encadré différent de celui d'Advagraf[MC] (capsule longue action) afin de limiter les risques possibles d'erreur de médication. Ces deux formulations ne sont pas interchangeables dose pour dose.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Alloway RR, Eckhoff DE, Washburn WK, et coll.** Conversion from twice daily tacrolimus capsules to once daily extended-release tacrolimus (LCP-Tacro): Phase 2 trial of stable liver transplant recipients. Liver Transpl 2014;20:564-75.
- **Altieri M, Delaval G, Kimmoun E, et coll.** Conversion from once-daily prolonged-release tacrolimus to once-daily extended-release tacrolimus in stable liver transplant recipients. Exp Clin Transplant 2018;16(3):321-5.
- **Baccarani U, Velkoski J, Pravisani R, et coll.** MeltDose technology vs once-daily prolonged release tacrolimus in de novo liver transplant recipients. Transplant Proc 2019;51(9):2971-3.
- **BC Transplant.** Medication guidelines for solid organ transplants v2. Mai 2021. Disponible à : http://www.transplant.bc.ca/Documents/Health%20Professionals/Clinical%20guidelines/Clinical%20Guidelines%20for%20TRANSPLANT%20MEDICATIONS.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).

- **Budde K, Bunnapradist S, Grinyo JM, et coll.** Novel once-daily extended-release tacrolimus (LCPT) versus twice-daily tacrolimus in *de novo* kidney transplants: one-year results of Phase III, double-blind, randomized trial. Am J Transplant 2014;14:2796-806.
- **Bunnapradist S, Ciechanowski K, West-Thielke P, et coll.** Conversion from twice-daily tacrolimus to once-daily extended release tacrolimus (LCPT): the phase III randomized MELT trial. Am J Transplant 2013;13:760-9.
- **Choi D, Thaker S, West-Thielke P, et coll.** Evaluating the conversion to extended-release tacrolimus from immediate-release tacrolimus in liver transplant recipients. Eur J Gastroenterol Hepatol 2021;33:1124-8.
- **Choudhary NS, Saigal S, Bansal RK, et coll.** Acute and chronic rejection after liver transplantation: what a clinician needs to know. J Clin Exp Hepatol 2017;7(4):358-66.
- **DuBay D, Teperman L, Ueda K, et coll.** Pharmacokinetics of once-daily extended-release tacrolimus tablets versus twice-daily capsules in de novo liver transplant. Clinical Pharmacology in Drug Development 2019;8:995-1008.
- **European association for the study of the liver (EASL).** EASL clinical practice guidelines: liver transplantation. J Hepatol 2016;64:433-85.
- **Hardinger K et Magee CC.** Pharmacology of cyclosporine and tacrolimus. UpToDate. Mis à jour 6 février 2020.
- **Institut canadien d'information sur la santé.** Traitement du stade terminal de l'insuffisance organique au Canada : Registre canadien des insuffisances et des transplantations d'organes, 2010 à 2019 — tableaux de données, transplantations autres que rénales. Ottawa, ON: CIHI; 2020. [En ligne. Page consultée le 18 octobre 2021] Disponible à : https://www.cihi.ca/sites/default/files/document/extra-renal-transplants-2010-2019-data-tables-fr.xlsx.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. ENVARSUS PA[MC] – Prophylaxie du rejet d'organe (greffe rénale ou hépatique) Québec, Qc: INESSS;2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2019/Envarsus_2019_08.pdf.
- **Laboratoires Paladin.** Monographie de produit Envarsus[MC] PA. Saint-Laurent; juin 2020.
- **Levitsky J, Goldberg D, Smith AR, et coll.** Acute rejection increases risk of graft failure and death in recent liver transplant recipients. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15(4):584-93.
- **Millson C, Considine A, Cramp ME, et coll.** Adult liver transplantation clinical guideline – part 2: surgery and post-operation. Frontline Gastroenterology 2020;11:385-96.
- **O'Grady JG, Burroughs A, Hardy P, et coll.** Tacrolimus versus microemulsified ciclosporin in liver transplantation: the TMC randomized controlled trial. Lancet 2002; 360:1119-25.
- **O'Grady JG, Hardy P, Burroughs AK, et coll.** Randomised controlled trial of tacrolimus versus microemulsified cyclosporin (TMC) in liver transplantation: poststudy surveillance to 3 years. Am J Transplant 2007;7(1):137-41.
- **Reddy KR.** Liver transplantation in adults: clinical manifestations and diagnosis of acute T-cell mediated (cellular) rejection of the liver allograft, UpToDate. Mise à jour 12 février 2021.
- **Rostaing L, Bunnapradist S, Grinyo JM, et coll**. Novel once-daily extended-release tacrolimus versus twice-daily tacrolimus in de novo kidney transplant recipients: two-year results of phase 3, double-blind, randomized trial. Am J Kidney Dis 2016;67(4):648-59.
- **Safinia N, Vaikunthanathan T, Lechler RI, et coll.** Advances in liver transplantation: where are we in the pursuit of transplantation tolerance? Eur J Immunol 2021;51:2373-86.
- **Santé Canada.** Tacrolimus et le risque de rejet du greffon associé à des erreurs médicamenteuses: substitution par inadvertance entre différentes formulations orales. Émis le 22 juillet 2019. [En ligne. Page consultée le 28 octobre 2021] https://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/70511a-fra.php.
- **Shütte-Nütgen K, Thölking G, Steinke J, et coll.** Fast tac metabolizers at risk – it is time for a c/d ratio calculation J Clin Med 2019;8:587.
- **Thölking G, Siats L, Fortmann C, et coll.** Tacrolimus concentration/dose ratio is associated with renal function after liver transplantation. Ann Transplant 2016; 21:167-79.
- **Thölking G, Shütte-Nütgen K, Schmitz J, et coll.** A low tacrolimus concentration/dose ratio increases the risk for the development of acute calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity. J Clin Med 2019;8:1586
- **Transplant Québec**. Statistiques officielles 2020. Février 2021. Disponible à : https://www.transplantquebec.ca/sites/default/files/bilan_2020_public_1.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).

- **von Einsiedel J, Tholking G, Wilms C, et coll.** Conversion from standard-release tacrolimus to MeltDose tacrolimus (LCPT) improves renal function after liver transplantation. J Clin Med 2020;9:1654.
- **Willuweit K, Frey A, Hörster A, et coll.** Real-world administration of once-daily MeltDose prolonged-release tacrolimus (LCPT) allows for dose reduction of tacrolimus and stabilizes graft function following liver transplantation. J Clin Med 2020;10:124.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

KETOVIE[MC] PEPTIDE 4:1

Épilepsie réfractaire

Avis transmis au ministre en novembre 2021

Marque de commerce : KetoVie peptide 4:1
Dénomination commune : Formule nutritive – cétogène (semi-élémentaire)
Fabricant : Ajinomoto
Forme : Liquide
Teneur : 250 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 formule nutritive cétogène KetoVie[MC] peptide 4:1 (KetoVie[MC] peptide) sur la *Liste des médicaments* du régime général pour le traitement des enfants atteints d'épilepsie réfractaire avec fonction digestive altérée ou intolérance aux protéines intactes, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue pour le paiement

- pour l'alimentation entérale ou orale des enfants de moins de 18 ans :

  - atteints d'épilepsie réfractaire malgré l'essai sur une période adéquate d'au moins deux médicaments anticonvulsivants appropriés et bien tolérés, utilisés soit en monothérapie ou en combinaison;
    et
  - ayant une fonction gastro-intestinale altérée ou une intolérance aux protéines intactes.

  Lors de la demande initiale, le médecin doit indiquer le nombre de crises par semaine avant l'introduction d'une formule cétogène. Cette demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

  Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques d'une formule nutritive cétogène inscrite sur la liste, soit :

  - une diminution de plus de 50 % de la fréquence des crises depuis le début du traitement;
    ou
  - une diminution de la sévérité des crises.

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 demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

KetoVie^MC peptide est une préparation pour régime cétogène conçue pour les besoins nutritionnels de patients requérant une diète riche en lipides, faible en glucides et contenant un niveau adéquat de protéines. La formulation est composée d'un ratio 4:1, c'est-à-dire quatre parts de lipides pour une part combinée de glucides et de protéines. Les protéines de KetoVie^MC peptide sont hydrolysées (peptides) afin d'en faciliter la digestion. KetoVie^MC peptide est destiné à la prise en charge diététique des personnes âgées d'un an ou plus atteintes d'épilepsie réfractaire et ayant une fonction digestive altérée ou une intolérance aux protéines intactes. Cette formule nutritive peut être utilisée par voie orale ou par sonde gastrique comme substitut à un repas ou pour combler les besoins nutritifs des personnes suivant une diète cétogène à base d'aliments solides. Les formules nutritives cétogènes KetoVie^MC 4:1 (Ketovie^MC) et KetoCal^MC 4:1 (Ketocal^MC), qui contiennent toutes deux des protéines intactes, figurent dans la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* pour le traitement des enfants de moins de 18 ans atteints d'épilepsie réfractaire.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de KetoVie^MC peptide par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique des formules nutritives cétogènes a déjà été reconnue pour le traitement de l'épilepsie réfractaire (INESSS 2020). En effet, lors des précédents travaux, l'efficacité de la diète cétogène en ajout au traitement pharmacologique pour réduire le nombre de crises chez les enfants atteints d'épilepsie réfractaire avait été reconnue et il avait été conclu que les régimes cétogènes incluant des formules nutritives KetoCal^MC et KetoVie^MC sont au moins équivalents aux régimes cétogènes seuls, tels que les régimes cétogènes classiques et la diète Atkins modifiée. Par conséquent, pour l'appréciation de la valeur thérapeutique de KetoVie^MC peptide, l'INESSS a évalué principalement les particularités en ce qui concerne la composition de cette formule.

Il ressort de cette évaluation les principaux constats suivants :

- Malgré certaines différences de composition, les formules nutritives KetoVie^MC peptide, KetoCal^MC et KetoVie^MC ont des apports nutritionnels et énergétiques en adéquation avec les exigences de la diète cétogène 4:1.
- Contrairement à KetoCal^MC, qui est un mélange de protéines intactes de caséine (80 %) et de lactosérum (20 %), les formules KetoVie^MC et KetoVie^MC peptide contiennent toutes deux 100 % de protéines de lactosérum, lesquelles sont toutefois hydrolysées sous forme de peptides dans la préparation de KetoVie^MC peptide, alors qu'elles demeurent intactes dans KetoVie^MC.
- Le lactosérum pourrait être une protéine privilégiée chez les patients qui ont des troubles gastro-intestinaux tels que le ralentissement de la vidange gastrique et le reflux. En effet, bien que plusieurs facteurs puissent affecter la vidange gastrique, des données ont montré que les patients

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

avec une faible motilité gastrique qui consomment des protéines de lactosérum ont une vidange gastrique améliorée comparativement à ceux qui ingèrent des protéines laitières à forte teneur de caséine (Savage 2012, Kuyumcu 2015, Meyer 2015).

- Les protéines hydrolysées sous forme de peptides de cette formule nutritive seraient plus facilement absorbées comparativement à des protéines intactes, en raison de la chaîne plus courte d'acides aminés et du besoin réduit en enzymes digestives. En effet, les experts consultés sont d'avis que les préparations cétogènes à base de peptides pourraient être d'utilité chez les patients qui utilisent des sondes d'alimentation entérales ou qui présentent des problèmes de malabsorption, de diarrhée, de vidange gastrique ralentie ou d'intolérance aux protéines intactes. Il est à noter que cette formule n'est toutefois pas destinée aux patients ayant une allergie aux protéines bovines.
- Le profil lipidique de KetoVie[MC] peptide diffère de celui de KetoVie[MC] avec une diminution de la quantité des triglycérides à chaîne moyenne (14 % comparativement à 25 %, respectivement). Cette diminution pourrait favoriser une meilleure tolérance gastro-intestinale des patients. Les TCM sont absents de la préparation de KetoCal[MC].

Besoin de santé

Actuellement, aucune formule nutritive cétogène destinée aux personnes atteintes d'épilepsie réfractaire ayant une intolérance aux protéines intactes ou une fonction gastro-intestinale altérée n'est inscrite sur la *Liste des médicaments*. Or, les troubles de motilité gastrique et de constipation peuvent être observés chez les patients recevant des thérapies cétogènes, en raison du ralentissement du temps de transit intestinal des graisses alimentaires et de la faible consommation de fibres (Kossoff 2009). Il existe donc un besoin de formule nutritive cétogène à la composition en protéines adaptée (hydrolysée) à cette clientèle et facile à administrer.

En conclusion, compte tenu de ce qui précède, l'INESSS est d'avis que la formule cétogène KetoVie[MC] peptide satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'épilepsie réfractaire chez les enfants. Elle représente une option supplémentaire de préparation pour régime cétogène; toutefois, sa formulation comblerait un besoin de santé pour les patients ayant des problèmes gastro-intestinaux ou une intolérance aux protéines intactes.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti d'une bouteille de KetoVie[MC] peptide et celui de ses comparateurs, utilisés pour le traitement d'enfants atteints d'épilepsie réfractaire à au moins deux traitements anticonvulsivants et nécessitant des formules nutritives cétogènes comme source nutritionnelle, se trouvent 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).

Coût d'acquisition de KetoVie^MC peptide 4:1 et de ses principaux comparateurs

Formule nutritive cétogène	Posologie quotidienne considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût de traitement annuel[c]
KetoVie^MC peptide, supplément liquide, sans saveur	1 à 3 ans : 684 ml 4 à 8 ans : 1 135 ml 9 à 18 ans : 1 460 ml	8,90 $/250 ml (0,0237 $/kcal)	< 9 748 à < 19 496 $
KetoVie^MC, supplément liquide, chocolat	1 à 3 ans : 653 ml 4 à 8 ans : 1 085 ml 9 à 18 ans : 1 394 ml	5,88 $/250 ml (0,0151 $/kcal)	< 6 442 à < 10 737 $
KetoVie^MC, supplément liquide, vanille	1 à 3 ans : 707 ml 4 à 8 ans : 1 175 ml 9 à 18 ans : 1 510 ml	5,43 $/250 ml (0,0151 $/kcal)	< 5 947 à < 9 911 $
KetoCal^MC, supplément liquide, toutes saveurs	1 à 3 ans : 680 ml 4 à 8 ans : 1 130 ml 9 à 18 ans : 1 450 ml	5,37 $/237 ml (0,0151 $/kcal)	< 5 881 à < 13 721 $
KetoCal^MC, poudre orale	1 à 3 ans : 145 g 4 à 8 ans : 240 g 9 à 18 ans : 309 g	30 $/300 g (0,0142 $/kcal)	< 5 400 à < 11 340 $

a Posologie mesurée en fonction des apports caloriques quotidiens recommandés et du poids moyen des enfants selon leur âge (à savoir 12 kg pour les 1 à 3 ans, 20 kg pour les 4 à 8 ans et 36,5 kg pour les 9 à 18 ans).

b Coût établi selon le prix de vente garanti de la *Liste des médicaments* du 29 septembre 2021 ou selon le prix soumis par le fabricant. Il n'inclut pas le coût des services professionnels du pharmacien ni la marge bénéficiaire du grossiste.

c Aux fins des calculs annuels, des pertes en fonction de l'usage dans l'année ont été considérées en raison des formats disponibles. Rappelons aussi que les formules nutritives cétogènes remplacent ou s'ajoutent au régime cétogène 4:1 alimentaire solide. En l'absence d'information plus détaillée sur le taux de remplacement complet, l'INESSS estime que ces valeurs surestiment ce qui sera réellement observé.

Tous ces coûts sont considérés comme étant maximaux puisqu'ils sont calculés pour une alimentation exclusivement à partir de ces formules nutritives. En pratique, certains patients auront recours à une formule nutritive en complément d'une diète cétogène à base d'aliments solides; les coûts d'acquisition des formules s'en trouveront donc réduits.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Une mise en parallèle des coûts et des conséquences, réalisée par l'INESSS, est présentée. Celle-ci a pour objectif de mettre en évidence certains indicateurs de l'appréciation du rapport entre les coûts et les bénéfices de santé apportés par une diète cétogène solide 4:1 supplémentée par l'utilisation de KetoVie^MC peptide et celui d'une diète cétogène solide 4:1 seule ou supplémentée par des formules nutritives cétogéniques inscrites sur les listes pour le traitement des enfants épileptiques réfractaires aux antiépileptiques. Les principaux constats sont les suivants :

- Comme mentionné précédemment, il est admis que les régimes cétogènes incluant des formules nutritives KetoCal^MC et KetoVie^MC sont au moins équivalents aux régimes cétogènes 4:1 seuls en termes de réduction du nombre de crises.
- Certains patients recevant des thérapies cétogènes 4:1 présentent des troubles de motilité gastrique, de la constipation ou encore une intolérance au lactosérum bovin. Cela s'accompagne d'une potentielle réduction de l'adhésion au traitement puisqu'actuellement, aucune formule nutritive n'est conçue pour ces affections spécifiquement. Les formules nutritives actuelles pourraient ainsi imposer aux enfants de poursuivre leur régime actuel (diète cétogène 4:1 solide supplémentée, totalement ou partiellement par KetoCal^MC ou KetoVie^MC), bien qu'elles soient mal

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).

adaptées, et alors impacter leur qualité de vie et celle de leur famille. Dans certains cas d'intolérance plus grave, les patients peuvent être amenés soit vers une alimentation solide exclusivement, soit à cesser la diète cétogène. La formule nutritive cétogène KetoVie[MC] peptide permettrait de pallier plusieurs de ces situations, car les protéines qu'elle contient proviennent de lactosérum hydrolysé, ce qui en fait un produit adapté aux besoins des patients souffrants de troubles digestifs ou d'intolérance aux protéines intactes.

- La formule nutritive cétogène KetoVie[MC] peptide représente un coût de traitement annuel moyen équipondéré par catégorie d'âge d'au plus 16 945 $; celui-ci est plus élevé que celui de ses comparateurs (au plus 10 327 $).

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Actuellement, les enfants atteints d'épilepsie réfractaire requérant une préparation pour régime cétogène utilisent KetoVie[MC] ou KetoCal[MC]. Or, celle-ci peut causer chez certains patients des troubles gastro-intestinaux qui affectent notamment la qualité de vie et qui pourraient nécessiter l'abandon de la diète cétogène. KetoVie[MC] peptide pourrait être utilisé chez ces patients qui, autrement, se retrouveraient sans traitement adapté à leurs besoins. De plus, mentionnons que l'abandon de la diète cétogène pourrait autrement avoir des conséquences sur la prise en charge de la maladie épileptique et des répercussions sur l'utilisation des ressources du système de santé. KetoVie[MC] peptide serait par ailleurs un traitement à considérer pour une faible proportion des patients qui, à l'origine, présentent déjà des problèmes gastro-intestinaux (par exemple, le ralentissement du transit intestinal) ou une intolérance aux protéines intactes et pour lesquels KetoVie[MC] et KetoCal[MC] ne sont pas indiqués. Par conséquent, KetoVie[MC] peptide pourrait favoriserait la prise en charge globale de l'épilepsie réfractaire chez certains patients.

Ainsi, bien que KetoVie[MC] peptide soit jugé inefficient pour le traitement d'enfants atteints d'épilepsie réfractaire aux anticonvulsivants et nécessitant une diète cétogène, il pourrait permettre d'obtenir des bénéfices cliniques et de qualité de vie chez les patients présentant des problèmes d'intolérance aux protéines intactes ou une fonction gastro-intestinale altérée. De plus, son utilisation pourrait aussi avoir des conséquences bénéfiques sur le système de santé en diminuant l'utilisation des ressources et en réduisant les coûts de prise en charge des patients devant cesser leur diète cétogène 4:1. À la lumière de l'ensemble des constats mentionnés ci-dessus, l'INESSS est d'avis que le coût supplémentaire généré par KetoVie[MC] peptide pourrait être justifié par ses bénéfices, pour cette indication.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire a été réalisée par le fabricant pour évaluer les conséquences financières liées à l'inscription de la formule nutritive KetoVie[MC] peptide pour le traitement des enfants atteints d'une épilepsie réfractaire malgré l'essai d'au moins deux traitements anticonvulsivants et qui présentent une fonction gastro-intestinale altérée ou une intolérance aux protéines bovines intactes. 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	**Valeurs** (valeurs alternatives)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de cas d'épilepsie diagnostiqués annuellement au Canada	15 000	s. o.
Proportion d'entre eux qui sont des Québécois âgés de moins de 18 ans et qui sont couverts par le régime public d'assurance médicaments, respectivement	[redacted] et [redacted] %	s. o.
Proportion de patients réfractaires aux antiépileptiques et pour laquelle un régime cétogène est recommandé	[redacted] et [redacted] %	s. o.
Proportion d'entre eux ne présentant pas de maladie métabolique concomitante[a]	[redacted] %	s. o.
Nombre estimé de patients recevant une des formules nutritives KetoCal[MC] ou KetoVie[MC]	s. o.	14[a]
Prévalence des cas de troubles digestifs ou d'intolérance aux protéines intactes de lactosérum bovin	[redacted] %	8 % (4 %-16 %)
Nouveaux patients admissibles à KetoVie[MC] peptide (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	1, 1 et 1
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de KetoVie[MC] peptide (sur 3 ans)	[redacted] %	100 %
Provenance des parts de marché	Peptamen junior[MC]	KetoVie[MC] et KetoCal[MC]
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen mensuel de traitement		
KetoVie[MC] peptide	[redacted] $	1 412 $
Peptamen Junior[MC]	[redacted] $	s. o.
Coût pondéré moyen des formules KetoVie[MC] et KetoCal[MC]	s. o.	861 $

s. o. : Sans objet.

a Estimation obtenue à partir des données de facturation de la RAMQ, extraction réalisée pour l'année 2021.

Selon le fabricant, le remboursement de KetoVie[MC] peptide pour [redacted] patients engendrerait une économie sur trois ans d'environ [redacted] $ pour la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle d'impact budgétaire proposée par le fabricant est adéquate. Elle permet de représenter justement l'incidence budgétaire escomptée à la lumière des hypothèses formulées. Néanmoins, l'Institut a retenu une approche différente pour définir la population des nouveaux patients admissibles à KetoVie[MC] peptide. En effet, l'utilisation des données de facturation de la RAMQ a été préférée à l'approche épidémiologique. Aussi, plusieurs paramètres ont été modifiés. Les principaux sont ceux présentés ci-après :

- Prévalence des cas de troubles digestifs ou d'intolérance aux protéines intactes de lactosérum bovin : À partir des données de la documentation scientifique, le fabricant estime que [redacted] % des patients présenteraient une allergie aux protéines intactes de lactosérum bovin. Or, celui-ci exclut les autres types d'intolérance. À partir des données recueillies dans le rapport publié par l'INESSS sur « Le régime cétogène dans le traitement de l'épilepsie réfractaire », il estime plutôt à 8 % le taux de prévalence des cas de troubles digestifs ou d'intolérance aux protéines intactes de lactosérum bovin. Cette modification augmente l'impact budgétaire.
- Provenance des parts de marché : Le fabricant estime que le seul comparateur du traitement est le Peptamen Junior[MC]. Or, ce dernier n'étant pas un traitement recommandé pour réaliser un régime

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

cétogène, l'INESSS ne l'a pas considéré. Les traitements reconnus sont plutôt ceux recommandés pour cette indication, soit les différentes formulations de KetoCal[MC] et KetoVie[MC]. Cette modification transforme les économies obtenues par le fabricant en coût selon l'analyse de l'INESSS dans le calcul de l'incidence budgétaire.

- Coût moyen mensuel de traitement : Le fabricant estime le coût de traitement par KetoVie[MC] peptide à [redacted] $. Celui-ci est déterminé sur la base d'une utilisation moyenne de [redacted] bouteilles par jour. Sur la base des apports nutritionnels quotidiens par tranche d'âge calculés à partir des données de la Direction générale des produits de santé et des aliments de Santé Canada, l'INESSS estime que la consommation moyenne serait plutôt de l'ordre de 5 bouteilles par jour, soit un coût de traitement mensuel de 1 412 $. Cette modification augmente l'impact budgétaire.

L'INESSS constate une limite importante dans cette analyse. Il s'agit du taux de recours (c'est-à-dire la proportion d'utilisation de cette formule nutritive pour remplacer ou compléter le régime alimentaire solide), du taux d'abandon et de la période d'essai. En effet, l'INESSS ne dispose d'aucune donnée concernant ces paramètres. Il a donc, par défaut, considéré que tous les repas étaient réalisés au moyen de cette formule, qu'il n'y aurait aucune période d'essai et que la durée de traitement serait de trois dans l'analyse principale. C'est pourquoi les estimations présentées dans le tableau ci-dessous font état de résultats maximaux et que, vraisemblablement, la réalité sera inférieure. En effet, l'INESSS estime, en pratique, qu'il est fort probable que certains patients aient recours à ces formules en complément de l'alimentation solide et que la durée de traitement puisse varier d'un patient à l'autre, notamment selon ses préférences ou le type d'affection digestive dont il est atteint. Ces éléments viendraient réduire l'ampleur de l'incidence budgétaire liée à l'inscription du traitement. Notons aussi qu'en l'absence de meilleures informations pour étayer une répartition du marché actuel, l'INESSS a considéré, pour le calcul du coût de traitement moyen mensuel, que les quatre formulations s'attribueraient une part de marché identique (25 %). Des valeurs différentes de proportion d'utilisation auraient une incidence faible sur l'impact budgétaire du fait que les formules KetoCal[MC] et KetoVie[MC] génèrent des coûts de traitement mensuel relativement similaires.

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 KetoVie[MC] peptide sur la *Liste des médicaments* pour le traitement d'enfants atteints d'épilepsie réfractaire malgré l'essai d'au moins deux médicaments anticonvulsivants et ayant une fonction gastro-intestinale altérée ou une intolérance aux protéines intactes (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	< 9 477 $	< 25 724 $	< 41 971 $	< 77 172 $
Nombre de personnes	1	2	3	3[b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	< 3 860 $	< 10 478 $	< 17 096 $	< 31 434 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[d]		< 14 338 $
		Scénario supérieur[e]		< 73 346 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le nombre total de patients tient compte du fait qu'ils sont traités sur plusieurs années.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Pour cette analyse, le taux de prévalence des cas de troubles digestifs ou d'intolérance aux protéines intactes de lactosérum bovin a été réduit à 4 % et la durée de traitement a été limitée à 24 mois.
e Pour cette analyse, le taux de prévalence des cas de troubles digestifs ou d'intolérance aux protéines intactes de lactosérum bovin a été rehaussé à 16 %.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts totaux inférieurs à 31 000 $ viendraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription de cette formule nutritive. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle trois patients seraient traités au cours de ces années. En raison des sources d'incertitude susmentionnées, l'incidence budgétaire maximale sur trois ans liée à l'inscription de ce traitement pourrait se situer entre 14 000 et 73 000 $.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre l'inscription de KetoVie[MC] peptide sur la *Liste des médicaments* du régime général. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique de KetoVie[MC] a déjà été reconnue lors d'une évaluation antérieure.
- Les formules nutritives KetoVie[MC] peptide, KetoCal[MC] et KetoVie[MC] ont des apports nutritionnels et énergétiques en adéquation avec les exigences de la diète cétogène 4:1, malgré certaines différences de composition.
- Il s'agit d'une option additionnelle pour la prise en charge de l'épilepsie réfractaire; toutefois, elle répond à un besoin de santé chez les enfants atteints d'épilepsie réfractaire et qui ont des problèmes de fonction gastro-intestinale altérée ou d'intolérance aux protéines.
- Bien que KetoVie[MC] peptide soit d'un coût plus élevé (d'environ 64 %), il présente une efficacité comparable aux autres formules cétogènes. Ainsi, l'INESSS le juge inefficient, bien que certains patients puissent bénéficier de la présence de protéines hydrolysées dans leur formule nutritive.
- KetoVie[MC] peptide pourrait contribuer à faciliter le maintien d'une diète cétogène chez des patients qui présentent des troubles gastro-intestinaux**.** Ses bienfaits présumés, le besoin de santé chez les enfants avec fonction gastro-intestinale altérée ou intolérance aux protéines intactes, ainsi que son potentiel bénéfice sur la réduction de l'utilisation des ressources du système de santé, justifient son remboursement spécifiquement pour cette population.
- L'impact budgétaire lié à son inscription sur la *Liste des médicaments*, précisément pour les patients avec fonction gastro-intestinale altérée ou intolérance aux protéines intactes, est faible (au plus 31 000 $, sur 3 ans, sur le budget de la RAMQ).

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ajinomoto**. KetoVie[MC] 4:1. [En ligne. Page consultée le 21 octobre 2021]: https://www.ketovie.com/products/ketovie/vanilla/
- **Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amarck PE, et coll.** Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. Epilepsia 2009;50:304-17.
- **Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, et coll**. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International ketogenic diet study group. Epilepsia Open 2018;3:175-92.
- **Kuyumcu S, Menne D, Curcic J, et coll.** A noncoagulating enteral formula can empty faster from the Stomach: A double-blind, randomized crossover trial using magnetic resonance imaging. J Parenter Enteral Nutr 2015;39:544-51
- **Meyer R, Foong RX.M, Thapar N, et coll**. Systematic review of the impact of feed protein type and degree of hydrolysis on gastric emptying in children. BMC Gastroenterol 2015;15:137.
- **Nutricia.** KetoCal[MC] 4:1 [En ligne. Page consultée le 22 octobre 2021]: https://www.nutricia.fr/produits/nutricia-ketocal41/
- **Santé Canda.** [En ligne. Page consultée le 23 octobre 2021] : https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/fn-an/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/nutrition/dri_tables-fra.pdf
- **Savage K, Kritas S, Schwarzer A, et coll**. Whey- vs casein-based enteral formula and gastrointestinal function in children with cerebral palsy. J Parenter Enteral Nutr 2012;36:118S-23S.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

LEQVIO[MC]

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote et maladie cardiovasculaire athéroscléreuse

Avis transmis au ministre en novembre 2021

Marque de commerce : Leqvio
Dénomination commune : Inclisiran
Fabricant : Novartis
Forme : Solution pour injection sous-cutanée
Teneur : 189 mg/ml (1,5 ml)

Inscription – Avec conditions (hypercholestérolémie familiale hétérozygote)
Refus d'inscription (maladie cardiovasculaire athéroscléreuse)

RECOMMANDATION – HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE HÉTÉROZYGOTE

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 Leqvio[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement des adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), définie par génotypage ou par phénotypage, chez qui l'utilisation d'une statine à dose optimale en association avec l'ézétimibe n'a pas permis un contrôle adéquat de la cholestérolémie, à moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication.

  En prévention primaire des événements cardiovasculaires, un contrôle adéquat de la cholestérolémie est défini par une réduction de la concentration de C-LDL d'au moins 50 % par rapport à la valeur de base, soit avant tout traitement hypolipémiant, et par l'atteinte d'une concentration de C-LDL < 2,5 mmol/l.

  En prévention secondaire des événements cardiovasculaires, un contrôle adéquat de la cholestérolémie est défini par l'atteinte d'une concentration de C-LDL < 1,8 mmol/l.

  Le génotypage est défini par la présence d'une des mutations causant l'HFHe chez le patient.

  Le phénotypage est défini par une concentration de C-LDL de base > 4,5 mmol/l chez les adultes de 18 à 39 ans, de > 5,0 mmol/l chez les adultes de 40 ans ou plus, ou sur le C-LDL imputé si la valeur de base est inconnue, et au moins un des éléments suivants :

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

- Le diagnostic d'HFHe définitif est positif en présence d'au moins un des critères majeurs suivants :
  - la présence d'une mutation des gènes LDLR, ApoB ou PCSK9 causant l'hypercholestérolémie familiale chez un parent du premier degré;
  - la présence de xanthomes tendineux;
  - un C-LDL de base ≥ 8,5 mmol/l.

- Le diagnostic d'HFHe probable est positif en présence d'au moins un des critères mineurs suivants :
  - la présence d'une histoire familiale d'une concentration de C-LDL de base ≥ 4,0 mmol/l chez un parent du premier degré âgé de moins de 18 ans, ≥ 4,5 mmol/l chez un parent au premier degré âgé de 18 à 39 ans ou ≥ 5,0 mmol/l chez un parent du premier degré âgé de 40 ans ou plus;
  - la présence d'une maladie coronarienne athéroscléreuse chez le patient ou un parent au premier degré âgé < 55 ans pour un homme et < 65 ans pour une femme.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

Pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :

- une diminution ≥ 40 % de la concentration de C-LDL par rapport à la valeur de base. La valeur de base est définie comme le taux de C-LDL en période de traitement par une statine et l'ézétimibe, le cas échéant.
  ou
- une concentration de C-LDL < 2,5 mmol/l en prévention primaire ou < 2 mmol/l en prévention secondaire.

Les demandes subséquentes sont autorisées pour une durée maximale de 12 mois.

RECOMMANDATION – MALADIE CARDIOVASCULAIRE ATHÉROSCLÉREUSE

L'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Leqvio[MC] sur les listes des médicaments pour les personnes atteintes d'hypercholestérolémie non familiale avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (MCVA), car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'inclisiran est un petit acide ribonucléique (ARN) interférent qui s'administre par voie sous-cutanée (S.C.) aux jours 1 et 90, puis une fois tous les 6 mois. Il entraîne une diminution de la production de la protéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) en causant la dégradation de l'ARN messager codant pour cette protéine. La PCSK9 dégrade les récepteurs de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL), ce qui augmente la concentration sanguine de C-LDL. En diminuant la production de la PCSK9, l'inclisiran

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).

empêche la dégradation de ces récepteurs, si bien que la concentration de C-LDL sanguine est abaissée. Ce mécanisme d'action diffère de celui des inhibiteurs de la PCSK9 qui, quant à eux, se lient directement à la PCSK9 pour bloquer la dégradation des récepteurs de C-LDL.

Il est indiqué chez l'adulte en complément de changements des habitudes de vie, notamment le régime alimentaire, afin de réduire davantage le taux de C-LDL chez les personnes présentant une HFHe ou une hypercholestérolémie non familiale avec une MCVA et prenant la dose maximale tolérée d'une statine, avec ou sans autre traitement de réduction du taux de C-LDL. Il est à noter que l'indication de Santé Canada précise que l'effet de l'inclisiran sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas été établi.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'hypercholestérolémie est caractérisée par une concentration élevée de C-LDL. Une relation est observée entre cette dernière et le risque de subir un événement grave d'origine cardiovasculaire, tels l'infarctus du myocarde (IM), l'accident vasculaire cérébral (AVC) et le décès. Ce risque est supérieur chez les personnes qui ont une hypercholestérolémie familiale (HF), comparativement à celles qui n'en sont pas atteintes.

L'HF est une dyslipidémie héréditaire qui se caractérise par une élévation isolée de la concentration de C-LDL dans le sang. Celle-ci peut être homozygote ou hétérozygote. L'HFHe est une maladie génétique plus fréquente au Québec qu'ailleurs dans le monde, en raison d'un effet fondateur qui explique la diffusion de cette anomalie. La prévalence au Québec peut atteindre 1 sur 270, alors qu'au Canada, cette proportion est de 1 sur 500 personnes (Turgeon 2016). L'hypercholestérolémie autre que familiale, quant à elle, peut notamment être liée à des habitudes de vie comme l'alimentation et la sédentarité. Les complications cardiovasculaires qui en résultent apparaissent plus tardivement que dans l'HFHe, en raison des taux de C-LDL moins élevés. Indépendamment de l'origine de l'hypercholestérolémie, une personne peut également être atteinte d'une MCVA, ce qui représente un facteur de risque additionnel pour la survenue d'une complication cardiovasculaire.

Le régime alimentaire et les médicaments hypolipémiants sont la pierre angulaire du traitement de l'hypercholestérolémie. Les statines administrées à dose optimale sont les hypolipémiants oraux recommandés en première intention de traitement. Elles peuvent être employées seules ou en association avec l'ézétimibe, autre type d'hypolipémiant. Les séquestrants de l'acide biliaire et les fibrates sont d'autres traitements disponibles, mais ils sont peu efficaces. Plus récemment, l'alirocumab (Praluent[MC]) et l'évolocumab (Repatha[MC]), des inhibiteurs de la PCSK9, sont remboursés pour les personnes atteintes d'HFHe sous certains conditions, à la suite des recommandations de l'INESSS (INESSS 2016, INESSS 2017). Ces dernières reposaient sur des données montrant que ces traitements permettaient de diminuer le taux de C-LDL sans toutefois démontrer les bénéfices cardiovasculaires. Ces deux médicaments ont également fait l'objet d'un avis d'inscription avec conditions par l'INESSS en 2019 et 2020, respectivement, pour la prévention des évènements cardiovasculaires chez 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'une MCVA. Toutefois, le ministre a sursis à sa décision et ils ne sont actuellement pas inscrits sur les listes des médicaments.

Besoin de santé

Les personnes aux prises avec une HFHe qui n'atteignent pas les cibles de C-LDL avec une modification de leur alimentation et la prise d'une statine et d'ézétimibe peuvent recevoir un inhibiteur de la PCSK9. Toutefois, certaines conservent des taux trop élevés malgré ces traitements ou peuvent voir apparaître une intolérance à ceux-ci. De nouvelles options thérapeutiques ayant un mécanisme d'action différent et permettant de diminuer le taux de C-LDL ainsi que les événements cardiovasculaires sont donc souhaitables pour ces personnes.

Les inhibiteurs de la PCSK9 ne sont pas actuellement inscrits sur les listes des médicaments pour l'hypercholestérolémie non familiale s'accompagnant d'une MCVA. Il existe donc un besoin d'avoir accès à des traitements autres que les statines et l'ézétimibe, qui permettent non seulement de diminuer le taux de C-LDL, mais aussi les événements cardiovasculaires chez les personnes atteintes d'hypercholestérolémie non familiale avec une MCVA.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude ORION-9 (Raal 2020) ainsi que les études ORION-10 et ORION-11 (Ray 2020) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau non publiée, soumise par le fabricant.

<u>Données chez les personnes atteintes d'HFHe</u>

L'étude ORION-9 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'inclisiran chez des adultes atteints d'HFHe avec ou sans une MCVA. Pour être inclus, les sujets devaient avoir un taux de C-LDL d'au moins 2,6 mmol/l malgré une statine à la dose maximale tolérée, avec ou sans ézétimibe, à moins d'une intolérance. La répartition aléatoire a été stratifiée selon le pays et l'utilisation de statines. Les patients ont été répartis pour recevoir, par injection S.C., soit de l'inclisiran à une dose de 284 mg ou un placebo aux jours 1, 90, 270 et 450. Les deux co-paramètres d'évaluation principaux, testés de façon séquentielle, sont le pourcentage de variation du taux de C-LDL au jour 510 par rapport à la valeur initiale et le pourcentage de variation du taux de C-LDL, ajusté selon le temps, entre les jours 90 et 540 par rapport à la valeur initiale. Si le seuil de signification statistique est atteint pour ces deux paramètres, ceux secondaires clés sont alors testés. Des ajustements pour la multiplicité des analyses ont été inclus dans le protocole pour permettre de contrôler l'erreur de type 1. Les principaux résultats, sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude ORION-9 (Raal 2020)

Paramètre d'évaluation	Inclisiran (n = 242)	Placebo (n = 240)	Différence (IC95 %) valeur p
CO-PARAMÈTRES PRINCIPAUX			
Différence du taux de C-LDL, en pourcentage, au jour 510 par rapport à la valeur initiale	-39,7 %	8,2 %	-47,9 % (-53,5 à -42,3 %) p < 0,001
Différence du taux de C-LDL, en pourcentage, ajustée selon le temps entre les jours 90 et 540 par rapport à la valeur initiale	-38,1 %	6,2 %	-44,3 % (-48,5 à -40,1 %) p < 0,001
PARAMÈTRES SECONDAIRES CLÉS			
Différence du taux de C-LDL, en valeur absolue, au jour 510 par rapport à la valeur initiale	-1,5 mmol/l	0,3 mmol/l	-1,8 mmol/l (-2,0 à -1,6 mmol/l) p < 0,001
Différence du taux de C-LDL, en valeur absolue, ajusté selon le temps entre les jours 90 et 540 par rapport à la valeur initiale	-1,5 mmol/l	0,1 mmol/l	-1,6 mmol/l p < 0,001

C-LDL : Cholestérol des lipoprotéines de faible densité; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- L'étude inclut un nombre suffisant de sujets et il y a un très faible taux d'attrition.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments jugés pertinents.
- Les caractéristiques de base des sujets sont globalement bien balancées entre les groupes.
- La durée de l'étude est suffisamment longue pour bien apprécier l'effet du traitement sur le taux de C-LDL.
- Le choix des co-paramètres principaux d'évaluation est acceptable pour évaluer l'effet du traitement sur la diminution des C-LDL. Toutefois, l'évaluation de l'incidence d'événements cardiovasculaires est exploratoire. Ainsi, les bénéfices sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires ne peuvent être appréciés adéquatement.
- Le plan statistique est jugé approprié.

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

- Les caractéristiques de base des sujets sont suffisamment bien détaillées. Leur taux de C-LDL à l'inclusion était approximativement de 4 mmol/l. Environ 24 et 30 % des patients et patientes, dans les groupes inclisiran et placebo, respectivement, étaient atteints d'une MCVA. De plus, 90 % des sujets recevaient une statine; la dose de cette dernière était élevée pour 76 et 71 % des sujets des groupes inclisiran et placebo, respectivement. En outre, 50 et 56 % des personnes de ces deux groupes recevaient de l'ézétimibe.
- En général, la population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec.
- Le placebo était un comparateur adéquat au moment de la réalisation de l'étude. Toutefois, dans le contexte québécois actuel, l'alirocumab ou l'évolocumab sont les médicaments utilisés à cette intention. Il aurait donc été intéressant de comparer l'inclisiran à ces traitements.

Les résultats démontrent que l'inclisiran est plus efficace que le placebo pour diminuer le taux de C-LDL après 510 jours de traitements, et ce, en valeur relative ou absolue. Il en est de même pour la variation

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 taux de C-LDL, ajusté selon le temps, entre les jours 90 et 540. Ces résultats sont tous statistiquement et cliniquement significatifs.

Un paramètre exploratoire préspécifié évaluait l'effet de l'inclisiran sur l'incidence des événements cardiovasculaires, soit la mortalité cardiovasculaire, l'arrêt cardio-respiratoire non fatal, l'IM non fatal ou l'AVC non fatal (ischémique ou hémorragique). Les résultats indiquent que 4,1 et 4,2 % des patients dans les groupes inclisiran et placebo, respectivement, ont présenté un de ces événements. Cependant, il s'agit de données exploratoires sur lesquelles aucune conclusion ne peut être tirée. Ainsi, bien qu'il soit accepté qu'une diminution du taux de C-LDL corrèle avec une diminution des événements cardiovasculaires, une incertitude demeure quant à l'ampleur de l'effet de l'inclisiran sur la diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires.

En ce qui concerne l'innocuité, une différence entre l'inclisiran et le placebo est rapportée pour ce qui est des réactions au site d'injection (9 % contre 0 %). Toutefois, les réactions étaient toutes d'intensité légère à modérée; aucune réaction au site d'injection n'a donc été considérée comme grave ou persistante durant l'étude. Par ailleurs, les autres effets indésirables les plus fréquents avec l'inclisiran, comparativement au placebo, sont notamment : les nasopharyngites (12 % contre 8 %), les douleurs dorsales (7 % contre 4 %) et les gastroentérites (5 % contre 3 %). Environ 8 % des sujets du groupe inclisiran et 13 % de ceux recevant le placebo ont présenté des effets indésirables graves. Ceux-ci ont conduit à l'abandon du traitement par trois personnes du groupe inclisiran. Il n'y a pas toutefois pas eu d'abandon dans le groupe placebo. Globalement, l'innocuité de l'inclisiran est jugée acceptable.

<u>Données chez les personnes atteintes d'une hypercholestérolémie avec une MCVA</u>
Les études ORION-10 et ORION-11 sont des essais de phase III, multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu. Elles ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'inclisiran chez des adultes ayant une MCVA, ainsi que chez ceux ayant un risque équivalent à une MCVA dans l'étude ORION-11. Un risque équivalent à une MCVA correspond à la présence d'un diabète de type 2, d'une HF ou d'un risque d'au moins 20 % de maladie cardiovasculaire sur une période de 10 ans, selon le score Framingham ou l'équivalent. Pour être inclus, les sujets devaient recevoir une statine à dose maximale tolérable avec ou sans ajout d'ézétimibe, à moins d'une intolérance. Les patients des études ORION-10 et ORION-11 atteints d'une MCVA devaient avoir un taux de C-LDL d'au moins 1,8 mmol/l alors que ceux de l'étude ORION-11 ayant un risque équivalent à une MCVA devaient avoir un taux d'au moins 2,6mmol/l. Le schéma d'administration des traitements, les co-paramètres principaux d'évaluation ainsi que les ajustements pour la multiplicité des analyses sont identiques à ceux d'ORION-9. Les principaux résultats, sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité des études ORION-10 et ORION-11 (Ray 2020)

Paramètre d'évaluation	ORION-10		ORION-11	
	Inclisiran n = 781	**Placebo n = 780**	**Inclisiran n = 810**	**Placebo n = 807**
CO-PARAMÈTRES PRINCIPAUX				
Différence du taux de C-LDL en pourcentage[a]	-51,3 %	1,0 %	-45,8 %	4,0 %
Différence contre placebo (IC95 %); valeur p	-52,3 % (-55,7 à -48,8 %); p < 0,001		-49,9 % (-53,1 à -46,6 %); p < 0,001	
Différence du taux de C-LDL, ajustée selon le temps, en pourcentage[b]	-51,3 %	2,5 %	-45,8 %	3,4 %
Différence contre placebo (IC95 %); valeur p	-53,8 % (-56,2 à -51,3 %); p < 0,001		-49,2 % (-51,6 à -46,8 %); p < 0,001	
PARAMÈTRES SECONDAIRES CLÉS				
Différence du taux de C-LDL en valeur absolue[c]	-1,45 mmol/l	-0,05 mmol/l	-1,32 mmol/l	0,03 mmol/l
Différence contre placebo (IC95 %); valeur p	-1,4 mmol/l (-1,48 à -1,32 mmol/l); p < 0,001		-1,34 mmol/l (-1,42 à -1,26 mmol/l); p < 0,001	
Différence du taux de C-LDL, ajustée selon le temps, en valeur absolue[d]	-1,39 mmol/l	-0,01 mmol/l	-1,26 mmol/l	0,01 mmol/l
Différence contre placebo (IC95 %); valeur p	-1,38 mmol/l (-1,44 à -1,31 mmol/l); p < 0,001		-1,26 mmol/l (-1,33 à -1,20 mmol/l); p < 0,001	

C-LDL : Cholestérol des lipoprotéines de faible densité; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Différence du taux de C-LDL en pourcentage au jour 510 par rapport à la valeur initiale.

b Différence du taux de C-LDL en pourcentage, ajustée selon le temps, entre les jours 90 et 540 par rapport à la valeur initiale.

c Différence du taux de C-LDL en valeur absolue au jour 510 par rapport à la valeur initiale.

d Différence du taux de C-LDL en valeur absolue, ajustée selon le temps, entre les jours 90 et 540 par rapport à la valeur initiale.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- L'étude inclut un nombre suffisant de sujets et il y a un faible taux d'attrition.
- Les caractéristiques de base des patients sont globalement bien balancées entre les groupes.
- La durée de l'étude est suffisamment longue pour bien apprécier l'effet du traitement sur le taux de C-LDL.
- Le choix des co-paramètres principaux d'évaluation est acceptable dans le contexte d'une étude visant à évaluer l'effet du traitement sur la baisse du taux de C-LDL. Toutefois, le paramètre évaluant l'incidence d'événements cardiovasculaires est exploratoire; ainsi, les bénéfices de l'inclisiran sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires ne peuvent être appréciés adéquatement, ce qui est déploré. En effet, des données montrant l'ampleur de ces bénéfices sont

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).

essentielles chez les personnes atteintes d'une MCVA, considérant leur valeur de C-LDL globalement moins éloignée des cibles thérapeutiques comparativement aux patients atteints de HFHe.

- Le plan statistique est jugé approprié.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment bien détaillées. Pour ce qui est de l'étude ORION-10, tous les sujets étaient atteints d'une MCVA, alors que dans l'étude ORION-11, 87 % des personnes en étaient atteintes et 13 % avaient un risque équivalent à une MCVA. Bien que l'indication de Santé Canada n'inclue pas ces derniers, le faible pourcentage de sujets que représente cette population n'a pas été considéré comme pouvant influer de façon significative les résultats. Par ailleurs, dans les études ORION-10 et ORION-11, 89 et 95 % des patients respectivement recevaient une statine, alors que 10 et 7 % se voyaient administrer de l'ézétimibe. Au Québec, l'utilisation de l'ézétimibe est plus fréquente lorsque les statines ne permettent pas d'atteindre les cibles puisque l'étude IMPROVE-IT (Cannon 2015) a démontré que son ajout réduisait le risque d'événements cardiovasculaires. Malgré cette différence, la population étudiée pourrait être considérée comme relativement comparable à celle qui serait traitée au Québec.
- Le placebo est un comparateur adéquat, puisque l'alirocumab et l'évolocumab ne sont pas inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement de personnes avec une hypercholestérolémie non familiale et atteintes d'une MCVA.

Les résultats démontrent que l'inclisiran est plus efficace que le placebo pour diminuer le taux de C-LDL après 510 jours de traitements, et ce, en valeur relative ou absolue. Il en est de même pour la variation du taux de C-LDL, ajusté selon le temps, entre les jours 90 et 540. Ces résultats sont tous statistiquement et cliniquement significatifs.

Un paramètre exploratoire évaluait l'effet de l'inclisiran sur l'incidence des événements cardiovasculaires, soit la mortalité cardiovasculaire, l'arrêt cardio-respiratoire non fatal, l'IM non fatal et l'AVC non fatal (ischémique ou hémorragique). Pour l'étude ORION-10, les résultats indiquent que 7,4 et 10,2 % des sujets dans les groupes inclisiran et placebo, respectivement, ont présenté un de ces événements, alors que dans l'essai ORION-11, il s'agit de 7,8 et de 10,3 % des sujets, respectivement. Cependant, ces données sont exploratoires et ne permettent de tirer aucune conclusion. Ainsi, bien qu'il soit accepté qu'une diminution du taux de C-LDL corrèle avec une diminution des événements cardiovasculaires, une incertitude demeure quant à l'efficacité de l'inclisiran sur la réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires, ce qui est déploré. En effet, il a été jugé nécessaire de mener une étude qui démontre spécifiquement l'ampleur de l'effet de l'inclisiran sur ces événements avant de pouvoir se positionner sur les bénéfices de ce traitement chez les personnes atteintes d'une MCVA, considérant leur taux de C-LDL moins éloigné des cibles comparativement à celui des personnes aux prises avec une HFHe. Les résultats de l'étude ORION-4, étude de phase III à répartition aléatoire et à double insu, préciseront éventuellement les bénéfices de l'inclisiran quant à ces paramètres.

En ce qui concerne l'innocuité, une différence significative pour ce qui est des réactions au site d'injection est rapportée entre l'inclisiran et le placebo, soit 2,6 % comparativement à 0,9 % pour ORION-10 et 4,7 % comparativement à 0,5 % pour ORION-11. Toutefois, les réactions étaient toutes d'intensité légère à modérée; aucune réaction au site d'injection n'a donc été considérée comme grave ou persistante durant

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. De plus, la fréquence des autres effets indésirables est relativement similaire entre les deux groupes. Par ailleurs, ceux-ci ont conduit à l'abandon chez moins de 3 % des sujets dans tous les groupes des deux études. L'innocuité de l'inclisiran est ainsi jugée acceptable.

Méta-analyse en réseau

La méta-analyse en réseau non publiée a pour but notamment de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'inclisiran à celles d'autres médicaments utilisés pour le traitement de l'hypercholestérolémie. Les paramètres d'efficacité sont la différence du taux de C-LDL, en pourcentage et en valeur absolue, tandis que les paramètres d'innocuité comprennent les abandons de toutes causes et ceux liés précisément aux effets indésirables. Différentes analyses ont été effectuées sur diverses populations; celle retenue pour la présente évaluation porte sur la population atteinte d'HFHe. Elle inclut sept études, dont ORION-9 portant sur l'inclisiran, RUTHERFORD-2 (Raal 2015) traitant de l'évolocumab ainsi que cinq autres essais se penchant sur l'alirocumab, dont les études ODYSSEY FH I et FH II (Kastelein 2015).

L'appréciation par l'INESSS de cette méta-analyse est la suivante :

- La stratégie de recherche est bien détaillée et le choix des études incluses est approprié.
- Le type d'analyse utilisé de même que les paramètres d'efficacité choisis sont adéquats.
- Des sources d'hétérogénéité pouvant nuire à la validité interne de la méta-analyse ont été soulignées, les principales étant les suivantes :
  - certaines caractéristiques de base varient entre les patients des différentes essais ou sont manquantes;
  - la mesure des paramètres d'évaluation a été effectuée à des moments variables selon les études;
  - le devis de certains essais comprenait des modifications de dose en cours d'étude.
- La comparaison de l'innocuité a été effectuée sur peu de paramètres et l'inclisiran n'a été comparé qu'avec l'alirocumab, ce qui entraîne de l'incertitude sur l'innocuité comparative.
- Des analyses de sensibilité ont été réalisées pour valider la robustesse des estimations, notamment en excluant certains patients ou études, ce qui est jugé adéquat.

Les résultats indiquent que l'inclisiran aurait une efficacité relativement comparable à celle de l'alirocumab et de l'évolocumab chez les personnes atteintes d'HFHe. Bien que les différentes sources d'hétérogénéité relevées n'aient pas été considérées comme pouvant influer de façon significative les résultats, ces derniers demeurent tout de même empreints d'incertitude et les conclusions doivent être interprétées avec prudence.

Pour ce qui est de l'innocuité comparative, les résultats indiquent que l'inclisiran serait similaire à l'alirocumab quant aux paramètres évalués. De l'avis des experts consultés, l'alirocumab et l'évolocumab, deux médicaments au même mécanisme d'action auraient une innocuité comparable. Ainsi, il apparaît plausible que l'innocuité de l'inclisiran soit globalement similaire à celle de l'alirocumab et également à celle de l'évolocumab, bien que ces constats restent empreints d'une certaine incertitude.

Par ailleurs, l'INESSS a répertorié la méta-analyse en réseau publiée de Brandt (2021). Celle-ci a entre autres pour but de comparer l'efficacité de l'alirocumab, de l'évolocumab et de l'inclisiran sur la diminution du taux de C-LDL chez des personnes atteintes d'une HFHe. Elle inclut les études ORION-9 (inclisiran), RUTHERFORD-2 (évolocumab) et la publication de Defesche (2017) portant sur une analyse groupée de six

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).

études cliniques évaluant l'alirocumab. La comparaison de l'efficacité de ces trois traitements n'indique pas de variation statistiquement significative de l'effet entre ceux-ci. Ces résultats vont donc dans le même sens que ceux de la méta-analyse en réseau non publiée, présentée précédemment.

Perspective du patient
Au cours de l'évaluation de l'inclisiran, l'INESSS a reçu une lettre de la Fondation HeartLife ainsi qu'une lettre de la Canadian Heart Patient Alliance.

Les informations soumises à l'INESSS proviennent notamment de sondages réalisés auprès de patients atteints d'hypercholestérolémie ou de discussions avec ceux-ci. Certains rapportent ne pas atteindre les cibles de C-LDL recommandées malgré l'usage d'une statine, alors que d'autres ont eu des effets indésirables importants avec cette classe de médicament. Leur taux trop élevé de C-LDL entraînent de l'anxiété vis-à-vis du caractère imprévisible des événements cardiovasculaires potentiels. De plus, quelques patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sont inquiets d'avoir transmis la maladie à leur enfant.

Par ailleurs, ils veulent avoir accès à des médicaments qui sont efficaces pour contrôler leur dyslipidémie, en plus d'être bien tolérés. Selon plusieurs d'entre eux, un traitement qui nécessite une injection deux fois par an serait préférable à un comprimé à prise quotidienne ou à une injection toutes les deux semaines. Par ailleurs, quelques-uns ont utilisé l'inclisiran et mentionnent que ce traitement a permis de diminuer leur taux de C-LDL sans entraîner d'effets indésirables.

Perspective du clinicien
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre d'un clinicien et une lettre d'un groupe de cliniciens. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Ces derniers rapportent que la maladie vasculaire demeure une cause importante de mortalité et de morbidité dans la population québécoise. Une maîtrise sous-optimale de la dyslipidémie peut mener à plusieurs rendez-vous de suivis, y compris des prises de sang ainsi que des ajustements de médicaments et, ultimement, causer des événements cardiovasculaires graves. Ainsi, il est pertinent d'avoir accès à de nouveaux traitements pour les patients dont les cibles de C-LDL ne sont pas atteintes malgré l'utilisation de statines à dose maximale et d'ézétimibe, de même que pour ceux intolérants à ces traitements. L'inclisiran a l'avantage de ne pas requérir d'ajustement thérapeutique. De plus, il ne nécessite qu'une injection tous les six mois, ce qui peut être avantageux, selon certains, car le manque d'observance est une cause fréquente d'échec au traitement de l'hypercholestérolémie, notamment avec les médicaments à prise quotidienne. Toutefois, certains cliniciens mentionnent ne pas avoir observé de problèmes d'observance en lien avec l'utilisation de l'alirocumab ou de l'évolocumab, pour lesquels l'usage est le plus souvent toutes les deux semaines. En outre, en pratique clinique, l'inclisiran ne serait pas utilisé de façon concomitante avec l'alirocumab ou l'évolocumab, mais plutôt à la place de ceux-ci.

Par ailleurs, les cliniciens affirment que les personnes atteintes d'HFHe sont à très haut risque d'événements cardiovasculaires, en raison de leur taux de C-LDL élevé et éloigné des cibles ainsi que de leur risque cardiovasculaire accru. Elles doivent donc être traitées de façon agressive et il serait difficile de faire une étude sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires chez ces personnes. Ainsi, des

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 portant sur la diminution des C-LDL peuvent s'avérer suffisantes selon eux pour reconnaître les bénéfices d'un traitement hypolipémiant chez ces sujets. Il est à noter qu'advenant l'inscription de l'inclisiran sur les listes, les experts rapportent qu'ils vont continuer de privilégier les inhibiteurs de la PCSK9 pour les personnes atteintes d'HFHe, puisqu'ils ont démontré des bénéfices sur les événements cardiovasculaires, bien que cette démonstration n'ait pas porté spécifiquement chez cette population, mais plutôt sur des sujets traités en prévention secondaire. De plus, un clinicien mentionne qu'il a l'impression que l'inclisiran semble diminuer un peu moins les taux de C-LDL comparativement aux inhibiteurs de la PCSK9, ce qui favoriserait également l'utilisation de ces derniers comme premier choix de traitement, selon lui.

Pour ce qui est des personnes atteintes d'une hypercholestérolémie non familiale avec une MCVA, les cliniciens mentionnent que l'évaluation de l'ampleur de l'effet de nouveaux médicaments hypolipémiants sur les événements cardiovasculaires est essentielle. En effet, bien qu'il semble y avoir une corrélation directe entre la baisse des C-LDL et la diminution de ces événements, il est nécessaire de mener une étude qui démontre l'ampleur de ces bénéfices avec l'inclisiran pour pouvoir se positionner sur l'efficacité de ce traitement. Selon les experts cliniques, les bénéfices cardiovasculaires observés avec les inhibiteurs de la PCSK9 pour cette population ne peuvent être extrapolés à l'inclisiran.

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

- L'inclisiran est un petit ARN interférent qui entraîne une diminution de la production de la PCSK9 de façon différente de l'alirocumab et de l'évolocumab en causant la dégradation de l'ARN messager codant pour cette protéine.

<u>Personnes atteintes d'HFHe</u>

- Les sujets atteints d'HFHe ont un risque accru d'événements cardiovasculaires en raison de leur taux élevé de C-LDL. Malgré l'usage de l'alirocumab ou de l'évolocumab, certains peuvent ne pas atteindre les cibles ou avoir une intolérance à ceux-ci. De nouvelles options thérapeutiques sont donc souhaitables, particulièrement des traitements ayant un nouveau mécanisme d'action. Selon les lettres d'association de patients reçues, plusieurs mentionnent qu'un traitement nécessitant peu d'injections par année est préférable à un comprimé à prise quotidienne ou à une injection toutes les deux semaines.
- Les résultats d'efficacité d'une étude de bonne qualité méthodologique montrent que l'inclisiran diminue de façon importante le taux de C-LDL comparativement au placebo, lorsque celui-ci est en ajout à une statine, en association ou non avec l'ézétimibe.
- Les données évaluant l'effet de l'inclisiran sur l'incidence des événements cardiovasculaires sont exploratoires; aucune conclusion ne peut en être tirée.
- L'inclisiran est bien toléré comparativement au placebo. La réaction au site d'injection est l'effet indésirable le plus fréquemment signalé, mais aucune réaction grave ou persistante n'a été rapportée.
- Bien qu'empreinte d'incertitudes, une méta-analyse en réseau non publiée indique que l'inclisiran aurait une efficacité sur la baisse du taux de C-LDL relativement comparable à celle de l'alirocumab

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 de l'évolocumab ainsi qu'une innocuité similaire à l'alirocumab. Il apparait plausible que les mêmes constats en ce qui a trait à l'innocuité comparative par rapport à l'évolocumab puissent être faits. De plus, une méta-analyse publiée conclut qu'il n'y a pas de variation statistiquement significative de l'effet sur la baisse du taux de C-LDL entre ces trois traitements.

- Les cliniciens sont d'avis que des données portant sur la diminution des C-LDL peuvent s'avérer suffisantes pour reconnaître les bénéfices d'un traitement hypolipémiant chez les personnes atteintes de HFHe. Il est à noter que la valeur thérapeutique de l'alirocumab et de l'évolocumab a été reconnue par l'INESSS pour cette population malgré l'absence de données portant sur les bénéfices cardiovasculaires.

Personnes atteintes d'hypercholestérolémie non familiale avec une MCVA

- Il existe un besoin d'avoir accès à des traitements autres que les statines et l'ézétimibe, d'autant plus que les inhibiteurs de la PCSK9 ne sont pas inscrits aux listes pour cette indication. Selon les lettres d'association de patients reçues, plusieurs mentionnent qu'un traitement nécessitant peu d'injections par année est préférable à un comprimé à prise quotidienne ou à une injection toutes les deux semaines.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur des études de bonne qualité méthodologique.
- Les résultats d'efficacité montrent que l'inclisiran diminue de façon importante le taux de C-LDL comparativement au placebo, lorsque ceux-ci sont en ajout à une statine en association ou non avec l'ézétimibe.
- Les données évaluant l'effet de l'inclisiran sur l'incidence des événements cardiovasculaires sont exploratoires; ainsi, aucune conclusion ne peut en être tirée.
- L'inclisiran est bien toléré. L'effet indésirable le plus fréquent comparativement au placebo consiste en des réactions au site d'injection; aucune réaction grave ou persistante n'a été rapportée.
- Les cliniciens mentionnent qu'il est important que les bénéfices sur la diminution des événements cardiovasculaires soient démontrés chez cette population. Bien qu'il semble y avoir une corrélation entre la baisse des C-LDL et la diminution de ces événements, il est nécessaire et attendu de mener une étude démontrant l'ampleur de l'effet sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires chez les personnes atteintes d'une MCVA avant de pouvoir se positionner sur les bénéfices d'un nouveau médicament.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe)

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'inclisiran est reconnue pour le traitement de l'HFHe.

Motifs de la position unanime

- L'inclisiran est plus efficace que le placebo, lorsque celui-ci est en ajout à une statine, en association ou non avec l'ézétimibe, pour permettre une diminution du taux de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL), que celle-ci soit exprimée en pourcentage ou en valeur absolue. L'innocuité de l'inclisiran est jugée acceptable par rapport au 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).

- Les membres jugent que, en ajout à une statine en association ou non avec l'ézétimibe, l'inclisiran aurait une efficacité pour diminuer le taux de C-LDL et une innocuité globalement comparables à celles de l'alirocumab et de l'évolocumab.
- L'efficacité de l'inclisiran sur la réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires n'est pas démontrée. Cependant, les membres sont d'avis que les données portant sur la diminution du taux des C-LDL sont suffisantes chez les sujets à risque élevé d'événements cardiovasculaires, en raison de leur taux de C-LDL éloigné des cibles thérapeutiques.
- En raison de son mécanisme d'action différent et de son administration biannuelle, l'inclisiran représente une option de traitement additionnelle pertinente qui pourrait répondre à un besoin de santé chez certaines personnes.

Hypercholestérolémie non familiale avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'inclisiran n'est pas reconnue pour le traitement des personnes atteintes d'hypercholestérolémie non familiale avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse.

Motifs de la position unanime

- Bien que l'inclisiran soit plus efficace que le placebo pour permettre une diminution du taux de C-LDL, l'ampleur de l'effet sur la diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires n'est pas démontrée. Des données permettant d'apprécier l'effet de l'inclisiran sur ces paramètres sont jugées essentielles puisque ces sujets ont des taux de C-LDL plus proches des valeurs cibles comparativement à ceux atteints d'HFHe.
- Il existe un besoin de santé pour les patients qui n'atteignent pas les cibles malgré les traitements disponibles. Cependant, il est nécessaire d'obtenir des données démontrant l'ampleur des bénéfices cardiovasculaires afin de s'assurer que l'inclisiran pourrait combler ce besoin.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti de l'inclisiran et de ses comparateurs pour le traitement de l'HFHe se retrouve 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).

Coûts d'acquisition de l'inclisiran et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition annuel[c]	
			An 1	Années subséquentes
Inclisiran, Leqvio[MC] Seringue de 284 mg	284 mg aux jours 1 et 90, puis tous les 6 mois	[redacted] $ par seringue	[redacted] $	[redacted] $
COMPARATEURS				
Alirocumab, Praluent[MC] Stylo de 75 ou 150 mg	75 mg ou 150 mg toutes les 2 semaines	256,21 $ par stylo	6 661 $	6 661 $
Évolocumab, Repatha[MC] Stylo de 140 mg Mini-doseur de 420 mg	140 mg toutes les 2 semaines ou 420 mg tous les mois	251,91 $ par stylo 545,80 $ par mini-doseur	6 550 à 6 568 $	6 550 à 6 568 $

a Selon la posologie recommandée par les monographies de produit. Tous les produits se donnent en injection par voie sous-cutanée.
b Ces prix proviennent du prix de vente garanti soumis par le fabricant et de ceux de la *Liste des médicaments* (Octobre 2021).
c Ce calcul présume une utilisation parfaite des médicaments. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Une analyse de minimisation des coûts non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif de comparer l'inclisiran à l'alirocumab et à l'évolocumab pour le traitement de l'HFHe. Cette analyse :

- porte sur divers horizon temporels (lesquels varient de 2 à 25 ans);
- repose sur l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre les traitements comparés. Celle-ci s'appuie sur les résultats de la méta-analyse en réseau non publiée précitée;
- est réalisée selon la perspective du système de santé et des services sociaux dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments.

En supposant une observance et une persistance parfaites, le fabricant estime que l'inclisiran a un coût de traitement cumulatif inférieur à celui de l'évolocumab et de l'alirocumab dès la quatrième année de traitement. À la fin de celle-ci, le différentiel varie de [redacted] à [redacted] $ par rapport à l'évolocumab et de [redacted] $ comparativement à l'alirocumab. Cette économie ne fait que s'accroître à mesure qu'un horizon temporel plus long est considéré.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. En effet, elle est réalisée par rapport aux traitements qui constituent les standards de soin et dont l'usage est susceptible d'être remplacé ou déplacé par l'inscription de l'inclisiran. Elle permet également d'estimer justement le coût de chaque option à la lumière des hypothèses formulées. De plus, l'INESSS adhère aux conclusions d'une comparabilité de l'effet entre l'inclisiran et les inhibiteurs de la PCSK9 sur la réduction du taux de C-LDL, paramètre intermédiaire, ainsi que sur le fardeau associé à leurs profils d'effets indésirables. Sur cette base, les constats économiques de l'Institut sont similaires à ceux du fabricant, à savoir que l'inclisiran permet de réaliser des économies par rapport à ses deux comparateurs, mais ce, dès la troisième année. Sur des horizons temporels de 5 et 10 ans, son usage apporterait des économies en acquisition des médicaments de l'ordre de 3 800 et de 10 500 $, respectivement. Ces coûts sont notamment estimés à partir de l'hypothèse selon laquelle la répartition actuelle des parts de l'évolocumab (65 %) et de l'alirocumab (35 %) demeurerait stable, bien qu'il soit noté, 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, que les parts de l'alirocumab sont en augmentation. Les constats globaux ne seraient pas perturbés par la modulation de cette hypothèse.

Bien que l'INESSS reconnaisse que la baisse des taux de C-LDL entraîne une diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires, il demeure une incertitude quant à l'ampleur de cette réduction avec l'inclisiran. Ainsi, l'hypothèse selon laquelle les inhibiteurs de la PCSK9 et l'inclisiran ont un effet similaire sur l'amoindrissement du risque cardiovasculaire est incertaine. Supposant que l'inclisiran offre des bénéfices similaires, il serait alors jugé efficient. Toutefois, en l'absence de données sur ces paramètres entre ces deux types d'agents actifs, l'INESSS n'est pas en mesure d'évaluer adéquatement son efficience.

Rappelons que l'INESSS n'a pas pu apprécier l'efficience de l'ajout de l'alirocumab (INESSS 2017) ou de l'évolocumab (INESSS 2016) à une statine à la dose maximale tolérée; pour ces deux traitements, une recommandation d'inscription avec réduction du fardeau économique a été émise. Notons qu'ils font tous les deux l'objet d'une entente d'inscription confidentielle visant à permettre leur remboursement.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription de l'inclisiran pour le traitement de l'HFHe. 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	**Valeurs** (valeurs alternatives)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients assurés par le RPAM et ayant reçu un inhibiteur de laPCSK9	s. o.	1 538, 1 822 et 2 105
Nombre de patients dont la demande d'autorisation de remboursement pour l'HFHe a été refusée	s. o.	109, 123 et 137[a]
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted][b]	1 617, 1 990 et2 374
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'inclisiran (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	3,4 et 5 % (3 ou 10 % à l'an 3)
Provenance de ses parts de marché En ajout au traitement hypolipémiant[c] Inhibiteurs de la PCSK9	 [redacted] % [redacted] %	 10 % 90 %[d]
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Intégration des patients dans l'analyse	Dès le premier mois	Dès le premier mois[e]
Coût annuel[f] Inclisiran Évolocumab Alirocumab	 [redacted] et [redacted] $[g] [redacted] ou [redacted] $ [redacted] $	 [redacted] et [redacted] $[g] 7 086ou7 120 $ 7 239 $

C-LDL : Cholestérol des lipoprotéines de faible densité; HFHe : Hypercholestérolémie familiale hétérozygote; PCSK9 : Protéine convertase subtilisine/kexine de type 9; RPAM : Régime public d'assurance-médicaments; s. o. : Sans objet.

a Nombre estimé selon une méthodologie similaire à celle employée par l'INESSS lors de sa recommandation de modifier l'indication reconnue pour le paiement des inhibiteurs de la PCSK9 (INESSS 2021), mais actualisé en tenant compte des plus récentes données de facturation.

b Ce nombre s'appuie sur l'hypothèse selon laquelle la prévalence de l'HFHe est de [redacted] % et le taux de diagnostic varie de [redacted] à [redacted] %, selon l'année. Il est également estimé que [redacted] % de ces patients reçoivent un traitement hypolipémiant optimisé, que [redacted] % d'entre eux n'ont pas atteints la cible de C-LDL et que le taux de couverture par le RPAM avoisine [redacted] %.

c Constitué d'une statine et de l'ézétimibe.

d Notons que le marché respectif de l'alirocumab et de l'évolocumab n'est pas encore à l'équilibre, celui de l'alirocumab étant toujours en croissance. Ainsi, il est anticipé que les parts de ce dernier, dans le marché des inhibiteurs de la PCSK9, seront de 39, 41 et 43 % sur 3 ans.

e Les coûts sont ajustés pour tenir compte de la consommation moyenne observée dans les statistiques de facturation de la RAMQ. Le nombre moyen de mois de traitement est estimé à 9 lors de la première année et à 10 lors des années subséquentes.

f Pour l'INESSS, les coûts présentés incluent ceux associés à la marge bénéficiaire du grossiste et aux services professionnels du pharmacien, ce qui n'est pas le cas pour ceux du fabricant.

g Il s'agit du coût pour la première année et les années subséquentes, respectivement.

Selon le fabricant, le traitement de [redacted] patients engendrait une incidence de [redacted] $ sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'inclisiran.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire anticipé pour la population ciblée par l'indication. De plus, les hypothèses formulées à l'égard du nombre de patients admissibles au traitement sont bien référencées puis celles concernant le choix et l'utilisation relative des comparateurs sont considérées comme étant plausibles. Néanmoins, l'Institut ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées. Par ailleurs, il a préféré recourir à l'utilisation des données clinico-administratives auxquelles il a accès et a réalisé son propre modèle

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'analyse à partir de celles-ci. Les différences entre les deux approches ayant le plus d'effet sur les résultats sont présentées plus bas.

- Population admissible : En s'appuyant sur les statistiques de facturation, l'INESSS a identifiéet extrapolé le nombre de patients atteints d'HFHe dont le traitement par un inhibiteur de la PCSK9 a été payé par la RAMQ. Notons toutefois que ces données rétrospectives sur l'utilisation des inhibiteurs tiennent compte d'une indication reconnue pour le paiement qui est plus restrictive que celle proposée pour l'inclisiran. Afin de tenir compte de l'élargissement de la population admissible pour ce dernier, l'INESSS a également recensé le nombre de demandes d'autorisation en médicament d'exception refusées pour un inhibiteur de la PCSK9 dans le traitement de l'HFHe. Cette approche de l'INESSS, reposant sur des données clinico-administratives, mène à une estimation inférieure à celle du fabricant du nombre de patients qui pourraient recevoir l'inclisiran dans les trois prochaines années; cela influence les résultats de l'impact budgétaire à la baisse. Il convient de préciser que l'indication proposée pour la présente évaluation se calque sur celle qui a récemment fait l'objet d'une recommandation pour les inhibiteurs de la PCSK9 (INESSS 2021). Cette dernière est cependant toujours en sursis.
- Parts de marché de l'inclisiran : Les experts notent que les bénéfices sur les événements cardiovasculaires ont été démontrés avec les inhibiteurs de la PCSK9, bien que cette démonstration porte sur les patients traités en prévention secondaire et non sur les sujets atteints d'une HFHe. En l'absence de telles données pour l'inclisiran, les inhibiteurs de la PCSK9 continueront d'être privilégiés. Il est donc présumé que les parts de marché de l'inclisiran pourraient atteindre 5 % après trois ans, ce qui est inférieur aux anticipations du fabricant. L'impact budgétaire est donc influencé à la baisse.

Impacts budgétaires de l'inscription de Leqvio^MC sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a,b]	327 892 $	473 954 $	698 298 $	1 500 144 $
Nombre de personnes	53	84	124	124[c]
IMPACT NET[d]				
RAMQ	83 894 $	33 850 $	-19 116 $	98 628 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[e]		71 701 $
		Scénario supérieur[f]		182 296 $

a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ. Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais de leur franchise et coassurance, tout comme les établissements de santé si l'usage du médicament est requis lors d'une hospitalisation.
b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Ce nombre s'appuie sur l'hypothèse que tous les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
d Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
e Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché plus faibles pour l'inclisiran (1, 2 et 3 % sur 3 ans, plutôt que 3, 4 et 5 %).
f Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché plus élevées pour l'inclisiran (5, 7 et 10 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 98 628 $ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de l'inclisiran. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 124 patients seraient traités.

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

Notons que sur un horizon temporel plus long, les personnes recevant l'inclisiran et ayant terminé leur première année de traitement seront beaucoup plus nombreuses que celles le débutant. De fait, la proportion de patients le recevant deux fois par année en traitement de maintien, plutôt que trois fois au cours de la première année, sera de plus en plus élevée. Puisque son coût d'acquisition est inférieur à celui de ses comparateurs lorsque l'inclisiran est pris deux fois par année, des économies seraient éventuellement observées. Le moment de leur apparition ainsi que leur ampleur dépendent du nombre de personnes qui débuteront l'inclisiran au-delà de la troisième année suivant son inscription.

Par ailleurs, une particularité à l'analyse convient d'être mentionnée. Il a été supposé, indépendamment de l'inscription de l'inclisiran, que l'indication proposée pour ce médicament serait également appliquée aux inhibiteurs de la PCSK9. Concrètement, cela signifie que l'indication reconnue pour ces derniers serait modulée dans un avenir rapproché, afin de se calquer aux lignes directrices canadiennes en vigueur ainsi qu'à la recommandation émise récemment par l'INESSS (INESSS 2021). Advenant toutefois que ce changement n'ait pas lieu, même en cas d'inscription de l'inclisiran, l'impact budgétaire net de la présente évaluation serait plus élevé, mais ne dépasserait pas 1,5 M$.

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

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

Valeur thérapeutique

- Malgré les traitements disponibles, certains patients atteints d'HFHe peuvent ne pas atteindre les cibles thérapeutiques ou avoir une intolérance à ceux-ci. De nouvelles options thérapeutiques sont donc souhaitables, particulièrement des traitements ayant un nouveau mécanisme d'action.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur une étude de bonne qualité méthodologique qui démontre que l'inclisiran diminue de façon importante le taux de C-LDL comparativement au placebo, lorsque celui-ci est en ajout à une statine, en association ou non avec l'ézétimibe, et qu'il est bien toléré. Les données évaluant l'effet de l'inclisiran sur l'incidence des événements cardiovasculaires sont toutefois exploratoires.
- Comparativement aux inhibiteurs de la PCSK9, les données disponibles suggèrent que l'inclisiran a une efficacité relativement comparable à ces molécules. Quant à l'innocuité, elle est jugée similaire entre ces trois traitements.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- L'inclisiran est plus coûteux que les inhibiteurs de la PCSK9 lors de la première année de traitement, en raison de la dose de charge, mais moins coûteux lors des années subséquentes.
- L'analyse de minimisation des coûts, sur un horizon temporel de 5 ou 10 ans, indique que l'inclisiran constituerait un traitement moins coûteux que les inhibiteurs de la PCSK9, pour une diminution comparable du taux de C-LDL. Cependant, puisque la comparabilité de l'effet sur les bénéfices cardiovasculaires ou encore sur la survie n'est pas démontrée à ce jour, l'INESSS n'est pas en mesure d'évaluer adéquatement l'efficience de l'inclisiran.

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).

Fardeau budgétaire

- Selon les experts consultés, parmi les patients atteints d'HFHe admissibles à un agent interagissant dans la cascade de la PCSK9, environ 5 % recevront l'inclisiran au terme des trois premières années suivant son inscription. Parmi ceux-ci, il est estimé que 90 % auraient autrement reçu un inhibiteur de la PCSK9.
- Des coûts additionnels sur trois ans de l'ordre d'environ 100 000 $ sont anticipés sur le budget de la RAMQ.
- Notons que cet impact budgétaire porte sur une indication de paiement qui est plus permissive que celle en vigueur pour les inhibiteurs de la PCSK9, mais cohérent avec la modification récemment proposée par l'INESSS au sujet de ces derniers (INESSS 2021). L'impact net ne dépasserait pas 1,5 M$ si l'indication reconnue pour le paiement des inhibiteurs de la PCSK9 n'était pas modifiée.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Leqvio[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

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

Motifs de la position unanime

- L'inclisiran est plus efficace que le placebo, lorsque celui-ci est en ajout à une statine, en association ou non avec l'ézétimibe, pour permettre une diminution du taux de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL) et ces données sont considérées comme suffisantes chez ces personnes à risque élevé d'événements cardiovasculaires en raison de leur taux de C-LDL éloigné des cibles thérapeutiques.
- L'innocuité de l'inclisiran est jugée acceptable.
- L'inclisiran semble avoir une efficacité sur le taux de C-LDL et une innocuité globalement comparables à celles des inhibiteurs de la protéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9), soit l'alirocumab et l'évolocumab.
- Du fait de son mécanisme d'action différent et de son administration biannuelle, l'inclisiran représente une option de traitement additionnelle pertinente qui pourrait répondre à un besoin de santé chez certaines personnes.
- Comparativement aux inhibiteurs de la PCSK9, l'inclisiran apporte des économies dès la quatrième année de traitement, pour une réduction comparable du taux de C-LDL. Cependant, en l'absence d'information sur la comparabilité des bénéfices de morbidité et de mortalité cardiovasculaires, l'INESSS ne peut évaluer adéquatement son efficience. Par ailleurs, notons qu'il n'a pas pu conclure à l'efficience des inhibiteurs de la PCSK9 lors de leur évaluation respective (INESSS 2016, INESSS 2017).
- Son usage engendrerait des coûts de l'ordre de 100 000 $ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années, ce qui permettrait le traitement de 124 patients.

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

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'inclisiran pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Praluent[MC] et Repatha[MC]

Par souci de concordance, advenant l'inscription de Leqvio[MC] sur les listes des médicaments, l'indication reconnue pour le paiement de Praluent[MC] et de Repatha[MC] pour le traitement des personnes atteintes d'HFHe devra être modifiée par rapport à celle proposée en 2021 (INESSS 2021). L'indication reconnue proposée est la suivante :

- pour le traitement des adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), ~~confirmée~~**définie** par génotypage ou par phénotypage, chez qui l'utilisation d'une statine à dose optimale en association avec l'ézétimibe n'a pas permis un contrôle adéquat de la cholestérolémie, à moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication.

  En prévention primaire des événements cardiovasculaires, un contrôle adéquat de la cholestérolémie est défini par une réduction de la concentration de C-LDL d'au moins 50 % par rapport à la valeur de base, soit avant tout traitement hypolipémiant, et par l'atteinte d'une concentration de C-LDL <2,5 mmol/l.

  En prévention secondaire des événements cardiovasculaires, un contrôle adéquat de la cholestérolémie est défini par l'atteinte d'une concentration de C-LDL < ~~2~~ **1,8** mmol/l.

  Le génotypage est défini par la présence d'une des mutations causant l'HFHe **chez le patient.**

  Le phénotypage est défini par une concentration de C-LDL de base > 4,5 mmol/l chez les adultes de 18 à 39 ans, de > 5,0 mmol/l chez les adultes de 40 ans ou plus, ou sur le C-LDL imputé si la valeur de base est inconnue, et au moins un des éléments suivants :
  - Le diagnostic d'HFHe définitif est positif en présence d'au moins un des critères majeurs suivants :
    - la présence d'une mutation des gènes LDLR, ApoB ou PCSK9 causant l'hypercholestérolémie familiale chez ~~le patient ou~~ un parent du premier degré;
    - la présence de xanthomes tendineux;
    - un C-LDL de base ≥ 8,5 mmol/l.

  - Le diagnostic d'HFHe probable est positif en présence d'au moins un des critères mineurs suivants :
    - la présence d'une histoire familiale d'une concentration de C-LDL de base ≥ 4,0 mmol / l chez un parent du premier degré âgé moins de 18 ans, ≥ 4,5 mmol / l chez un parent au premier degré âgé de 18 à 39 ans ou ≥ 5,0 mmol / l chez un parent du premier degré âgé de 40 ans ou 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).

- la présence de maladie coronarienne athéroscléreuse chez le patient ou un parent au premier degré âgé < 55 ans pour un homme et < 65 ans pour une femme.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

Pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :

- une diminution ≥ 40 % de la concentration de C-LDL par rapport à la valeur ~~avant le début du traitement par l'alirocumab/évolocumab~~ **de base. La valeur de base est définie comme le taux de C-LDL en période de traitement par une statine et l'ézétimibe, le cas échéant.**
  ou
- une concentration de C-LDL < 2,5 mmol/l en prévention primaire ou < 2 mmol/l en prévention secondaire.

Les demandes subséquentes sont autorisées pour une durée maximale de 12 mois.

Selon le point de vue économique, il est attendu que cette concordance ne modifierait en rien les constats émis préalablement.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brandts J, Dharmayat KI, Vallejo-Vaz A, et coll**. A meta-analysis of medications directed against PCSK9 in familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2021;325:46-56.
- **Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et coll.** Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-97.
- **Defesche JC, Stefanutti C, Langslet G, et coll.** Efficacy of alirocumab in 1191 patients with a wide spectrum of mutations in genes causative for familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol 2017;11(6):1338-46.
- **Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et coll**. ODYSSEY FH I and FH II:78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J 2015;36(43):2996–3003.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Praluent[MC]–Hypercholestérolémie familiale hétérozygote et maladie cardiovasculaire athéroscléreuse. Québec, Qc : INESSS;2017. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2017/Praluent_HFHe__et_CV_2017_02.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Praluent[MC] et Repatha[MC] - Hypercholestérolémie avec maladie cardiovasculaire athéroscléreuse. Québec, Qc : INESSS;2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2021/Praluent_Repatha_modification_critere_2021_01.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Repatha[MC] - Hypercholestérolémie familiale hétérozygote et homozygote. Québec, Qc : INESSS;2016. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2016/Repatha_HFHo_et_HFHe_2016_06.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Repatha[MC]- Prévention secondaire des événements cardiovasculaires, Qc : INESSS;2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2020/Repatha_2020_07.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).

- **Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et coll**. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 2020;382(16):1520-30.
- **Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et coll**. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygousfamilial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): A randomised, double- blind, placebo-controlledtrial. Lancet 2015;385:331-40.
- **Ray KK, Wright RS, Kallend D, et coll.** Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. N Engl J Med 2020;382(16):1507-19.
- **Turgeon RD, Barry AR, Pearson GJ, et coll**. Familial hypercholesterolemia: review of diagnosis, screening, and treatment. Can Fam Physician 2016;62(1):32-7.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

MAR-TRIENTINE[MC]

Maladie de Wilson

Avis transmis au ministre en novembre 2021

Marque de commerce : Mar-Trientine
Dénomination commune : Trientine (chlorhydrate de)
Fabricant : Marcan
Forme : Capsule
Teneur : 250 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 Mar-Trientine[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie de Wilson (MW) chez les patients intolérants à la pénicillamine, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement des personnes atteintes de la maladie de Wilson, lorsque la pénicillamine est contre-indiquée ou non tolérée.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le chlorhydrate de trientine (trientine) est un agent chélateur du cuivre qui aide à l'élimination du cuivre de l'organisme en formant un complexe stable qui est facilement excrété par les reins. La trientine peut également chélater le cuivre dans le tractus intestinal et, par conséquent, inhiber son absorption (Marcan). La trientine, administrée par voie orale, est indiquée « pour le traitement des patients atteints de la maladie de Wilson qui sont intolérants à la pénicillamine ». Mentionnons que la trientine est commercialisée depuis de nombreuses années dans différents pays. 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).

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Mar-Trientine[MC] par l'INESSS. À noter que Waymade-Trientine[MC] est présentement évalué par l'INESSS pour la même indication.

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La MW est une maladie génétique autosomique récessive rare du gène *ATP7B* qui entraîne une surcharge en cuivre. L'estimation de la prévalence globale de la maladie de Wilson (MW) est de 1 personne sur 30 000, ce qui équivaut à 30 cas par million de personnes à la fréquence de porteurs d'une copie anormale du gène *ATP7B* de 1 personne sur 90 (Roberts 2018, Czlonkowska 2018). La prévalence exacte au Canada n'est pas connue. Notons que la pénétrance des mutations associées à la MW semble incomplète et variable (Roberts, Schilsky février 2021). Par ailleurs, la probabilité qu'un membre de la fratrie d'un patient atteint de la MW exprime les mutations responsables de la maladie est d'environ 25 % (Ferenci 2005).

Le gène *ATP7B* code pour une protéine qui transporte le cuivre (Poujois 2018). Le dysfonctionnement de ce gène entraîne une défectuosité de l'excrétion biliaire du cuivre avec une accumulation dans plusieurs organes, notamment le foie, le cerveau et la cornée. Les manifestations cliniques de la MW sont principalement hépatiques, neurologiques et psychiatriques, et de nombreux patients vont présenter une combinaison de ces atteintes. La majorité des patients sont diagnostiqués entre 5 et 35 ans (âge moyen de 13 ans), bien que ce trouble ait déjà été diagnostiqué chez des patients plus jeunes et des octogénaires (Schilsky mai 2021).

En l'absence de traitement, la MW est mortelle. Le pronostic dépend de la sévérité des atteintes hépatiques et neurologiques. L'évolution de la maladie est généralement progressive, mais des détériorations soudaines peuvent également survenir. La majorité des patients vont décéder de complications hépatiques, alors que les autres vont décéder des complications liées à la progression des atteintes neurologiques (Schilsky mai 2021).

Le traitement de la MW se divise en deux phases; la phase initiale, qui vise à rétablir l'équilibre en réduisant le cuivre, et la phase de maintien, qui a pour but d'éviter une accumulation future. Dans tous les cas, les patients doivent éviter de consommer des aliments à haute teneur en cuivre et ils doivent prendre un traitement à vie.

Chez les patients symptomatiques, le traitement consiste à utiliser un chélateur du cuivre, soit la pénicillamine ou la trientine. La pénicillamine (Cuprimine[MC]) est approuvée au Canada pour le traitement de la MW depuis 1964. Elle est inscrite sur les listes des médicaments au Québec. En ce qui concerne la trientine, elle a été autorisée par le Programme d'Accès spécial de Santé Canada (PAS) pendant plusieurs années, et ce, jusqu'à son homologation en 2020. Environ 40 utilisateurs de trientine au Canada se la procuraient dans le cadre du PAS, selon une estimation sur la période de 2013 à 2014 (Roberts 2015). Notons que le médicament novateur Syprine[MC] n'a jamais obtenu d'autorisation de commercialisation au Canada. Néanmoins, la trientine a été approuvée dans d'autres pays (États-Unis, Royaume-Uni) depuis 1985 pour le traitement de la MW. Pendant la phase de traitement initiale, les patients reçoivent généralement un chélateur à dose élevée sur une période variant de six mois à cinq ans. Par la suite, le chélateur est généralement poursuivi pendant la phase de maintien, à une dose plus faible.

Chez les patients asymptomatiques, un supplément de zinc peut aussi être une alternative aux chélateurs du cuivre. Notons que plusieurs formes de sels de suppléments de zinc par voie orale, en vente libre au Québec, inhibent l'absorption intestinale du cuivre.

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

Pour ce qui est des patients qui reçoivent et adhèrent au traitement de la MW, dont les chélateurs du cuivre, le pronostic est excellent, même chez certains patients qui ont déjà une maladie hépatique avancée. Chez ceux sans maladie hépatique avancée, l'espérance de vie est proche de celle d'une personne non atteinte de la MW, bien que le traitement puisse entraîner une aggravation des symptômes neurologiques chez une fraction des patients, le plus souvent au début du traitement (Schilsky mai 2021).

Besoin de santé

La pénicillamine, lorsqu'elle est bien utilisée, est très efficace pour le traitement de la MW. Malheureusement, environ 30 % des patients ne tolèrent pas ce chélateur en raison de la survenue d'effets indésirables graves, notamment de réactions d'hypersensibilité, de dyscrasies sanguines, de néphrite et de lupus érythémateux. Actuellement, il n'y a pas d'alternative de traitement pour les personnes atteintes de la MW qui présentent des symptômes de la maladie et qui sont intolérantes à la pénicillamine. Pour cette maladie génétique rare, mortelle et à prédominance pédiatrique, il y a un grand besoin de santé non comblé de traitements qui offriraient une efficacité au moins comparable à celle de la pénicillamine, mais avec un profil d'innocuité plus favorable.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude de Weiss (2013) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, les affiches de l'étude UNV-TRI-002 (Weiss 2018, Weiss 2019, HAS 2020) et la revue systématique d'Appenzeller-Herzog (2019) ont également été considérées.

<u>Étude de Weiss (2013)</u>

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la pénicillamine et de la trientine. Elle a été réalisée sur 405 patients ayant eu un diagnostic de la MW. Parmi ceux-ci, 380 patients étaient suivis dans des centres de soins tertiaires en Europe centrale. De plus, 25 patients supplémentaires du registre de patients EUROWILSON ont été inclus dans cette analyse rétrospective. Les patients ont été classés en fonction du statut de la maladie au moment du diagnostic, soit asymptomatique, présentant une atteinte hépatique, présentant une atteinte neurologique ou présentant des symptômes hépatiques et neurologiques combinés. Le diagnostic était confirmé avec le score de Leipzig. Ce score tient compte de la présence et de la sévérité de certains signes et symptômes de la MW. Un score plus élevé est associé à des probabilités plus élevées que la personne soit atteinte d'une MW. Les patients qui présentaient un score de Leipzig inférieur à quatre ont été exclus. Le choix de l'agent chélateur a été laissé à la discrétion du personnel médical traitant. Aucune restriction quant à la posologie de la pénicillamine et de la trientine n'a été spécifiée et les posologies utilisées n'ont pas été rapportées.

Aux fins de l'analyse de l'étude, deux schémas thérapeutiques chez les patients ont été identifiés pour cette analyse rétrospective : la pénicillamine en monothérapie ou la trientine en monothérapie. Considérant les changements fréquents de thérapie entre les deux chélateurs du cuivre, 471 blocs de traitements en première ou deuxième intention avec un chélateur du cuivre en monothérapie ont été analysés chez les 405 patients inclus dans l'étude (326 blocs pour la pénicillamine et 141 blocs pour la trientine). Notons que pour être analysés, les résultats devaient porter sur une période de suivi d'au moins six mois consécutifs, pendant laquelle le patient ne devait pas recevoir de supplément de zinc. Les paramètres d'évaluation principaux sont l'évolution des symptômes hépatiques, l'évolution des

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).

symptômes neurologiques et les effets indésirables liés à l'abandon du traitement. Notons que les résultats concernant l'évolution des symptômes hépatiques et neurologiques ont été stratifiés en fonction de l'utilisation du médicament en première ou en deuxième intention, la deuxième intention signifiant ici que le patient a cessé le premier traitement utilisé afin de recevoir une alternative, notamment en raison d'une intolérance et sans nécessairement qu'un échec thérapeutique soit en cause. L'évaluation des atteintes hépatiques est basée sur les symptômes cliniques, l'évolution des enzymes hépatiques et autres tests de la fonction hépatique, selon le jugement des investigateurs, sans spécification sur les objectifs thérapeutiques. L'évaluation des atteintes neurologiques est basée sur le jugement des investigateurs sans spécification sur les objectifs thérapeutiques. Les résultats hépatiques et neurologiques ont été classés comme inchangés, revenus à la normale, améliorés sans être devenus normaux, détériorés ou asymptomatiques, sur la période évaluée. Les résultats hépatiques et neurologiques ont été évalués à partir des dossiers des patients à 6, 12, 24, 36 mois, et jusqu'à un maximum de 48 mois, après le début de chaque bloc de traitement. L'efficacité a été déterminée lors de la dernière évaluation de suivi d'une période de 6 à 48 mois. Le suivi médian pour les effets indésirables liés à un abandon de traitement est de 13,3 ans. Les principaux résultats pour les patients qui recevaient le traitement en deuxième intention afin d'être en adéquation avec l'indication de Santé Canada 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 d'efficacité de la publication de Weiss (2013)

ANALYSE SUR LE SOUS-GROUPE DE PATIENTS EN DEUXIÈME INTENTION DE TRAITEMENT[a]			
Paramètre d'efficacité	**Trientine (n = 103)**	**Pénicillamine (n =31)**	**Différence Valeur p[b]**
Amélioration des symptômes hépatiques[c]	31 (30,1 %)	12 (38,7 %)	-8,6 % 0,386
Aggravation des symptômes hépatiques[c]	4 (3,9 %)	0 (0,0 %)	3,9 % 0,573
Amélioration des symptômes neurologiques[d]	26 (25,2 %)	3 (9,7 %)	15,5 % 0,082
Aggravation des symptômes neurologiques[d]	8 (7,8 %)	1 (3,4 %)	4,4 % 0,684
ANALYSE SUR LE SOUS-GROUPE DE PATIENTS SYMPTOMATIQUES POUR L'ÉTAT HÉPATIQUE EN DEUXIÈME INTENTION DE TRAITEMENT[a]			
Paramètre d'efficacité	**Trientine (n = 45)**	**Pénicillamine (n =16)**	**Valeur p[a]**
Amélioration des symptômes hépatiques[c]	31 (68,9 %)	12 (75 %)	-6,1 % 0,757
Stabilisation des symptômes hépatiques[c]	10 (22,2 %)	4 (25 5 %)	-3,3 % nd
Aggravation des symptômes hépatiques[c]	4 (8,9 %)	0 (0,0 %)	8,9 % 0,565
ANALYSE SUR LE SOUS-GROUPE DE PATIENTS SYMPTOMATIQUES POUR L'ÉTAT NEUROLOGIQUE EN DEUXIÈME INTENTION DE TRAITEMENT[a]			
Paramètre d'efficacité	**Trientine (n = 51)**	**Pénicillamine (n =13)**	**Valeur p[a]**
Amélioration des symptômes neurologiques[d]	26 (51,0 %)	3 (23,1 %)	27,9 % 0,082
Stabilisation des symptômes neurologiques[d]	17 (33,3 %)	9 (69,2 %)	-35,9 % nd
Aggravation des symptômes neurologiques[d]	8 (15,7 %)	1 (7,3 %)	8,4 % 0,672

nd : non disponible.

a La deuxième intention signifiant ici que le patient a cessé le premier traitement utilisé afin de recevoir une alternative, notamment en raison d'une intolérance, sans nécessairement impliquer l'échec du traitement en première intention.

b La valeur de p est établie selon un test de Fisher bilatéral, avec un seuil de signification fixé à 0,05.

c L'évaluation des atteintes hépatiques est basée sur les symptômes cliniques, l'évolution des enzymes hépatiques et autres tests de la fonction hépatique, selon le jugement des investigateurs, sans spécification sur les objectifs thérapeutiques. Un patient qui présentait une anomalie à l'une des trois composantes mentionnées était considéré comme symptomatique. L'investigateur classait les patients selon les cinq statuts cliniques suivants : inchangé, amélioration sans atteindre la normale, amélioration jusqu'à la normale, asymptomatique pendant la durée du traitement ou aggravation. Les analyses sont effectuées selon la dernière observation disponible après 6, 12 ,24,36 ou 48 mois de suivi.

d L'évaluation des atteintes neurologiques est basée sur le jugement des investigateurs, sans spécification sur les objectifs thérapeutiques. L'investigateur classait les patients selon les cinq statuts cliniques suivants : inchangé, amélioration sans atteindre la normale, amélioration jusqu'à la normale, asymptomatique pendant la durée du traitement ou aggravation. Les analyses sont effectuées selon la dernière observation disponible après 6, 12 ,24,36 ou 48 mois de suivi.

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

- Cette étude est de faible qualité méthodologique. Notons qu'il s'agit d'un devis rétrospectif non contrôlé.

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 risques de biais de sélection, de détection, de performance et d'attrition sont considérés comme importants. En effet, il n'y a pas d'insu, et il n'y avait aucun critère systématique pour déterminer si le patient allait recevoir la pénicillamine ou la trientine. De plus, la posologie des médicaments n'est pas rapportée, tant pour la phase initiale que pour celle de maintien.
- Aucune correction n'a été faite pour les facteurs confondants, notamment le respect de la diète pauvre en cuivre.
- L'étude inclut un nombre adéquat de sujets, surtout en considérant qu'il s'agit d'une maladie rare.
- Les groupes ne sont pas équilibrés; notamment, le groupe recevant la pénicillamine est surreprésenté (n = 326 contre n = 141). Une proportion beaucoup plus importante de patients du groupe recevant la trientine la recevait en deuxième intention de traitement, soit 73 % (n = 103/141 patients) comparativement à 9,5 % (n = 31/326 patients) du groupe recevant la pénicillamine. Ainsi, ce déséquilibre laisse suspecter que les patients qui reçoivent la trientine pourraient présenter une atteinte plus sévère de la maladie. Par ailleurs, cette étude n'était pas conçue et n'avait pas la puissance nécessaire pour détecter une différence spécifiquement en deuxième intention de traitement.
- Cette étude inclut des patients dont le diagnostic de MW a été établi entre 1956 et 2010 (Appenzeller 2019). Notons que les pratiques et lignes directrices ont beaucoup évolué durant cette période.
- Les objectifs thérapeutiques spécifiques pour juger de l'efficacité n'ont pas été mentionnés et il n'y a aucun outil standardisé pour guider l'évaluation des atteintes neurologiques.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient majoritairement des femmes (60,6 %), 207 (51,1 %) présentaient des symptômes hépatiques uniquement, 92 (22,7 %) présentaient des symptômes neurologiques uniquement, 52 (12,8 %) présentaient à la fois des symptômes hépatiques et neurologiques, et 54 (13,3 %) étaient asymptomatiques. Au moment du diagnostic, 21 patients (5,2 %) présentaient une insuffisance hépatique avec une évolution de la maladie fulminante, environ 55 % des patients chez qui l'information était disponible présentaient des anneaux de Kayser–Fleischer, et environ 30 % une cirrhose. Par ailleurs, 64 patients (15,8 %) ont été diagnostiqués par dépistage familial.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec. Il n'y a pas de raison de croire que les soins pour la MW diffèrent grandement entre le Canada, l'Allemagne et l'Autriche.
- En ce qui a trait au traitement comparateur, le choix de la pénicillamine n'est pas le plus pertinent, puisqu'au Canada la trientine est homologuée seulement lorsque la pénicillamine est non tolérée. Par conséquent, c'est une comparaison de la trientine par rapport à un placebo avec les meilleurs soins de soutien en deuxième intention de traitement qui aurait été la plus adéquate. Notons que pour des raisons éthiques, une telle comparaison n'est pas envisageable considérant l'issue fatale de la maladie en l'absence de traitement.

Après un suivi de 6 à 48 mois, les résultats d'évolution des symptômes hépatiques et neurologiques suggèrent une absence de différence entre l'efficacité de la trientine et celle de la pénicillamine. En effet, chez les patients présentant une maladie hépatique symptomatique, 69 % de ceux ayant reçu la trientine comme traitement de deuxième intention, en raison d'une intolérance ou d'une réponse inadéquate au traitement de première intention, ont montré une amélioration hépatique sous l'effet de la trientine,

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

comparativement aux atteintes de la MW observées durant la période de traitement de première intention, alors que 51 % des patients présentant une maladie neurologique symptomatique au début de l'étude ont montré une amélioration de ces symptômes sous l'effet de la trientine lorsqu'elle était utilisée comme traitement de deuxième intention. Par ailleurs, aucune aggravation de l'état hépatique n'a été observée chez les patients qui ne présentaient initialement aucun symptôme hépatique. Également, aucune aggravation de l'état neurologique n'a été observée chez les patients qui ne présentaient initialement aucun symptôme neurologique.

Étude UNV-TRI-002 (Weiss 2018, Weiss 2019 et HAS)

Il s'agit d'une étude multicentrique, ouverte et non contrôlée qui a pour but d'évaluer de manière non comparative l'efficacité et le profil de tolérance de la trientine chez les patients intolérants à la pénicillamine. La première partie rétrospective a été réalisée sur 77 patients atteints de la MW présentant un score de Ferenci supérieur à 3. Ce score tient compte de la présence et de la sévérité de certains signes et symptômes de la MW. Un score plus élevé est associé à des probabilités plus élevées que la personne soit atteinte d'une MW. Les patients devaient avoir reçu du dichlorhydrate de trientine (Cufence[MC]), un sel de trientine différent de Mar-Trientine[MC], pendant une période d'au moins six mois. Cinquante-et-un patients ayant terminé la première partie rétrospective ont poursuivi avec la deuxième partie prospective de l'étude, d'une durée de 12 mois. Les résultats de l'évolution des symptômes hépatiques et neurologiques ont été classés comme inchangés, revenus à la normale, améliorés, mais pas encore devenus normaux, détériorés ou asymptomatiques, sur la période évaluée. Après une durée médiane de traitement de 56,7 mois pour la partie rétrospective, plusieurs patients (49,4 %) semblaient présenter une amélioration ou une normalisation des symptômes hépatiques et certains (14,3 %) semblaient présenter une amélioration ou une normalisation des symptômes neurologiques. Par ailleurs, seulement 5,2 % et 2,6 % des patients semblaient présenter une aggravation des symptômes hépatiques et neurologiques, respectivement. Pour la deuxième partie prospective de l'étude, après un suivi additionnel de 12 mois, seuls 2 % des patients semblaient présenter une aggravation des symptômes hépatiques, tout comme pour les symptômes neurologiques. Notons qu'il n'est pas attendu que la différence de sel de trientine utilisé dans l'étude UNV-TRI-002 influence la portée de ces résultats.

Revue systématique

En appui aux données précédentes, la revue systématique d'Appenzeller-Herzog a été considérée. Les investigateurs de cette revue systématique, qui semble inclure la majorité des études pertinentes disponibles sur la MW, n'ont trouvé aucune différence d'efficacité entre la trientine et la pénicillamine. Cela appuie l'ensemble des données évaluées, qui, globalement, montrent l'utilité de la trientine dans le traitement des patients atteints de la MW comme thérapie de deuxième intention chez les patients intolérants à la pénicillamine.

Innocuité

En ce qui a trait à l'innocuité, la publication de Weiss (2013) montre un taux statistiquement plus important d'aggravation des symptômes neurologiques pour le traitement en première intention des patients qui présentaient initialement de tels symptômes, avec 4 patients (20 %) et 6 patients (5,3 %) respectivement pour la trientine et la pénicillamine. De façon plus générale, sur une période de suivi médian de plus de 13 ans, 28,8 % des patients ont cessé la pénicillamine en raison d'effets indésirables, comparativement à 7,1 % pour la trientine. Notons que ces résultats ne sont pas stratifiés selon l'intention de traitement. De plus, les résultats de l'étude de UNV-TRI-002 montrent que, lors de la dernière

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).

observation individuelle disponible, le traitement par la trientine se poursuivait chez 65 patients (84,4 %). Par ailleurs, les résultats de la revue systématique d'Appenzeller-Herzog semblent montrer un risque plus faible d'effets indésirables avec la trientine qu'avec la pénicillamine. Somme toute, le profil d'innocuité de la trientine semble favorable comparativement à celle de la pénicillamine.

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

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

Ils estiment que le nombre de patients traités actuellement pour la MW au Québec est bien en deçà de la prévalence globale attendue. Ainsi, il est plausible de croire qu'il y a au Québec des personnes qui sont atteintes de la MW et qui ne sont pas diagnostiquées. Notons que les patients asymptomatiques ou avec un phénotype plus léger sont probablement sous-diagnostiqués, ce qui pourrait expliquer cet écart.

Les principaux éléments mentionnés par les cliniciens par rapport à la prise en charge de la MW sont les suivants :

- Lorsqu'une MW est suspectée, le patient est dirigé vers un médecin spécialiste dans un centre tertiaire possédant l'expertise pour cette maladie, afin d'établir le diagnostic, de prescrire les traitements et d'assurer le suivi de la thérapie. Ainsi, advenant l'inscription de la trientine, il est attendu que les prescriptions du médicament seront faites par un très petit nombre de médecins expérimentés.
- La MW est le plus souvent diagnostiquée avant l'âge adulte et nécessite un traitement à vie; les patients traités peuvent envisager une espérance de vie similaire à celle de la population générale. Ainsi, les patients doivent prendre et tolérer leur traitement durant une période ininterrompue de 50 à 60 ans, voire plus. Par conséquent, les options de traitements doivent offrir un profil d'effets indésirables acceptable qui permet aussi une bonne adhésion au traitement à très long terme.
- Les atteintes neurologiques de la MW, contrairement à certaines atteintes hépatiques, semblent moins réversibles. Cela semble être davantage le cas lorsque les atteintes sont présentes depuis longtemps. Cependant, l'apparition ou l'aggravation des symptômes neurologiques associée à l'introduction d'un chélateur du cuivre serait le plus souvent transitoire. Notons que l'utilisation d'un chélateur du cuivre, peu importe lequel, serait associée à un risque d'apparition ou d'aggravation des atteintes neurologiques chez les patients atteints de la MW. Cette apparition ou aggravation des atteintes neurologiques ferait foi d'une accumulation de cuivre très importante et exigerait une optimisation rapide du traitement afin de réduire la surcharge en cuivre. Par ailleurs, advenant ce cas de figure, il est possible de réduire la dose de chélateur du cuivre de façon temporaire ou d'ajouter du zinc en combinaison avec le chélateur du cuivre afin d'atténuer les symptômes.
- Les cliniciens consultés sont d'avis que les conséquences d'une MW non adéquatement traitée pourraient être importantes. En effet, ils citent des cas de patients avec des atteintes neurologiques irréversibles qui altèrent grandement la qualité de vie. Par exemple, certains patients se retrouvent notamment institutionnalisés, avec des dystonies importantes, de l'hypersialorrhée, des 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).

psychiatriques, sont immobilisés au lit ou en perte d'autonomie, ce qui peut imposer un fardeau important pour le patient, leur famille et la société. Notons que, malgré la gravité des symptômes, il est possible que ces patients survivent très longtemps à leur maladie.

- Il n'y a aucune donnée étayant la combinaison d'un chélateur du cuivre avec un supplément de zinc. Néanmoins, les cliniciens consultés mentionnent envisager parfois cette combinaison dans certaines situations particulières, notamment chez un patient présentant une accumulation importante de cuivre malgré l'utilisation d'un chélateur du cuivre et chez un patient présentant une apparition ou une aggravation des atteintes neurologiques à l'introduction d'un chélateur du cuivre.

Les principaux éléments mentionnés par les cliniciens par rapport à la place potentielle de la trientine pour le traitement de la MW sont :

- L'utilisation de la pénicillamine est associée à plusieurs effets indésirables. Par ailleurs, certains effets indésirables sont très aigus et d'une intensité importante. Par conséquent, plus de visites et de tests sont prévus chez les patients qui reçoivent la pénicillamine, surtout durant les premières années de traitement. Notons que les intolérances à la pénicillamine surviennent le plus souvent dans la première année de traitement.
- La trientine serait un médicament relativement facile à tolérer, selon l'expérience du clinicien. En effet, les effets indésirables seraient davantage rapportés par des résultats anormaux de test de laboratoire que par des plaintes de patients. Ainsi, advenant l'inscription de la trientine sans restriction, ils jugent que certains médecins seraient tentés de prioriser son utilisation par rapport à la pénicillamine en raison d'un profil d'effets indésirables qui semble plus favorable.
- La trientine est utilisée au Québec pour le traitement de la MW depuis plusieurs années. En effet, les patients, avec leur médecin, se procuraient la trientine dans le cadre du PAS jusqu'à l'homologation de la trientine en 2020. Depuis sa commercialisation au Canada, et dans l'attente des recommandations de l'INESSS, la trientine serait actuellement fournie gratuitement aux patients par certains établissements de santé, à l'aide de budgets spéciaux. Notons que la situation actuelle présente un risque d'inégalité d'accès au traitement qui pourrait varier selon les régions du Québec, particulièrement les régions éloignées des centres hospitaliers universitaires.
- Notons qu'il ne semble y avoir aucune raison de prioriser la trientine par rapport à la pénicillamine par souci d'efficacité.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

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

<u>Contexte</u>

- La MW est une maladie génétique autosomique récessive rare, majoritairement diagnostiquée dans l'enfance. L'estimation de la prévalence globale de la MW est de 1 personne sur 30 000. La prévalence exacte pour le Québec n'est pas connue, mais la MW semble sous-diagnostiquée au Québec par rapport aux données épidémiologiques.
- En l'absence de traitement, la MW est mortelle. En effet, il ne peut y avoir que deux issues, soit la mort prématurée ou une greffe hépatique avec les complications qui en découle.
- Pour les patients atteints de la MW qui présentent des symptômes (hépatiques ou neurologiques), le standard de traitement est un chélateur du cuivre. La pénicillamine (Cuprimine[MC]), chélateur qui

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).

augmente l'élimination urinaire du cuivre, est inscrite sur les listes des médicaments au Québec. Ce traitement est approuvé au Canada pour le traitement de la MW depuis 1964. Notons qu'avec la disponibilité d'un traitement efficace depuis 1964, les données de cohorte historique sur l'évolution naturelle de la MW en l'absence de traitement sont rares.

- Un supplément de zinc peut être utilisé dans le traitement de la MW, mais son utilisation est généralement réservée au traitement des patients asymptomatiques, présymptomatiques ou qui ne présentent plus de symptômes actifs de la maladie, et parfois en combinaison de traitement avec un chélateur du cuivre dans certaines circonstances exceptionnelles.
- La trientine a été autorisée par le PAS pendant plusieurs années au Canada pour traiter la MW chez les patients intolérants à la pénicillamine. Depuis son homologation, celle-ci est remboursée par certains établissements de santé afin d'assurer la continuité des soins. Notons que le médicament novateur Syprine[MC] n'a jamais obtenu d'autorisation de commercialisation au Canada. Néanmoins, la trientine a été approuvée dans d'autres pays (États-Unis, Royaume-Uni) depuis 1985 pour le traitement de la MW.
- L'indication reconnue de la trientine par Santé Canada est « pour le traitement des patients atteints de la maladie de Wilson qui sont intolérants à la pénicillamine ».

Besoin de santé

- La pénicillamine, lorsqu'elle est bien utilisée, est très efficace. Malheureusement, environ 30 % des patients ne tolèrent pas le traitement à la pénicillamine en raison de la survenue d'effets indésirables graves.
- Selon les cliniciens consultés, l'adhésion au traitement par chélateur, pourtant essentiel à la survie des patients, présente des difficultés. Par conséquent, une alternative de traitement qui serait mieux toléré représenterait un bénéfice clinique important.

Bénéfices cliniques

- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur des études de faible qualité méthodologique (Weiss 2013, Weiss 2019, Appenzeller-Herzog).
- Il n'existe aucune étude à répartition aléatoire et contrôlée qui évalue l'efficacité et l'innocuité de la trientine.
- Les seules données comparatives disponibles sont celles de la publication de Weiss (2013), qui est une étude à devis rétrospectif comparant la trientine à la pénicillamine. Notons que la pénicillamine n'est pas le comparateur le plus pertinent considérant l'indication reconnue par Santé Canada. Par ailleurs, il ne serait pas éthique de comparer la trientine à un placebo, qui serait le comparateur le plus pertinent en l'absence d'alternative, considérant l'issue fatale de la maladie en l'absence de traitement.
- Les résultats des études semblent montrer un maintien de l'efficacité à la suite du passage de la pénicillamine vers la trientine.
- L'étude de Weiss (2013) semble montrer un signal d'apparition ou d'aggravation des atteintes neurologiques sous l'effet de la trientine, comparativement à la pénicillamine. Notons toutefois que cette augmentation est statistiquement significative uniquement en première intention de traitement, ce qui est exclu de l'indication reconnue. Par ailleurs, selon les cliniciens, l'apparition ou l'aggravation des atteintes neurologiques à la suite de l'introduction d'un chélateur du cuivre serait généralement transitoire et réversible, comparativement aux atteintes neurologiques de longue date, qui sont plus souvent irréversibles.

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 de Weiss (2013) et la revue systématique d'Appenzeller-Herzog semblent montrer un profil d'innocuité plus favorable pour la trientine comparativement à la pénicillamine, ce qui a été confirmé par les cliniciens consultés. Notons également que l'utilisation à l'international et dans le cadre du PAS depuis plusieurs années ne semble pas avoir révélé de signal d'innocuité majeur lié à l'utilisation de la trientine.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de la Mar-Trientine[MC] est reconnue pour le traitement de la maladie de Wilson (MW) chez les patients intolérants à la pénicillamine.

Motifs de la position majoritaire

- Une étude de faible qualité méthodologique ne semble pas montrer de différence d'efficacité entre la trientine et la pénicillamine.
- La trientine est utilisée par les cliniciens depuis plusieurs années au Canada pour le traitement de la MW. Le recul qu'offre l'expérience clinique contrebalance, en partie du moins, la faible robustesse des données cliniques.
- Les membres sont sensibles au fait que l'évaluation de la trientine repose sur des données de tierces parties et sur l'expérience de sa commercialisation ailleurs dans le monde.
- Globalement, la trientine est bien tolérée et semble présenter un profil d'innocuité favorable comparativement à la pénicillamine.
- La population ciblée est une population vulnérable sur laquelle peu d'études cliniques robustes sont effectuées. La trientine est indiquée exclusivement pour les personnes atteintes de la MW intolérantes à la pénicillamine. L'ampleur du besoin de santé est importante chez ces patients, d'autant plus qu'il n'existe actuellement pas d'autre alternative de traitement. En ce sens, l'inscription de la trientine permettrait de combler ce besoin.

Motifs de la position minoritaire

- Les données proviennent d'une étude de faible qualité méthodologique. L'incertitude sur les résultats ne permet pas de démontrer l'efficacité de la trientine sur la MW. Le contexte d'évaluation sur des données de tierces parties et de l'expérience de commercialisation, et le recul qu'offre l'expérience clinique ne contrebalancent pas la faible robustesse des données cliniques.
- La trientine semble associée à un risque d'aggravation des symptômes neurologiques chez les patients qui présentent déjà ces symptômes.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti d'une capsule de 250 mg de Mar-Trientine[MC] est de 20,00 $. Son coût d'acquisition mensuel, selon une posologie quotidienne de 750 à 2 000 mg, varie de 1 825 à 4 867 $, respectivement. En considérant que la dose moyenne quotidienne, selon les experts consultés, est de 1 000 mg, son coût mensuel s'élève à 2 433 $.

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).

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du zinc suivi de Mar-Trientine[MC] comparativement au zinc suivi d'aucun traitement, pour le traitement de la MW chez les patients intolérants à la pénicillamine. Cette analyse se concentre sur les atteintes hépatiques de la MW traduites par quatre états de santé distincts, soit la stabilité de la maladie, l'aggravation des symptômes hépatiques, l'état postgreffe de foie ainsi que le décès. À partir des données d'efficacité de Weiss (2013) pour le zinc suivi de la trientine et de Weiss (2011) pour le zinc suivi d'aucun traitement, le fabricant intègre dans son modèle pharmacoéconomique les probabilités de transition des patients entre ces différents états de santé.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse n'est pas adéquate. En effet, plusieurs limites importantes ont été relevées, les principales étant présentées ci-dessous.

- Séquence de traitement : Selon la documentation scientifique et les experts consultés par l'INESSS, le zinc et la trientine ne seraient pas utilisés pour la même population. En effet, un supplément de zinc peut être utilisé dans le traitement de la MW, mais son utilisation est généralement réservée au traitement des patients asymptomatiques**,** tandis que la trientine est utilisée majoritairement chez des patients symptomatiques qui présentent une intolérance à la pénicillamine. Chez ces patients, il s'agit d'ailleurs de la seule option de traitement. Ainsi, la séquence de traitements modélisée par le fabricant, soit l'utilisation de la trientine à la suite d'un traitement au zinc, n'est pas adéquate; elle devrait plutôt être comparée à l'absence de traitement chez ces patients. Toutefois, considérant que les patients atteints de la MW intolérants à la pénicillamine sont traités par la trientine depuis plusieurs décennies, aucune donnée de cohorte historique réalisée chez de tels patients n'est disponible pour documenter l'histoire naturelle de la maladie en l'absence de traitement.
- Intrants cliniques : L'INESSS émet d'importantes réserves quant à la robustesse des données cliniques retenues dans le modèle, ces dernières reposant notamment sur des données rétrospectives de faible qualité méthodologique qui comportent des risques de biais importants.
- Structure du modèle : La représentation de la maladie dans le modèle est incomplète, puisque les conséquences à long terme des atteintes neurologiques n'y sont pas intégrées; seuls les symptômes hépatiques de la MW sont modélisés, ce qui représente une limite.

En somme, l'INESSS n'est pas en mesure de retenir le modèle du fabricant et ne peut évaluer l'efficience de la trientine, puisqu'il lui est impossible de déterminer si son coût de traitement est justifié par les bénéfices de santé incrémentaux observés en pratique clinique chez les patients intolérants à la pénicillamine.

Notons, à titre informatif, qu'avant l'octroi d'un avis de conformité pour la trientine par Santé Canada, les patients avaient accès, dans le cadre du PAS, à une formulation de ce produit, remboursée par les établissements de santé. Selon l'INESSS, cette formulation pourrait représenter un comparateur à considérer, puisque Mar-Trientine[MC] viendrait dans les faits la remplacer en pratique clinique. Pour cette raison, et à titre indicatif seulement, une analyse de minimisation des coûts est réalisée afin de mettre en parallèle les données économiques de Mar-Trientine[MC] comparativement à la formulation de la trientine qui était jusqu'à récemment disponible dans le cadre du PAS et remboursée chez certains patients.

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

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Mar-Trientine[MC] à la trientine disponible jusqu'à récemment dans le cadre du PAS et remboursée pour le traitement de la maladie de Wilson chez les patients intolérants à la pénicillamine (INESSS)

Médicament	Mar-Trientine[MC]	Trientine[a]
SCÉNARIO DE BASE		
Coût moyen mensuel	2 491 $[b]	[redacted] $

PAS : Programme d'accès spécial de Santé Canada.

a Le prix de vente de la formulation de la trientine autorisée par le Programme d'accès spécial de Santé Canada est de [redacted] $ par capsule. Ce prix correspond à celui payé en 2021 par le [redacted].

b Les estimations incluent les coûts d'acquisition du médicament ainsi que ceux des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Il en ressort que, mensuellement, le traitement d'un patient par Mar-Trientine[MC] plutôt qu'avec la formulation de la trientine précédemment remboursée constitue une option [redacted] ([redacted] $). Toutefois, il est important de noter que les patients n'ont plus accès actuellement à cette précédente formulation de trientine depuis l'octroi d'un avis de conformité par Santé Canada. De plus, l'INESSS n'ayant jamais procédé à l'évaluation de cette formulation, il ne peut évaluer son efficience au prix présenté dans l'analyse de minimisation des coûts.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Il y a actuellement un risque d'inégalité d'accès à la trientine qui pourrait varier entre les régions du Québec selon les décisions locales, particulièrement pour les régions éloignées des centres hospitaliers universitaires. Le mécanisme de remboursement sur des budgets spéciaux des établissements ne permet pas d'assurer la continuité ni l'universalité des soins. De plus, ce mode de distribution nécessite que les patients se procurent leur médicament directement à l'établissement de santé qui accepte de la rembourser. Il est possible qu'ils doivent également se rendre dans une pharmacie communautaire pour se procurer le reste de leurs médicaments, le cas échéant. Par ailleurs, il y a un risque de mésentente sur l'établissement qui doit payer le traitement, soit l'établissement le plus près du domicile du patient, celui référent pour la consultation ou celui dans lequel le diagnostic a été posé et le traitement instauré.

Certains patients atteints de la MW vont nécessiter une greffe hépatique urgente pour leur survie. Il est à noter que cette procédure est associée à un risque chirurgical important, nécessite la prise à vie d'immunosuppresseurs et est tributaire de la disponibilité des organes qui sont rares.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription sur les listes de Mar-Trientine[MC] pour le traitement de la MW chez les patients intolérants à la pénicillamine. Elle repose notamment sur des données d'utilisation de la trientine dans le cadre du PAS de Santé Canada, 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	**Valeurs** (valeurs alternatives)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients recevant la trientine au Québec, autorisée par le PAS	[redacted]	s. o.
Croissance annuelle du nombre de patients recevant la trientine	[redacted] %	s. o.
Proportions de patients âgés de < 65 ans ≥ 65 ans	 [redacted] % [redacted] %	s. o.
Taux de couverture du régime public d'assurance médicaments < 65 ans ≥ 65 ans	 [redacted] % [redacted] %	s. o.
Nombre de personnes atteintes de la maladie de Wilson et recevant de la pénicillamine (sur 3 ans)	s. o.	26, 27 et 27 (19, 19, 19 et 34, 35, 35)
Proportion de patients intolérants à la pénicillamine	s. o.	30 % (50 %)
Nombre annuel de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	8, 8 et 8
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de Mar-Trientine[MC] (sur 3 ans)	100 %	100 %
Provenance de ses parts de marché	Aucun traitement	Aucun traitement et trientine[a,b]
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Dose moyenne quotidienne de trientine	1 000 mg	1 000 mg
Coût moyen annuel de traitement par patient avec Mar-Trientine[MC] [c] Trientine[a]	 29 791 $ s. o.	 29 903 $ [redacted] $

PAS : Programme d'accès spécial de Santé Canada; s. o. : Sans objet.

a Elle correspond à la formulation de trientine qui était autorisée par le PAS jusqu'à tout récemment et remboursée par les établissements de santé.

b Considérant les difficultés d'accès à la trientine, une hausse de patients est estimée advenant le remboursement de Mar-Trientine[MC]. De plus, il assume que tous les patients qui recevaient auparavant la trientine en établissements de santé le recevront dorénavant par leurs assurances privées ou la RAMQ.

c Ces coûts incluent ceux d'acquisition du médicament, ceux des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon le fabricant, le traitement de [redacted] patients aurait une incidence budgétaire sur trois ans de [redacted] $ pour la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet de représenter adéquatement l'impact budgétaire attendu à la lumière des hypothèses formulées à l'égard du nombre de patients admissibles au traitement et des parts de marché attendues de la trientine. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées. En effet, bien que la structure du modèle soit adéquate, l'INESSS estime que l'approche du fabricant sous-estime le nombre de patients admissibles à la trientine, puisqu'elle est basée sur les données d'utilisation de la trientine au Canada dans le contexte du PAS de Santé Canada. Selon les experts consultés par l'INESSS, la formulation de la trientine disponible jusqu'à tout récemment dans le cadre du PAS demeurait difficile d'accès pour les patients au Québec 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).

ne permettrait pas d'estimer adéquatement le nombre de personnes qui y recourraient en cas d'inscription. Ainsi, l'INESSS a préféré s'appuyer sur l'utilisation des données médico-administratives auxquelles il a accès et réalisé son propre modèle d'analyse à partir de celles-ci. Il estime donc le nombre de patients admissibles à la trientine en se fondant sur les données portant plus précisément sur l'utilisation de la pénicillamine chez les patients atteints de la MW. Sachant que ce médicament est inscrit dans la section régulière des listes des médicaments et qu'il est indiqué notamment pour l'intoxication au plomb, la cystinurie et la polyarthrite rhumatoïde, les patients ayant reçu de tels diagnostics ont été exclus afin de circonscrire la population admissible à la trientine. Bien que cette approche comporte quelques limites, elle a été jugée somme toute adéquate. Enfin, à cette estimation, il émet l'hypothèse, selon l'avis d'experts consultés, qu'une fraction de ces patients seraient intolérants à la pénicillamine. Considérant la possibilité d'un besoin rehaussé, une valeur alternative est retenue en analyse de sensibilité.

Impacts budgétaires de l'inscription de Mar-Trientine[MC] sur les listes de médicaments pour le traitement de la maladie de Wilson chez les patients intolérants à la pénicillamine (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a,b]	233 626 $	233 626 $	233 626 $	700 877 $
Nombre de personnes	8	8	8	8[c]
IMPACT NET				
RAMQ[d]	239 220 $	239 220 $	239 220 $	717 661 $
Établissements[b,e]	-388 010 $	-388 010 $	-388 010 $	-1 164 029 $[f]
Total	-148 790 $	-148 790 $	-148 790 $	-446 370 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[g]		-625 784 $
		Scénario supérieur[h]		390 904 $

PAS : Programme d'accès spécial de Santé Canada.

a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ. Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais de leur franchise et coassurance, tout comme les établissements de santé, si l'usage du médicament est requis lors d'une hospitalisation.

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

c Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur trois ans.

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

e Les estimations sont réalisées en tenant compte du remboursement par les établissements de santé des demandes de trientine autorisées par le PAS chez [redacted] patients annuellement. Il est important de noter qu'advenant le remboursement de Mar-Trientine[MC], ces patients ne la recevront plus par les établissements de santé, mais plutôt par leurs assurances privées ou la RAMQ, ce qui aboutit indirectement à des économies sur le budget des établissements. Également, considérant la difficulté d'accès de la trientine, une hausse de patients est considérée advenant le remboursement.

f Les économies sont réalisées en tenant compte du remplacement complet de la trientine accessible dans le cadre du PAS par Mar-Trientine[MC], lequel sera accessible en milieu communautaire plutôt qu'en établissement de santé.

g Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction de 30 % du nombre de patients atteints de la MW et traités par la pénicillamine (19, 19 et 19 sur 3 ans).

h Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 30 % du nombre de patients atteints de la MW et traités par la pénicillamine (34, 35 et 35 sur 3 ans) et d'une augmentation de 20 % de la proportion de patients intolérants à la pénicillamine (50 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 717 661 $ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de Mar-Trientine[MC]. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle huit patients seraient traités. Par ailleurs, des économies de l'ordre de 1,16 M$ sont attendues sur le budget des établissements de santé dans les trois premières années si l'on considère les frais assumés par ces derniers avec la formulation de la trientine

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).

autorisée jusqu'à très récemment par le PAS de Santé Canada. Globalement, l'impact budgétaire net sur le système de santé serait des économies d'environ 446 370 $ sur trois ans.

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

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

Valeur thérapeutique

- La MW est une maladie génétique autosomique récessive rare qui est souvent diagnostiquée en bas âge. Elle est mortelle sans traitement.
- Environ 30 % des patients ne tolèrent pas le traitement à la pénicillamine en raison de la survenue d'effets indésirables graves. Il a y un besoin de santé important pour cette population restreinte, puisqu'aucune alternative de traitement n'est disponible.
- L'indication de la trientine reconnue par Santé Canada est « pour le traitement des patients atteints de la maladie de Wilson qui sont intolérants à la pénicillamine ».
- La trientine est utilisée depuis plusieurs années au Canada pour traiter la MW chez les patients intolérants à la pénicillamine, par le biais du PAS.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur des études de faible qualité méthodologique.
- Les résultats des études semblent montrer un maintien de l'efficacité à la suite du passage de la pénicillamine vers la trientine.
- Bien que l'apparition ou l'aggravation des atteintes neurologiques semble plus fréquente avec la trientine qu'avec la pénicillamine, le profil d'innocuité semble globalement plus favorable pour la trientine par rapport à la pénicillamine selon les résultats des études, ce qui est corroboré par les cliniciens consultés.

Effets sur la santé de la population

- L'accès à la trientine est actuellement très difficile au Québec. Il y a un risque d'inégalité d'accès au diagnostic et au traitement qui pourrait varier entre les régions du Québec selon les décisions locales, particulièrement pour les régions éloignées des centres hospitaliers universitaires. Le mécanisme de remboursement sur des budgets spéciaux des établissements ne permet pas d'assurer la continuité ni l'universalité des soins.
- En l'absence de traitement efficace, certains patients vont développer des atteintes neurologiques et hépatiques de la MW. Les atteintes neurologiques peuvent s'avérer irréversibles et altérer grandement la qualité de vie des patients et leurs proches. Des atteintes hépatiques graves peuvent nécessiter une greffe hépatique urgente pour leur survie.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le prix de vente garanti d'une capsule de 250 mg de Mar-Trientine[MC] est de 20,00 $. Son coût d'acquisition mensuel, à raison d'une dose moyenne quotidienne de 1 000 mg, est de 2 433 $.
- Considérant les limites structurelles du modèle soumis par le fabricant, de la séquence des traitements considérés qui ne reflète pas la pratique au Québec et l'absence de données de cohorte historique comparant la trientine à l'absence de traitement, l'INESSS ne peut retenir le modèle ni donc évaluer l'efficience de la trientine.

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

- En considérant que la trientine était autorisée par le PAS de Santé Canada jusqu'à tout récemment, l'INESSS a réalisé une analyse de minimisation des coûts, à titre informatif, pour mettre en parallèle les données économiques de Mar-Trientine[MC] comparativement à la formulation de la trientine disponible en PAS. Mensuellement, le traitement d'un patient par Mar-Trientine[MC] plutôt que par la formulation de la trientine autorisée par le PAS constitue une option [redacted] ([redacted] $).

Fardeau budgétaire

- Des coûts d'environ 720 000 $ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de Mar-Trientine[MC]. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle huit patients seraient traités. Cependant, lorsque l'on considère que les établissements de santé assumaient déjà des coûts pour la trientine, l'impact budgétaire net sur le système de santé serait plutôt des économies d'environ 450 000 $ sur trois ans.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Mar-Trientine[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie de Wilson (MW) chez les patients intolérants à la pénicillamine.

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

Motifs de la position unanime

- Environ 30 % des patients ne tolèrent pas le traitement à la pénicillamine en raison de la survenue d'effets indésirables graves. En l'absence de traitement, la MW est mortelle. Il y a un besoin de santé important pour cette population restreinte, puisqu'aucune alternative de traitement n'est disponible.
- Les données appréciées et les différentes perspectives et analyses évaluées montrent l'utilité de la trientine pour le traitement des patients atteints de la MW intolérants à la pénicillamine.
- Les membres sont sensibles au fait que l'inscription de la trientine pourrait contribuer à réduire les risques d'inégalité d'accès au traitement.
- Bien que les membres remarquent qu'au prix soumis, le coût de traitement mensuel de Mar-Trientine[MC] est [redacted] à celui de la trientine antérieurement remboursée par les établissements de santé, les limites évoquées de l'analyse pharmacoéconomique ne leur permettent pas de juger de l'efficience de Mar-Trientine[MC].
- L'inscription de Mar-Trientine[MC] engendrerait des coûts pour la RAMQ. Les membres remarquent toutefois que les frais actuellement assumés par les établissements de santé pour le remboursement de la trientine autorisée par le Programme d'accès spécial de Santé Canada [redacted] ces coûts supplémentaires.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Mar-Trientine[MC] constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

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).

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Il convient de préciser que Waymade-Trientine[MC] fait aussi l'objet d'une recommandation au ministre pour la même indication de paiement au sein du présent avis.
- À titre informatif, selon des informations publiées dans la documentation scientifique, le coût en 2013 de la trientine autorisée par le PAS de Santé Canada s'élevait à environ 963 $ mensuellement, ce qui représente un coût annuel de 11 556 $ par patient (Roberts 2015).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Appenzeller-Herzog C, Mathes T, Heeres MLS, et coll.** Comparative effectiveness of common therapies for Wilson disease: A systematic review and meta-analysis of controlled studies. Liver Int. 2019;39(11):2136-52
- **Czlonkowska A, Litwin T, Dusek P, et coll.** Wilson disease. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):21.
- **Ferenci P.** Wilson's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3(8):726-33.
- **Haute Autorité de Santé (HAS).** Commission de la Transparence, Avis 4 mars 2020, trientine dichlorhydrate, CUFENCE 200 mg, gélule, Première évaluation. [En ligne] https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18086_CUFENCE_PIC_INS_Avisdef_CT18086.pdf.
- **Marcan Pharmaceuticals Inc (Marcan).** Monographie de produit MAR-Trientine[MC]. Ottawa, ON Canada; septembre 2020.
- **Poujois A, Chaine P et Woimant F**. La maladie de Wilson en 2018. Prat. Neurol. - FMC 2018;**9**(3):173-85.
- **Roberts EA.** Update on the Diagnosis and Management of Wilson Disease. Curr Gastroenterol Rep 2018;20(12):56.
- **Roberts EA, Herder M, Hollis A**. Fair pricing of "old" orphan drugs: considerations for Canada's orphan drug policy. CMAJ. 2015 Apr 7;187(6):422-25.
- **Schilsky ML.** (février 2021). Wilson disease: Epidemiology and pathogenesis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [En ligne. Page consultée le 31 août 2021.] https://www.uptodate.com.
- **Schilsky ML.** (mai 2021). Wilson disease: Clinical manifestations, diagnosis, and natural history. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [En ligne. Page consultée le 31 août 2021.] https://www.uptodate.com.
- **Schilsky ML.** (octobre 2020). Wilson disease: Treatment and prognosis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [En ligne. Page consultée le 1 septembre 2021.] https://www.uptodate.com.
- **Weiss KH, Manolaki N, Zuin MG, et coll**. Long term outcomes of treatment with trientine in Wilson disease: final results from a multicentre study in patients withdrawn from d penicillamine therapy. J Hepatol. 2018;68:S106-07.
- **Weiss KH, Pfeiffenberger J, Mohr I, et coll.** Safety and efficacy of trientine treatment in Wilson disease in patients withdrawn from d-penicillamine: final results from a prospective study. J Hepatol. 2019;70:e383-e624.
- **Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, et coll.** Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(8):1028-35 e1021-1022.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

PERJETA[MC]

Cancer du sein

Avis transmis au ministre en novembre 2021

Marque de commerce : Perjeta
Dénomination commune : Pertuzumab
Fabricant : Roche
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 30 mg/ml (14 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 Perjeta[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement néoadjuvant du cancer du sein précoce, localement avancé ou inflammatoire, surexprimant le récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (*human epidermal growth factor receptor-2*, HER2), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue

- en association avec le trastuzumab et une taxane, pour le traitement néoadjuvant du cancer du sein précoce, localement avancé ou inflammatoire, surexprimant le HER2**,** chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1 et :

  - présentant une tumeur d'un diamètre de plus de 2 centimètres;
    ou
  - présentant une atteinte ganglionnaire;

  L'autorisation est donnée pour un maximum de 6 cycles en contexte néoadjuvant.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les cinq aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût

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 l'efficacité du médicament et les conséquences de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles que la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal humanisé qui antagonise l'activité de la protéine HER2 en ciblant certaines régions de son domaine extracellulaire. Il possède un mode d'action distinct et complémentaire à celui du trastuzumab sur ce récepteur, entraînant l'arrêt de la croissance cellulaire et l'apoptose. La liaison simultanée du pertuzumab et du trastuzumab à deux épitopes différents du domaine extracellulaire du HER2 assure une inhibition de sa signalisation supérieure à celle exercée par l'une ou l'autre des molécules seules.

Le pertuzumab s'administre par voie intraveineuse (IV) et est notamment indiqué « en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie, pour le traitement néoadjuvant chez les patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce, inflammatoire ou localement avancé, surexprimant HER2 (tumeur d'un diamètre de plus de 2 centimètres ou avec atteinte ganglionnaire) ». Le pertuzumab a déjà été inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements,* mais il en a été retiré à la demande du fabricant, à la suite de l'inscription de l'emballage combiné de Perjeta[MC] et d'Herceptin[MC]. Cette association est actuellement inscrite sur la liste pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2+, selon certaines conditions (INESSS 2015).

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Perjeta[MC] par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du sein est la néoplasie la plus fréquemment diagnostiquée et la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes au Canada. Selon les prévisions de la Société canadienne du cancer (2020), 1 femme sur 8 sera atteinte d'un cancer du sein au cours de sa vie et 1 sur 33 en mourra. En 2020, au Canada, il est estimé qu'environ 27 400 (6 700 au Québec) nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués et que 5 100 personnes (1 300 au Québec) en sont décédées (Brenner 2020). Entre 2011 et 2015, près de 94 % des cas de cancer du sein chez la femme ont été diagnostiqués à un stade précoce ou localement avancé, y compris les cancers inflammatoires (stades I à III) (Société canadienne du cancer). La surexpression du HER2, désignée comme HER2 positif (HER2+), est présente chez 15 à 20 % des personnes ayant un cancer du sein (Pernas 2018). Bien qu'elle soit caractérisée par une forte probabilité de réponse au traitement systémique, la surexpression du HER2 est associée à une forme plus agressive de la maladie et à des taux de récidives plus élevés (Maurer 2018).

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

Le traitement pharmacologique des cancers du sein HER2+ diagnostiqués aux stades précoce ou localement avancé est habituellement commencé avant l'intervention chirurgicale, soit en contexte néoadjuvant. Les objectifs des traitements néoadjuvants sont de réduire la taille de la tumeur pour procéder à une chirurgie mammaire ou axillaire moins invasive, et obtenir une réponse pathologique complète (RPC), définie comme l'absence de toute cellule tumorale invasive dans les prélèvements peropératoires (sein et ganglions). L'atteinte de cette réponse permettrait de réduire le risque de récidive et d'augmenter la survie (NCCN 2021, Cortazar 2014, Spring 2020). Actuellement, le traitement néoadjuvant consiste en l'administration d'une chimiothérapie en association avec le trastuzumab. Le protocole le plus utilisé au Québec correspond à AC (anthracycline/cyclophosphamide), suivi du paclitaxel hebdomadaire en association avec le trastuzumab pendant 12 semaines. La chimiothérapie est de plus en plus administrée en totalité avant l'intervention. Si certaines tumeurs répondent bien à ce traitement, d'autres y seront plus résistantes et une maladie résiduelle persistera après la chirurgie. Certaines caractéristiques, telles que la présence de ganglions positifs ou une plus grande taille tumorale, peuvent laisser présager une maladie plus résistante. Le traitement adjuvant dépend alors de l'obtention ou non d'une RPC. Dans l'éventualité où cette dernière est obtenue, le trastuzumab est poursuivi après la chirurgie pendant une durée totale d'un an, alors que dans le cas où une maladie résiduelle demeure, le trastuzumab emtansine (T-DM1) (Kadcyla[MC]) est administré durant 14 cycles de traitements (von Minckwitz 2019).

Besoin de santé

Bien que les schémas de traitements aient évolué dans les dernières années, il demeure que certaines femmes ont des tumeurs résistantes aux thérapies néoadjuvantes actuelles. Il existe donc un besoin de soins intensifiés dès le traitement néoadjuvant, présentant un profil de toxicité acceptable et qui n'ont pas d'effet négatif sur la qualité de vie, qui augmentent la proportion de patientes obtenant une RPC, préviennent les récidives, augmentent la survie et réduisent la morbidité post-chirurgicale par rapport aux traitements utilisés actuellement à ce stade de la maladie. Ce besoin est particulièrement important pour les patientes dont le risque de récidive est élevé.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études NeoSphere (Gianni 2012, 2016) et PEONY (Shao 2020) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Les études TRYPHAENA (Schneeweiss 2013) et BERENICE (Swain 2018) ont également été considérées.

<u>Étude NeoSphere</u>

Il s'agit d'un essai de phase II multicentrique, à répartition aléatoire (1:1:1:1) et sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité des associations trastuzumab/docetaxel, pertuzumab/trastuzumab/docetaxel, pertuzumab/trastuzumab et pertuzumab/docetaxel comme traitement néoadjuvant. Il a été réalisé sur 417 femmes atteintes d'un cancer du sein surexprimant le HER2, aux stades précoce (T_{2-3}, N_{0-1}, M_0), localement avancé (T_{2-3}, N_{2-3}, M_0 ou T_{4A-C}, N_{0-3}, M_0) ou inflammatoire (T_{4D}, N_{0-3}, M_0). Pour être admises, les patientes devaient également présenter une tumeur de plus de 2 cm, un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1 et une fraction d'éjection du ventricule gauche supérieure ou égale à 55 %. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le type de cancer (précoce, localement avancé ou inflammatoire) et le statut des récepteurs hormonaux (positif ou négatif). Les patientes ont été réparties en quatre groupes pour recevoir les traitements suivants :

- Groupe A : trastuzumab/docetaxel (n = 107)

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).

- Groupe B : pertuzumab/trastuzumab/docetaxel (n = 107)
- Groupe C : pertuzumab/trastuzumab (n = 107)
- Groupe D : pertuzumab/docetaxel (n = 96)

Seuls les groupes A et B ont été considérés pour la présente évaluation. Le pertuzumab était administré à raison d'une dose de charge de 840 mg lors du premier cycle, suivi d'une dose de 420 mg aux cycles subséquents. Le trastuzumab était administré à la dose de 8 mg/kg au cours du premier cycle, puis à la dose de 6 mg/kg à partir du deuxième cycle. Le docetaxel était administré à raison de 75 mg/m^2 au cycle 1, puis la dose pouvait être augmentée jusqu'à 100 mg/m^2 pour les cycles subséquents, selon la tolérance. Ces médicaments étaient administrés par perfusion IV à tous les cycles de trois semaines, pour un total de quatre cycles, suivi d'une chirurgie. Après la chirurgie, tous les sujets des groupes A et B recevaient le même traitement adjuvant, constitué du trastuzumab pour une période totale d'un an (y compris les quatre cycles en néoadjuvant) et de trois cycles de chimiothérapie. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, l'administration des médicaments pouvait être interrompue, mais seule la dose du docetaxel pouvait être réduite.

Le paramètre d'évaluation principal est la RPC, définie comme l'absence de cellules tumorales invasives au sein, évaluée par les investigateurs. Des comparaisons entre les groupes (A contre B, A contre C et B contre D) étaient prévues pour ce paramètre, avec un seuil de signification statistique total de 0,2. Afin de maintenir ce risque alpha et de prévenir l'inflation liée à la multiplicité des comparaisons, un ajustement à l'aide de la méthode de Simes a été appliqué aux valeurs p obtenues pour chacune des comparaisons. Le tableau qui suit présente les principaux résultats obtenus sur la population en intention de traiter (ITT).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude NeoSphere (Gianni 2012, 2016)

Paramètre d'évaluation selon les investigateurs[a]	**Groupe A** Trastuzumab + docetaxel (n = 107)	**Groupe B** Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (n = 107)	**Différence (IC95 %) Valeur p**
Réponse pathologique complète au sein[b]	29,0 %	45,8 %	16,8 % (3,5 à 30,1 %) p = 0,0141[c]
Chirurgie conservatrice[d,e]	22,6 %	23,2 %	s. o.
Survie sans progression à 5 ans[d,f]	81 %	86 %	s. o.
Survie sans maladie à 5 ans[d,f,g]	81 %	84 %	s. o.

s. o. : Sans objet.

a Résultats exprimés en pourcentage de patientes.

b La réponse pathologique complète correspond à l'absence de cellules tumorales invasives dans les tissus peropératoires.

c Le résultat obtenu est statistiquement significatif, avec un seuil de signification total prédéfini de 0,2.

d Paramètres exploratoires.

e Le dénominateur est constitué des patientes ayant un cancer T_2-T_3 dont une mastectomie était initialement prévue indépendamment de la réponse au traitement néoadjuvant (groupe A : n = [redacted], groupe B : n = [redacted]).

f Résultats obtenus après un suivi médian de 60,5 mois et de 61,2 mois, respectivement, pour les groupes A et B.

g Calculé parmi la population ayant eu une chirurgie, avec la méthode de Kaplan-Meier (groupe A : n = 103, groupe B : n = 101).

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 :

- Cette étude est de faible qualité méthodologique en raison de certaines limites.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs et n'a pas fait appel à un comité indépendant. Cela pourrait influencer l'évaluation des paramètres subjectifs, tels que la RPC ou la survie sans progression. Un risque de biais de détection est présent.
- L'étude inclut un faible nombre de sujets pour un cancer dont l'incidence est élevée. La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents. Les caractéristiques initiales des sujets sont généralement bien équilibrées entre les groupes. Une légère différence est remarquée quant au statut des ganglions au diagnostic, qui est peu susceptible d'influencer les résultats.
- Le paramètre d'évaluation principal, la RPC, est jugé pertinent dans le contexte de traitement néoadjuvant, puisqu'il s'agit de l'un des principaux objectifs visés. Quelques enjeux relatifs à ce paramètre sont cependant notés :
  - Bien qu'acceptée par les principaux organismes réglementaires, l'utilisation de la RPC comme substitut à des paramètres nécessitant un suivi à plus long terme (survie sans événement (SSE) ou survie globale (SG)) est controversée. Il est actuellement incertain si une augmentation de RPC dans une cohorte se traduit par des bénéfices sur la SSE ou la SG dans cette même cohorte.
  - La définition utilisée de la RPC (au sein) dans l'étude ne correspond pas à celle la plus utilisée et recommandée par la *Food and Drug Administration* (FDA), soit l'absence de cellules tumorales au sein et aux ganglions. Il s'agit de la définition la moins restrictive, puisqu'elle permet de considérer qu'une personne a obtenu une RPC malgré la présence de maladie résiduelle dans les ganglions.
- Le plan statistique est adéquat pour contrôler l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des analyses du paramètre d'évaluation principal (trois comparaisons prévues). Cependant, le seuil alpha choisi (0,2) ne satisfait pas à la norme règlementaire de preuve d'efficacité d'un médicament, qui est de 0,05.
- La durée médiane du suivi de la publication *post hoc* (60,5 mois et 61,2 mois pour les groupes A et B, respectivement, Gianni 2016) est jugée acceptable pour les paramètres de survie sans maladie (SSM) et survie sans progression (SSP), particulièrement pour le cancer HER2+ qui est typiquement plus agressif.

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

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont adéquats.
- Les caractéristiques de base des patientes sont suffisamment détaillées. L'âge médian était de 50 ans et [redacted] % étaient en postménopause. Près de 8 % des patientes présentaient un cancer inflammatoire, 31,8 %, un cancer localement avancé et 60,3 %, un cancer opérable. Les récepteurs hormonaux étaient positifs dans 46,7 % des cas (récepteurs œstrogéniques et/ou progestérone).
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- Le comparateur (trastuzumab/docetaxel) est pertinent pour évaluer l'effet de l'ajout du pertuzumab sur la RPC. Cependant, bien qu'approprié au moment où l'étude s'est déroulée, il ne s'agit pas du schéma de traitement le plus utilisé au Québec actuellement, où l'on tend à utiliser des protocoles différents et à administrer la totalité de la chimiothérapie en néoadjuvant. Cela conduit à des taux de RPC plus élevés en pratique, même sans ajout du pertuzumab. Toutefois,

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 les experts, les bénéfices d'ajouter le pertuzumab pourraient être observés, quelle que soit la chimiothérapie utilisée.

- Les traitements adjuvants ont également évolué depuis la réalisation de l'étude. Au Québec, le T-DM1 est administré aux patientes qui n'obtiennent pas de RPC à la suite du traitement néoadjuvant, puisque des bénéfices de survie sans maladie invasive (SSMi) ont été démontrés dans cette population en comparaison avec le trastuzumab (von Minckwitz). Les résultats des paramètres de suivi à long terme (SSP, SSM) de l'étude NeoSphere peuvent donc ne pas être représentatifs de ce qui serait observé aujourd'hui.

Les résultats montrent que l'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel augmente de 16,8 % la proportion de patientes obtenant une RPC au niveau du sein. La différence en faveur de la trithérapie passe à 17,8 % lorsque la définition la plus courante de la RPC (sein et ganglions) est utilisée. Ces résultats sont jugés cliniquement significatifs. Des analyses de sous-groupes semblent indiquer que les femmes qui ont un cancer présentant des récepteurs hormonaux négatifs bénéficieraient davantage de la trithérapie. Aucune conclusion différente de celle de la population en ITT ne peut toutefois être tirée de ces analyses, en raison de leur nature exploratoire. Le taux de réponse clinique au sein, défini comme la proportion de patientes ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) et s'appuyant sur l'évaluation de l'investigateur par un examen clinique, est respectivement de 79,8 % et de 88,1 % pour la bithérapie et la trithérapie. Par ailleurs, les différences observées quant à l'obtention d'une RPC en faveur de la trithérapie ne se sont pas traduites par une augmentation des chirurgies conservatrices au sein. De plus, la mise à jour *post hoc* de l'étude révèle des pourcentages relativement similaires entre les groupes A et B pour la SSM et la SSP à cinq ans, soit une différence respective de 3 et 5 %. Il n'est pas possible de savoir si ces légères différences observées dans l'étude NeoSphere l'auraient été si le T-DM1 avait été utilisé comme traitement adjuvant pour les patientes n'obtenant pas de RPC, à l'instar de la pratique au Québec.

<u>Étude PEONY</u>

Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire (2:1), à double insu, contrôlé avec placebo et mené exclusivement en Asie. Il a été réalisé sur 329 patientes atteintes d'un cancer du sein surexprimant le HER2 au stade précoce ou localement avancé. Les critères d'inclusion, d'exclusion et de stratification étaient similaires à ceux de l'étude NeoSphere, à l'exception que les sujets présentant un cancer inflammatoire étaient exclus. Les patientes ont été réparties en deux groupes pour recevoir le pertuzumab ou le placebo, en ajout à l'association trastuzumab/docetaxel. Ces médicaments étaient administrés aux mêmes dosages que dans l'étude NeoSphere, sauf pour la dose de docetaxel qui demeurait à 75 mg/m^2 à chaque cycle. Toutes les patientes recevaient quatre cycles de traitement néoadjuvant, suivis d'une chirurgie et d'un traitement adjuvant composé du pertuzumab ou du placebo en ajout à la chimiothérapie pendant trois cycles et au trastuzumab durant une durée totale d'un an.

Le paramètre d'évaluation principal est la RPC au sein et aux ganglions, évaluée par un comité indépendant. La différence minimale détectable considérée comme statistiquement significative à un seuil de 0,05 était de 9,8 %. Il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses pour les paramètres secondaires, qui incluent la SSE, la SSM et la SG. Le tableau suivant présente les principaux résultats obtenus sur la population en intention de traiter à la suite de quatre cycles de traitement néoadjuvant.

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'étude PEONY (Shao)

Paramètres d'évaluation selon le comité indépendant[a,b]	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (n = 219)	Placebo + trastuzumab + docetaxel (n = 110)	Différence (IC95 %) Valeur p
Réponse pathologique complète[c] au sein et aux ganglions	39,3 %	21,8 %	17,5 % (6,9 à 28,0 %) p = 0,0014
Réponse pathologique complète[c] au sein	42,0 %	23,6 %	18,4 % (7,6 à 29,2 %) p = 0,0010[d]

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Évalués à la suite de quatre cycles de traitement néoadjuvant.

b Résultats exprimés en pourcentage de patientes.

c La réponse pathologique complète correspond à l'absence de cellules tumorales invasives dans les tissus peropératoires.

d Étant donné l'absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses, la valeur p est présentée à titre informatif seulement.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique (répartition aléatoire, double insu, avec placebo) et le risque des principaux biais est jugé faible.
- Un comité indépendant a été sollicité pour l'évaluation de la RPC, conformément aux recommandations émises par la FDA.
- Les caractéristiques des patientes sont globalement bien réparties entre les groupes. Quelques légers déséquilibres sont toutefois remarqués entre le groupe pertuzumab et le groupe placebo, notamment en ce qui concerne la proportion de patientes ayant un cancer aux stades T_2 (70,8 contre 64,5 %), T_3 (20,5 contre 26,4 %), N_0 (26,9 contre 19,1 %) et N_1 ([redacted] contre [redacted] %). Ces légers débalancements sont somme toute peu susceptibles d'influencer les résultats.
- Le nombre de sujets inclus demeure faible pour une étude portant sur le traitement néoadjuvant d'un cancer dont l'incidence est élevée.
- La durée du suivi est appropriée pour l'évaluation du paramètre principal (RPC), mais ne permet pas d'évaluer des paramètres d'intérêt comme la SSM et la SG.
- Le paramètre d'évaluation principal (RPC) est approprié. La définition utilisée dans l'étude PEONY (au sein et aux ganglions) est adéquate. Cependant, il demeure que le lien entre la RPC et les paramètres de survie nécessitant un suivi à plus long terme n'est pas démontré à l'échelle de cohortes.

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

- Le comparateur est jugé pertinent. Cependant, tout comme pour l'étude NeoSphere, des taux de RPC plus élevés sont attendus en pratique même sans l'ajout du pertuzumab, étant donné que les schémas de traitement ont évolué depuis le déroulement de l'étude.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats. Selon les experts, il est possible que les patientes atteintes d'un cancer inflammatoire aient été exclues étant donné la progression rapide de ce type de maladie.
- La population est considérée comme représentative de celle qui serait traitée au Québec. En effet, selon la littérature (Killelea 2015) et les experts consultés, rien n'indique que la probabilité d'obtenir une RPC soit différente selon l'ethnicité.

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 montrent que l'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/chimiothérapie augmente de 17,5 % la proportion de patientes obtenant une RPC au niveau du sein et des ganglions. Cela corrobore les données de l'étude NeoSphere et est jugé cliniquement significatif. Les données pour les paramètres d'évaluation à plus long terme (SSE, SG) sont actuellement immatures; il est pour le moment incertain si le bénéfice dans la proportion de patientes ayant atteint une RPC se transpose en une SG ou SSP améliorée.

Innocuité

Dans chacun des groupes de l'étude NeoSphere, presque toutes les patientes ont eu au moins un effet indésirable. Les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés dans les groupes A (trastuzumab/docetaxel) et B (pertuzumab/trastuzumab/docetaxel) sont l'alopécie (65 contre 64 %), la neutropénie (63 contre 50 %), la diarrhée (34 contre 46 %), les nausées (36 contre 38 %), la fatigue (27 contre 26 %), les éruptions cutanées (21 contre 26 %) ainsi que les stomatites (21 contre 26 %). Selon les experts consultés, ces effets indésirables sont principalement attribuables à la chimiothérapie. Par ailleurs, l'ajout du pertuzumab au trastuzumab n'a pas entraîné de cardiotoxicité chez les patientes le recevant. Aucun signal supplémentaire concernant l'innocuité ne s'est dégagé de l'étude PEONY. En somme, la toxicité liée à l'ajout du pertuzumab semble acceptable. Les effets indésirables observés peuvent être pris en charge et les cliniciens détiennent une bonne expérience quant à leur gestion, puisqu'ils utilisent déjà la combinaison pertuzumab/trastuzumab/docetaxel au stade métastatique. Quant à la qualité de vie des patientes, cet aspect n'a pas été évalué dans les publications soumises.

Études TRYPHAENA et BERENICE

Il s'agit d'études de phase II non comparatives et à devis ouvert, portant sur l'innocuité cardiaque du double blocage du HER2 lorsqu'administré en association avec différents protocoles de chimiothérapie, y compris des anthracyclines. Les deux études incluaient des personnes atteintes d'un cancer du sein non métastatique surexprimant le HER, dont la tumeur était de plus de deux centimètres. L'étude TRYPHAENA incluait 225 femmes alors que l'étude BERENICE comprenait 401 adultes. Leur paramètre d'évaluation principal est l'innocuité cardiaque. La proportion de sujets obtenant une RPC est un paramètre secondaire. Les résultats confirment l'innocuité cardiaque du double blocage du HER2 lorsqu'associé de façon séquentielle à des chimiothérapies à base d'anthracyclines. Aucun signal de toxicité autre que ceux attendus ne s'est dégagé de ces études. Étant donné les différentes limites méthodologiques, les résultats relatifs à l'efficacité des différents schémas thérapeutiques pour l'obtention d'une RPC ne sont pas considérés pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du pertuzumab, l'INESSS a reçu une lettre de la Fondation du cancer du sein du Québec. Celle-ci a recueilli le témoignage de deux femmes atteintes du cancer du sein HER2+ au stade précoce qui avaient reçu le pertuzumab en combinaison avec la chimiothérapie et le trastuzumab dans un contexte néoadjuvant.

Les femmes décrivent l'effet de la maladie sur leur vie; elles ont dû mettre la plupart de leurs projets en attente et relatent avoir vécu beaucoup d'anxiété. Elles soulignent d'ailleurs que leurs proches vivent également de l'anxiété et que les relations peuvent être plus tendues, notamment en raison des chambardements dans le quotidien, du retrait de la vie sociale et de la pression financière. Ces femmes étaient reconnaissantes d'avoir pu bénéficier du pertuzumab, qui a été administré en clinique 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).

perfusion privée, étant donné que leurs assurances privées ont accepté de le rembourser. Une patiente décrit que la logistique pour y avoir accès était cependant difficile. Toutes deux dénotent une injustice pour les patientes qui n'auraient pas accès à ce traitement, et estiment que, puisque le cancer du sein HER2+ est reconnu comme plus agressif, les traitements devraient être plus efficaces et surtout, accessibles. Une des femmes a mentionné avoir ressenti des nausées, de la fatigue et de la diarrhée pendant le traitement.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre de cliniciens du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Les éléments mentionnés dans la présente section proviennent de cette lettre ainsi que de l'opinion des cliniciens que l'Institut a consultés.

Les cliniciens considèrent que l'objectif principal du traitement néoadjuvant est d'obtenir une RPC. Il s'agit donc d'un paramètre d'évaluation adéquat dans ce contexte, car une personne qui obtient une RPC aura un meilleur pronostic, c'est-à-dire une meilleure SSE et une meilleure SG. C'est d'ailleurs dans cette perspective que les traitements néoadjuvants ont pris plus de place dans les schémas thérapeutiques des dernières années, particulièrement pour les patientes à haut risque de récidive, tel que celles atteintes d'un cancer surexprimant le HER2. Bien que la corrélation entre la RPC et la survie soit plus difficile à démontrer pour certains types de cancers du sein (p. ex., *BRCA* muté), les cliniciens estiment qu'elle est bien appuyée au niveau individuel dans le cas des cancers HER2+, et ce, même si certains sous-types semblent mieux répondre que d'autres (comme le statut négatif des récepteurs hormonaux). Néanmoins, ces cliniciens reconnaissent qu'il est difficile de démontrer des bénéfices de survie en lien avec l'obtention d'une RPC au sein de cohortes entières, notamment puisque celles-ci sont composées de populations hétérogènes, et les bénéfices peuvent varier selon certains sous-types de population. De plus, un suivi pendant des années serait nécessaire pour faire une telle démonstration, étant donné que la survie de ces patientes est longue. Les cliniciens estiment qu'on ne disposera pas de telles études, car l'ajout du pertuzumab est déjà adopté en tant que standard de traitement néoadjuvant à plusieurs endroits dans le monde. Malgré que la qualité de l'étude NeoSphere soit décevante, celle-ci démontre tout de même que l'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/chimiothérapie provoque une augmentation importante de la proportion de patientes obtenant une RPC, ce qui est corroboré par l'étude PEONY. De plus, ils estiment qu'une différence de l'ordre de 3 à 5 % à cinq ans dans la SSM et la SSP, telle qu'observée dans NeoSphere, pourrait être cliniquement significative.

Par ailleurs, pour certains chirurgiens, le fait d'obtenir une RPC permet d'effectuer des interventions moins mutilantes au sein et à l'aisselle, ce qui contribue à diminuer les risques de complications postopératoires tout en causant moins de dommages esthétiques. Cet avantage serait d'autant plus important chez les femmes qui présentent une atteinte ganglionnaire au diagnostic, où l'obtention d'une RPC pourrait permettre d'éviter une dissection axillaire et ainsi réduire les risques de lymphœdème et de détérioration importante de la qualité de vie. Cependant, d'autres chirurgiens considèrent que l'ajout du pertuzumab ne modifiera pas la conduite quant à la chirurgie initialement prévue au sein, ni à l'aisselle. Ces bénéfices, le cas échéant, seraient plutôt secondaires. Ces experts reconnaissent tout de même que le fait d'atteindre une RPC est associé avec un bon pronostic, d'où la pertinence d'ajouter le pertuzumab.

L'arrivée du T-DM1 dans l'arsenal thérapeutique en traitement adjuvant doit également être prise en compte. Pour les cliniciens, diminuer le nombre de patientes pour lesquelles ce traitement est requis en

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).

raison de la présence d'une maladie résiduelle à la suite du traitement néoadjuvant et de la chirurgie représente un bénéfice non négligeable, puisque le T-DM1 demande un suivi plus important, présente un profil d'innocuité moins favorable et perturbe davantage la qualité de vie que le trastuzumab seul. En contrepartie, cela implique de traiter plus de patientes en amont avec le pertuzumab, pendant une durée cependant plus courte et avec un peu plus de toxicité que le traitement usuel, soit essentiellement des diarrhées qui ne nécessitent pas de prophylaxie particulière. Également, certains experts reconnaissent l'ambiguïté sur les bénéfices à long terme, puisque le T-DM1 a démontré des bénéfices sur la SSMi, alors que cette démonstration est incertaine en ce qui concerne l'ajout du pertuzumab.

Les cliniciens soulignent qu'actuellement, au Québec, des hémato-oncologues ajoutent déjà le pertuzumab aux traitements néoadjuvants standards, selon certaines conditions, afin d'augmenter la proportion de patientes obtenant une RPC. Pour le moment, dans certains centres, le pertuzumab est obtenu par l'intermédiaire du comité de convenance pour des patientes surexprimant le HER2 et présentant des caractéristiques liées à un moins bon pronostic, par exemple étant jeunes, ayant des ganglions positifs, ou encore une tumeur de plus de trois centimètres. Ces critères peuvent cependant varier d'un centre à l'autre, mais selon les cliniciens, l'atteinte ganglionnaire est généralement requise pour administrer le pertuzumab. Finalement, certains experts expriment par ailleurs l'idée que le double blocage n'est probablement pas essentiel pour toute la population ciblée par l'indication octroyée par Santé Canada. Pour certaines personnes qui présentent de petites tumeurs HER2+ sans atteinte ganglionnaire, il est difficile de prédire si l'ajout du pertuzumab occasionnera un bénéfice. Cependant, il est plausible de penser que le bénéfice serait moindre.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

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

- Le cancer du sein surexprimant le HER2 est fréquent (15 à 20 % de tous les cancers du sein). Ce type de cancer est associé à une forme plus agressive de la maladie et à des taux de récidive plus élevés.
- Le but du traitement néoadjuvant est notamment d'intervenir tôt, afin d'obtenir une RPC, réduire le risque de récidive et améliorer la survie, particulièrement pour les patientes qui présentent un risque élevé.
- L'association chimiothérapie/trastuzumab est actuellement le traitement néoadjuvant standard au Canada pour les cancers du sein HER2+ localement avancés, inflammatoires ou à un stade précoce (stades II et III).
- Il existe un besoin de santé pour des traitements intensifiés dès le contexte néoadjuvant, particulièrement pour les patientes dont le risque de récidive est élevé. Ces traitements devraient présenter un profil de toxicité acceptable, ne pas avoir d'effets négatifs sur la qualité de vie, accroître la proportion de patientes obtenant une RPC, retarder la progression de la maladie et augmenter la survie par rapport aux traitements utilisés.
- Les résultats d'efficacité reposent sur deux études, NeoSphere et PEONY. L'étude NeoSphere est de faible qualité méthodologique et plusieurs limites influencent l'interprétation des résultats, entre autres l'absence d'insu et le plan statistique non adéquat. L'étude PEONY est, quant à elle, de bonne qualité méthodologique.
- La RPC est un paramètre d'évaluation accepté par les principaux organismes réglementaires, bien qu'il soit incertain si une augmentation de RPC dans une cohorte se traduit par des bénéfices sur 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).

SSE ou la SG dans cette même cohorte. Toutefois, selon l'expérience des cliniciens consultés, les femmes obtenant une RPC ont un meilleur pronostic.

- Les études NeoSphere et PEONY montrent que l'ajout du pertuzumab au trastuzumab et à la chimiothérapie augmente la proportion de patientes qui obtiendront une RPC, de près de 17 %.
- La mise à jour de l'étude NeoSphere indique une possible différence d'au plus 5 % entre les groupes quant à la SSM (84 % contre 81 %) et à la SSP (86 % contre 81 %) à cinq ans. Il est incertain si cette différence entre les groupes serait observée avec l'utilisation du T-DM1 en traitement adjuvant.
- Le profil d'innocuité associé à la trithérapie est jugé acceptable. Globalement, l'ajout du pertuzumab se solde par une légère augmentation des diarrhées.
- D'autres bénéfices potentiels liés à l'obtention d'une RPC ont été soulevés par les cliniciens, tels que le fait de pratiquer des chirurgies (sein et aisselle) moins mutilantes. Ces bénéfices n'ont toutefois pas été évalués dans le cadre d'études de phase III.
- Aucune évaluation de la qualité de vie liée à l'ajout du pertuzumab ou à l'obtention d'une RPC n'a été effectuée. Il est incertain si l'ajout du pertuzumab perturbe la qualité de vie.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du pertuzumab, en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie, est démontrée pour le traitement néoadjuvant du cancer du sein surexprimant le récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (*human epidermal growth factor receptor-2*, HER2).

Motifs de la position majoritaire

- Les personnes atteintes d'un cancer du sein HER2+ qui obtiennent une réponse pathologique complète (RPC) à la suite d'un traitement néoadjuvant semblent avoir un meilleur pronostic que celles qui n'en obtiennent pas. Ce bénéfice est reconnu dans la communauté médicale et explique son utilisation actuelle en pratique.
- L'augmentation d'environ 17 % de la proportion de patientes qui obtiennent une RPC en lien avec l'ajout du pertuzumab est cliniquement significative. Malgré les limites présentes dans l'étude NeoSphere, les membres reconnaissent ce bénéfice sur la RPC.
- L'expérience des cliniciens rassure quant à l'efficacité et l'innocuité de la trithérapie en contexte de vie réelle.
- Quoique non démontrés dans les études, les bénéfices potentiels sur les chirurgies mammaires et axillaires, de même que le fait de d'éviter certaines dissections axillaires, sont appuyés par l'expérience clinique et sont considérés comme importants.
- Le trastuzumab emtansine (T-DM1) utilisé en traitement adjuvant est associé à une toxicité plus importante que celle du trastuzumab seul. La qualité de vie des femmes qui le reçoivent est affectée. Il est pertinent de diminuer la proportion de patientes qui en recevront, ce que devrait permettre l'utilisation du pertuzumab en traitement néoadjuvant.
- Malgré que les données ne permettent pas de répondre aux incertitudes quant à l'efficacité de l'ajout du pertuzumab pour diminuer la morbidité chirurgicale, réduire les récidives ou prolonger la survie, l'expérience clinique appuie son utilisation, particulièrement chez les femmes qui présentent un risque élevé, notamment en raison d'une tumeur de plus de deux ou trois centimètres et de ganglions positifs.

Motifs de la position minoritaire

- Plusieurs limites méthodologiques sont présentes dans l'étude NeoSphere, ce qui restreint la portée des résultats.
- Les études NeoSphere et PEONY ne sont pas parvenues à démontrer des avantages sur la survie sans maladie et la survie sans progression liés à l'obtention d'une RPC. En outre, les connaissances actuelles ne permettent pas de conclure qu'une augmentation de la proportion de patientes qui obtiennent une RPC à l'échelle d'une cohorte se traduit par des bénéfices sur la survie.
- Puisque le T-DM1 a démontré des bénéfices de survie sans maladie invasive chez les personnes n'obtenant pas de RPC en contexte néoadjuvant, il existe une grande incertitude à savoir s'il demeure plus bénéfique de donner le T-DM1 aux patientes qui n'obtiennent pas de RPC, plutôt qu'obtenir une RPC liée à l'ajout du pertuzumab.
- Les bénéfices attendus quant à la chirurgie reposent sur l'expérience clinique et n'ont pas été évalués dans le cadre d'études de bonne qualité.
- Bien qu'il existe un réel besoin de santé de disposer de traitements efficaces, administrés tôt dans le cours de la maladie afin de prévenir les récidives et de prolonger la survie, il 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).

incertain si l'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel peut combler ce besoin.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix soumis d'une fiole de pertuzumab et le prix de ses comparateurs utilisés pour le traitement néoadjuvant du cancer du sein précoce, localement avancé ou inflammatoire, surexprimant le HER2 se retrouvent dans le tableau suivant.

Coûts d'acquisition de Perjeta[MC] et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition par traitement[c,d]
Pertuzumab (Ptz) Perjeta[MC], Sol. Perf. I.V. + Trastuzumab (Tr) Biosimilaire, Pd. Perf. I.V. + Docetaxel (D) Version générique, Sol. Perf. I.V.	(Ptz) Cycle initial : 840 mg par voie IV Cycles subséquents : 420 mg IV + (Tr)[e] Cycle initial : 8 mg/kg par voie I.V. Cycles subséquents : 6 mg/kg + (D) 75 mg/m^2 par voie I.V. à tous les cycles Maximum 6 cycles de 21 jours	(Ptz) 3 177,00 $/fiole de 420 mg + (Tr) [redacted] $/fiole de 420 mg ou 440 mg + (D) [redacted] $/fiole de 160 mg	Coût pour 3 à 6 cycles de traitement : 17 621 à 31 343 $
Trastuzumab (Tr) Biosimilaire, Pd. Perf. I.V. + Docetaxel (D) Version générique, Sol. Perf. I.V.	(Tr)[e] Cycle initial : 8 mg/kg par voie I.V. Cycles subséquents : 6 mg/kg + (D) 75 mg/m^2 par voie I.V. à tous les cycles Maximum 6 cycles de 21 jours	(Tr) [redacted] $/fiole de 420 mg ou 440 mg + (D) [redacted] $/fiole de 160 mg	Coût pour 3 à 6 cycles de traitement : 4 913 $ à 9 104 $

I.V. : Intraveineuse; Perf. : Perfusion; Pd. : Poudre; Sol. : Solution.

a Selon la posologie recommandée par les monographies de produit.

b Ces prix proviennent du prix soumis par le fabricant et de ceux des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé de la région de Montréal (22 septembre 2021).

c Ce calcul tient compte d'une utilisation parfaite des médicaments. Ce coût est calculé pour une femme ayant un poids corporel de 69 kg ou 1,72 m^2 de surface corporelle et inclut les pertes de médicament. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Le coût est calculé à partir du prix du biosimilaire de trastuzumab le moins élevé.

e Le trastuzumab peut être poursuivi en traitement adjuvant en cas de réponse pathologique complète à la suite de la chirurgie. Il est alors donné pendant 17 cycles au total, instauré en contexte néoadjuvant et poursuivi en contexte adjuvant.

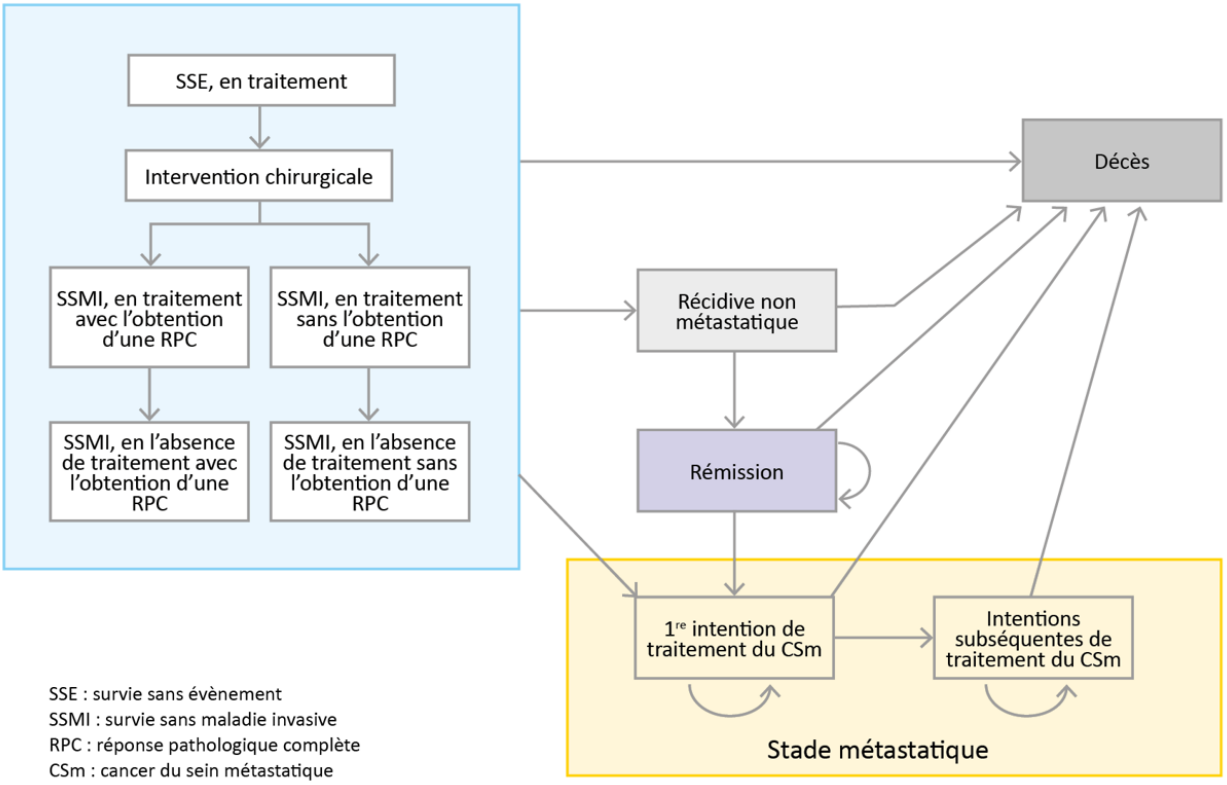
Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection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

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel comparativement à cette dernière, pour le traitement néoadjuvant du cancer du sein HER2+ à un stade précoce. Cette analyse :

- se base sur le modèle de Markov présenté à la figure ci-dessous;

Représentation adaptée de la structure du modèle pharmacoéconomique



- porte sur un horizon temporel de 52 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patientes;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité des études PEONY et NeoSphere, mais aussi des études KATHERINE (von Minckwitz), HERA (Jackisch 2015), BCIRG-006 (Slamon 2015), EMILIA (Dieras 2017), CLEOPATRA (Swain 2015), M77001 (Marty 2005) et de Hamilton (2015). Ces études servent à documenter le risque de récidive, de progression et de décès des traitements administrés subséquemment, soit en contexte adjuvant ou au stade métastatique;
- inclut, entre autres, des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie tirées de l'étude KATHERINE, obtenues au questionnaire EQ-5D-3L, ainsi que des publications de Lloyd (2007) et de Guertin (2018);
- est réalisée selon une perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux, dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition des médicaments et de leur administration, du suivi médical, des traitements subséquents, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables, ainsi que les coûts associés aux soins de fin de vie. Selon la perspective sociétale, les coûts de pertes de productivité ont été ajoutés.

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

Selon l'approche déterministe du fabricant, le RCUI de l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel est estimé à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) comparativement à l'association trastuzumab/docetaxel. Selon les analyses de sensibilité effectuées, le RCUI le plus vraisemblable pourrait se situer entre [redacted] et [redacted] $/QALY gagné. Selon une approche probabiliste, son RCUI moyen est estimé à [redacted] $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 $/QALY gagné est respectivement de [redacted] et [redacted] %. Notons aussi que selon ces hypothèses, cette association est [redacted], c'est-à-dire [redacted] efficace et [redacted] coûteuse vis-à-vis de son comparateur dans [redacted] % des scénarios de l'analyse probabiliste.

Selon l'INESSS, bien qu'un bénéfice sur la RPC soit généré par l'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel, aucun bénéfice de survie n'est suffisamment démontré au sein de la documentation scientifique. De plus, l'effet de l'augmentation du taux de RPC sur la SSE et la SG demeure incertain et non quantifiable. Ainsi, pour tenir compte de cette incertitude, l'INESSS a choisi de restreindre l'analyse à la période des traitements néoadjuvants et adjuvants (modification 4). D'autres éléments susceptibles d'influencer l'estimation des résultats ont aussi été observés, et l'Institut a effectué des analyses avec les modifications suivantes :

- Nombre de cycles de trastuzumab : Le fabricant suppose l'administration de 14 cycles de T-DM1 ou de trastuzumab en contexte adjuvant. Selon les experts consultés, le nombre de cycles de trastuzumab administrés au cours de cette phase varie selon le nombre reçu en contexte néoadjuvant (de trois à six cycles). De ce fait, dans ses analyses, l'INESSS estime 13 cycles en contexte adjuvant, en supposant une administration moyenne de 4 cycles en contexte néoadjuvant. Le nombre de cycles de T-DM1 est, quant à lui, maintenu à 14.
- Biosimilaire (trastuzumab) : Pour l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel, le fabricant a considéré le coût du médicament novateur, Herceptin[MC]. L'INESSS considère celui du biosimilaire, car il correspond à celui qui sera réellement déboursé par les établissements de santé.
- Taux de RPC : Le taux considéré par le fabricant est celui issu des études PEONY et NeoSphere, soit 22 et 40 % pour les patientes ayant reçu respectivement l'association trastuzumab/chimiothérapie et l'association pertuzumab/trastuzumab/chimiothérapie en contexte néoadjuvant. Toutefois, les cliniciens consultés considèrent que ce taux n'est plus celui observé au Québec. Dans leur pratique, ils notent qu'il avoisinerait les 50 %. Sur la base de l'étude de Murthy (2018), l'INESSS retient le taux de RPC de 46 % pour les patientes recevant l'association trastuzumab/chimiothérapie. En ce qui a trait à l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel, afin de préserver une différence absolue d'environ 17 % observée pour ce paramètre au sein des études PEONY et NeoSphere, l'Institut a plutôt retenu un taux de 63,5 %. Considérant l'importance de ce paramètre sur les résultats, des analyses de sensibilités ont été effectuées en conservant plutôt une différence absolue entre les traitements de 6,9 et 28,0 % (modifications 3b et 3c). Ces valeurs sont celles observées aux extrémités de l'intervalle de confiance à 95 % de l'étude PEONY.

De plus, des limites importantes ont été relevées. Celles-ci sont discutées ci-dessous :

- Désutilités liées aux traitements et à la chirurgie : Le modèle ne permet pas de mesurer justement les désutilités liées aux conséquences des effets indésirables à court et long termes associés aux traitements et au type de chirurgie retenue ainsi qu'aux traitements subséquents. En particulier, cela concerne ceux liés à l'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel pour l'ensemble de la population et la différence d'effets indésirables entre le T-DM1 et le trastuzumab

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

en contexte adjuvant pour 17,5 % de la population (correspondant à la proportion de patientes qui, grâce à l'ajout du pertuzumab au traitement néoadjuvant, obtiennent une RPC).

- Pertes de productivité : Le traitement permet à 17,5 % des patientes d'éviter l'administration du T-DM1 en contexte adjuvant au profit du trastuzumab. Or, selon les experts consultés, cela permettrait pour une certaine proportion d'entre elles de retourner plus rapidement sur le marché de l'emploi. La modélisation du fabricant ne permet pas de représenter ce phénomène et ses subtilités durant la phase adjuvante. Toutefois, cela viendrait réduire le différentiel de coût.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel à l'association trastuzumab/docetaxel pour le traitement néoadjuvant du cancer du sein aux stades précoce, inflammatoire ou localement avancé, surexprimant le HER2

	ΔAVG	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES DÉTERMINISTES[a]				
1. Nombre de cycles de trastuzumab	0,30	0,25	6 728	26 895
2. Biosimilaire (trastuzumab)	0,30	0,25	2 038	8 145
3. Taux de RPC				
3a Modification de la RPC	0,22	0,19	7 001	27 991
3b RPC de 6,9 %	0,12	0,10	16 818	167 767
3c RPC de 28,0 %	0,48	0,40	-2 808	Dominant
4. Contexte et horizon de l'analyse	0,00	n. e.	14 718	n. e.
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)				
1+2+3a+4	0,00	n. e.	9 214[b]	n. e.
ANALYSES DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTES : SCÉNARIO INFÉRIEUR				
1+2+3c+4	0,00	n. e.	4 136	n. e.
ANALYSES DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTES : SCÉNARIO SUPÉRIEUR				
1+2+3b+4	0,00	n. e.	14 340	n. e.

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; n. e. : Non estimable; RPC : Réponse pathologique complète; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été effectuées par rapport au scénario de base du fabricant, notamment quant au poids des patientes et à leur surface corporelle.

b L'utilisation de la perspective sociétale a un impact marginal sur les coûts.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le différentiel de coût entre ces stratégies de traitement est de 9 214 $. Ce différentiel pourrait se situer entre 4 136 $ et 14 340 $ selon le taux de RPC retenu. Bien que l'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel pourrait se traduire par un avantage sur la SSE ou la SG, sa démonstration suivant l'obtention d'une RPC est insuffisante et il ne peut donc être quantifié. De plus, en raison des limites à l'analyse, le différentiel de QALY ne peut être estimé adéquatement, avec justesse.

Notons qu'un prix inférieur de 54 % à celui de l'acquisition du pertuzumab permettrait d'obtenir un coût de traitement similaire entre ces deux stratégies. Également, le T-DM1 administré en contexte adjuvant 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).

fait l'objet d'une entente avec le même fabricant lors de son inscription en 2020. Une réduction de son prix accroitrait le différentiel de coût calculé au sein de cette analyse.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Au Québec, plusieurs cliniciens ajoutent déjà le pertuzumab à l'association trastuzumab/chimiothérapie en traitement néoadjuvant. Il est généralement obtenu par le biais des comités de convenance des centres hospitaliers, selon des critères qui varient d'un milieu à l'autre, ce qui peut créer une certaine iniquité dans l'accès à ce traitement entre les régions.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription du pertuzumab, en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie, sur la *Liste des médicaments-Établissements* pour le traitement néoadjuvant des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé, inflammatoire ou au stade précoce, surexprimant le HER2. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, des examens de dossiers médicaux ainsi que des postulats découlant de l'avis d'experts. Le tableau ci-dessous présente les principales hypothèses retenues.

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	**Valeurs** (valeurs alternatives)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de nouveaux cas de cancer du sein au Québec (sur 3 ans)	6 735, 6 773 et 6 848	6 794, 6 842 et 6 890
Pourcentage de tumeurs de stades Ib, II ou III	[redacted] %	50 % (40 %)
Proportion de ces tumeurs testées pour détecter une surexpression du HER2	[redacted] %	98 %
Tumeurs surexprimant le HER2	[redacted] %	18 %
Proportion de patients recevant un traitement néoadjuvant (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	[redacted], [redacted] et [redacted] % (75 %)
Proportion de patients nécessitant une intervention chirurgicale et recevant un traitement	[redacted] %	95 %
Nombre annuel cumulatif de patients nouvellement admissibles au traitement (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	328, 336 et 345
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du pertuzumab (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	85, 90 et 90 % (80-90 %, 85-95 % et 85-95 %)
Principale provenance de ces parts de marché	En ajout au trastuzumab/docetaxel	En ajout au trastuzumab/docetaxel
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Formulation de trastuzumab	Herceptin[MC]	Biosimilaire
Considération des pertes en médicament du T-DM1	Non	Oui
Taux de RPC Pertuzumab/trastuzumab/docetaxel Trastuzumab/docetaxel	 [redacted] % [redacted] %	 63 % (53-74 %) 46 %
Parts de marché des traitements adjuvants (sur 3 ans) : **RPC** Trastuzumab **Absence de RPC** Trastuzumab T-DM1	 [redacted] % [redacted], [redacted] et [redacted] % [redacted], [redacted] et [redacted] %	 100 % 0 % 100 %
Intégration des patients dans l'analyse	Instantanée	Progressive
Durée de traitements (nombre de cycles) Néoadjuvant Total (néoadjuvant + adjuvant)	 [redacted] à [redacted] [redacted]	 3 à 6 17 à 20
Coût moyen par patient traité (sur 3 ans)[a] **Néoadjuvant** Pertuzumab/trastuzumab/docetaxel Trastuzumab/docetaxel **Adjuvants** Trastuzumab T-DM1	 [redacted] à [redacted] $ [redacted] à [redacted] $ [redacted] à [redacted] $ [redacted] à [redacted] $	 26 289 à 38 251 $ 10 404 à 16 012 $ 14 668 à 17 335 $ 72 800 $

HER2 : *Human epidermal growth factor receptor-2*; RPC : Réponse pathologique complète; T-DM1 : Trastuzumab emtansine.

a Le coût de traitement varie dépendamment des combinaisons de chimiothérapies choisies, lesquelles influencent le nombre de cycles de traitements néoadjuvants (de 3 à 6 cycles) et adjuvants (de 11 à 14 cycles).

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 traitement de [redacted] patientes engendrerait une incidence budgétaire sur 3 ans de [redacted] $ sur le budget des établissements de santé. Notons que celui-ci intègre le coût supplémentaire lié à l'ajout du pertuzumab au traitement néoadjuvant actuel, mais aussi les économies liées à une utilisation moindre du T-DM1, remplacé par du trastuzumab qui a un coût moins élevé.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire anticipé pour la population ciblée par l'indication. De plus, les hypothèses formulées à l'égard des données épidémiologiques sont bien référencées et, pour la plupart, jugées adéquates. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées et leur a apporté des modifications. Celles ayant le plus d'impact sur les résultats font l'objet d'une présentation ci-dessous :

- Parts de marché du pertuzumab : Bien que l'association n'ait pas démontré d'effet sur la mortalité, le médicament permet d'augmenter les chances d'obtenir une RPC (63 % au lieu de 46 %). De plus, rappelons que certains établissements de santé administrent déjà l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel selon certaines conditions. Enfin, le pertuzumab est un produit déjà connu des cliniciens qui l'utilisent à d'autres intentions de traitement, son profil d'innocuité est considéré comme étant acceptable. Ainsi, il est attendu qu'il soit fortement utilisé après l'ajout d'une indication reconnue. De plus, les valeurs du fabricant ont été revues à la hausse, augmentant par le fait même l'impact budgétaire.
- Formulation de trastuzumab : Le fabricant considère que le pertuzumab serait administré avec Herceptin[MC] pour le traitement néoadjuvant. En pratique, seuls les biosimilaires du trastuzumab sont remboursés puisque Herceptin[MC] est retiré de la liste. Cette modification réduit l'impact budgétaire.
- Taux de RPC : À l'image de ses analyses pharmacoéconomiques, le fabricant estime que [redacted] % des patientes obtiennent une RPC sans avoir recours au pertuzumab. Il fonde cette hypothèse sur l'étude PEONY. À partir de l'étude de Murthy, celui-ci a été rehaussé par l'INESSS à 46 %, valeur confirmée par les cliniciens comme étant davantage représentative de leur pratique, au Québec. Le taux différentiel de RPC entre ces stratégies de traitements est toutefois inchangé. Ce changement a pour conséquence d'augmenter l'impact budgétaire net.

De plus, une limite a été décelée dans l'analyse. En effet, celle-ci ne prend pas en compte les patientes qui présentent des récidives locales ou distantes précoces survenant dans les trois premières années après le traitement. Ainsi, les coûts associés à la prise en charge de celles-ci ne sont pas pris en compte dans l'analyse d'impact budgétaire. Toutefois, considérant la durée de l'analyse, l'INESSS estime que ces coûts seraient faibles, car les récidives seront peu nombreuses.

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 Perjeta[MC], en association avec le trastuzumab et le docetaxel, sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement néoadjuvant des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé, inflammatoire ou au stade précoce surexprimant le HER2 (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	11 007 202 $	19 236 258 $	20 163 896 $	50 407 356 $[a]
Nombre de personnes	279	582	613	892[b]
IMPACT NET				
Établissements	3 508 028 $	2 453 699 $	2 417 233 $	8 378 959 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[c]		3 248 914 $
		Scénario supérieur[d]		17 817 928 $

HER2 : *Human epidermal growth factor receptor-2*; RPC : Réponse pathologique complète.

a L'impact budgétaire brut ne considérant que le coût du pertuzumab seul, administré en contexte néoadjuvant, est de 15 109 814 $ sur trois ans.

b Il s'agit du nombre total de patientes distinctes qui auront amorcé le traitement sur trois ans.

c Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché du pertuzumab réduites (80, 85 et 85 %),d'une différence absolue de taux de RPC de 28 % et d'un pourcentage de tumeurs de stades Ib, II ou III réduit à 40 %.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché du pertuzumab augmentées (90, 95 et 95 %), de la considération de deux cycles supplémentaires de trastuzumab au moment de la chirurgie, d'une valeur pondérée moyenne du coût du trastuzumab, d'une différence absolue du taux de RPC de 6,9 % et d'une proportion de patientes recevant un traitement néoadjuvant augmentée à 75 %.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 8,4 M$ sont attendus sur le budget des établissements de santé au cours des trois premières années suivant l'ajout du pertuzumab au traitement néoadjuvant. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 892 patientes seraient traitées.

En tenant compte d'un prix inférieur de 54 % pour Perjeta[MC], les dépenses engendrées seraient plutôt d'environ 219 660 $ suivant son inscription sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour les trois premières années.

Notons que plusieurs centres, par l'entremise de leur comité de convenance ou de pharmacologie, autorisent déjà le remboursement du pertuzumab, sous certaines conditions. Pour ces centres, l'impact budgétaire serait alors plus faible puisque le médicament est déjà partiellement financé.

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

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

Valeur thérapeutique

- Il existe un besoin de santé pour des traitements intensifiés dès le contexte néoadjuvant, particulièrement pour les patientes dont le risque de récidive est élevé. Ces traitements devraient accroître la proportion de patientes obtenant une RPC, retarder la progression de la maladie et augmenter la survie par rapport aux traitements utilisés actuellement à ce stade de la maladie.

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).

- Malgré certaines incertitudes, la RPC est un paramètre d'évaluation accepté par les principaux organismes réglementaires. Les experts l'ont également reconnue comme un paramètre pertinent. Selon l'expérience clinique, les femmes obtenant une RPC ont un meilleur pronostic.
- Les données montrent que l'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel augmente la proportion de patientes qui obtiennent une RPC, de près de 17 %.
- L'effet d'une augmentation du taux de RPC liée à l'ajout du pertuzumab sur la SSM et la SSP ainsi que sur les chirurgies au sein et à l'aisselle, est incertain.
- Le profil d'innocuité est jugé acceptable. Globalement, l'ajout du pertuzumab se solde par une légère augmentation des diarrhées.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- L'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel (17 621 à 31 343 $ pour un traitement de 3 à 6 cycles) vient multiplier le coût de traitement néoadjuvant par un facteur allant de 3 à 4 par rapport à celui de l'association trastuzumab/docetaxel (4 913 à 9 104 $ pour un nombre équivalent de cycles).
- Bien que l'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel pourrait se traduire par un avantage sur la SSE ou la SG, sa démonstration suivant l'obtention d'une RPC est insuffisante et il ne peut donc être quantifié. Des coûts supplémentaires moyens de 9 214 $ par patiente sont estimés comparativement à l'association trastuzumab/docetaxel. Ce dernier se situe entre 4 136 $ et 14 340 $, selon la différence de RPC retenue. Ce différentiel de coût intègre une réduction des coûts liés à une utilisation moindre du T-DM1. Ce dernier a fait l'objet d'une entente d'inscription; un rabais ou une ristourne accroitrait le différentiel de coût calculé au sein de cette analyse.

Effets sur la santé de la population

- Plusieurs cliniciens ajoutent déjà le pertuzumab au trastuzumab et à la chimiothérapie en traitement néoadjuvant chez les patientes à risque élevé, selon des critères qui peuvent différer d'un centre à l'autre (mais l'atteinte ganglionnaire en fait généralement partie).

Fardeau budgétaire

- Des coûts d'environ 8,4 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements pour les trois premières années suivant l'inscription du pertuzumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 892 patientes recevraient le traitement au cours de cette période.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Perjeta[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement néoadjuvant du cancer du sein surexprimant le récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (*human epidermal growth factor receptor-2*, HER2).

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

Motifs de la position unanime

- Malgré des incertitudes quant à l'effet de l'ajout du pertuzumab au trastuzumab et au docetaxel sur la survie sans maladie et la survie globale, l'augmentation du nombre 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).

femmes obtenant une réponse pathologique complète (RPC) et l'expérience clinique appuient son utilisation dans un contexte néoadjuvant.

- Le profil d'innocuité de l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel est jugé acceptable pour un traitement néoadjuvant.
- L'obtention d'un meilleur taux de RPC avec l'ajout du pertuzumab, en l'absence d'une démonstration d'un avantage quantifiable sur la qualité de vie des patients, leur survie sans maladie ou leur survie globale, implique un coût important et une efficience qui ne peut être justement quantifiée. Les membres estiment qu'une réduction du prix est nécessaire pour pallier cette incertitude.
- L'impact budgétaire lié à son utilisation, sur trois ans, est jugé élevé.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du pertuzumab pour le traitement néoadjuvant du cancer du sein surexprimant le HER2 constituerait une décision responsable, juste et équitable si son utilisation était encadrée par une indication reconnue et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Pertuzumab (Perjeta[MC])

Advenant l'inscription de Perjeta[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement néoadjuvant du cancer du sein, il est également recommandé de lui ajouter l'indication reconnue pour le traitement de première intention au stade métastatique puisque cette indication est actuellement inscrite pour l'emballage combiné de Perjeta[MC] et d'Herceptin[MC]. L'indication serait la suivante :

- en association avec le trastuzumab et une taxane, pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur HER2, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

Trastuzumab emtansine (Kadcyla[MC]):

Au cours des présents travaux, un enjeu a été soulevé concernant les traitements administrés en cancer du sein HER+ au stade métastatique. En effet, une préoccupation existe quant au traitement avec l'association pertuzumab/trastuzumab/taxane en première intention métastatique, en cas de récidive dans les 12 mois suivant l'arrêt du traitement adjuvant. Bien que l'indication actuelle n'empêche pas l'utilisation de cette trithérapie lorsque la maladie récidive dans les 12 mois suivant la fin d'un traitement adjuvant, ce schéma thérapeutique semble moins courant en pratique clinique, en raison de l'absence de preuve de son efficacité dans une telle situation. Il est donc davantage utilisé lorsque la récidive survient après 12 mois. Dans la plupart des cas, l'option alors envisagée est le trastuzumab emtansine. Toutefois, celui-ci n'est autorisé qu'en présence d'une récurrence durant le traitement adjuvant ou dans les six mois qui suivent son arrêt. Afin de prendre en considération ces éléments et de permettre l'usage du trastuzumab emtansine en cas de récurrence dans les 12 mois suivant l'arrêt du traitement adjuvant,

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'INESSS recommande au ministre de modifier son indication reconnue sur la *Liste des médicaments – Établissements.* L'indication reconnue serait modifiée comme suit :

- en monothérapie, pour le traitement du cancer du sein localement avancé inopérable ou métastatique surexprimant le récepteur HER2, chez les personnes :

  - qui ont déjà reçu un traitement par le trastuzumab et une taxane, à moins d'une contre-indication ou d'une intolérance sérieuse;
    et
  - qui ont reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du sein métastatique ou qui ont présenté une récurrence durant le traitement adjuvant ou dans les~~6 mois~~**12 mois** suivant son arrêt;
    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.

  Il est à noter que le trastuzumab emtansine n'est pas autorisé à la suite d'un échec à celui-ci s'il a été administré pour le traitement du cancer du sein.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll.** Projected estimates of cancer in Canada in 2020. CMAJ 2020;192(9):E199-e205.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer**, Rapport spécial de 2018 sur l'incidence du cancer selon le stade, Société canadienne du cancer, Editor 2018: Toronto, ON. 54 p.
- **Cortazar P, Zhang L, Untch M,et coll**. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014;384(9938):164-72.
- **Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et coll.** Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012;13:25-32.
- **Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et coll.** 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2- positive breast cancer (NeoSphere): A multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. Lancet Oncol 2016;17:791-800.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Perjeta[MC] et Herceptin[MC] - Emballage combiné - Cancer du sein métastatique. Québec, Qc : INESSS; juillet 2015. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2015/Perjeta-Herceptin_2015_07_cav.pdf.
- **Killelea BK, Yang VQ, Wang SY, et coll.** Racial Differences in the Use and Outcome of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Results From the National Cancer Data Base. J Clin Oncol 2015;33(36):4267-76.
- **Maurer C, Tulpin L, Moreau M, et coll.** Risk factors for the development of brain metastases in patients with HER2-positive breast cancer. ESMO Open 2018;3(6):e000440.
- **Murthy RK, Raghavendra AS, Hess KR, et coll**. Neoadjuvant pertuzumab-containing regimens improve pathologic complete response rates in stage II to III HER-2/neu-positive breast cancer: A retrospective, single institution experience. Clin Breast Cancer 2018;18(6):e1283-e8.

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).

- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN),** Breast Cancer. Version 4.2021 NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines). 2021. Fort Washington (PA). p.212.
- **Pernas S, Barroso-Sousa R, Tolaney SM**. Optimal treatment of early stage HER2-positive. Cancer 2018;124(33):4455-66.
- **Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et coll**. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: A randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol 2013;24:2278-84.
- **Shao Z, Pang D, Yang H, et coll**. Efficacy, safety, and tolerability of pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for patients with early or locally advanced ERBB2-positive breast Cancer in Asia: The PEONY phase 3 randomized clinical trial. JAMA Oncol 2020;6:e193692.
- **Société canadienne du cancer,** Cancer du sein, Disponible à l'adresse : https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast
- **Spring LM, Fell G, Arfe A, et coll.** Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: A comprehensive meta-analysis. Clin Cancer Res 2020;26(12):2838-48.
- **Swain SM, Ewer MS, Viale G, et coll**. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): A phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. Ann Oncol 2018;29:646-53
- **von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, et coll**. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2019;380(7):617-28.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

TRAZIMERA[MC]

Cancer du sein métastatique

Avis transmis au ministre en novembre 2021

Marque de commerce : Trazimera
Dénomination commune : Trastuzumab
Fabricant : Pfizer
Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse
Teneurs : 150 mg et 440 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'ajouter une indication reconnue à Trazimera[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements*, en association avec le pertuzumab et une taxane, pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2 : *human epidermal growth factor receptor-2*), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Inscription de Perjeta[MC] (pertuzumab) sur la *Liste des médicaments – Établissements;*
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue

- en association avec le pertuzumab et une taxane, pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur HER2, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Trazimera[MC] est un médicament biosimilaire du trastuzumab, dont le produit de référence est Herceptin[MC]. Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui vise sélectivement le récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2 : *human epidermal growth factor*

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).

receptor-2). En association avec le pertuzumab et le docetaxel, Trazimera[MC] est approuvé par Santé Canada pour le traitement du cancer du sein métastatique surexprimant HER2, quand le cancer métastatique n'a pas été traité préalablement par une chimiothérapie ou une thérapie anti-HER2. Trazimera[MC] est actuellement inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*, notamment pour le traitement du cancer du sein précoce ou métastatique surexprimant le récepteur HER2, à certaines conditions. Il s'administre par voie intraveineuse.

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant et le premier agent de la classe des inhibiteurs de la dimérisation du récepteur HER2. Il possède un mode d'action distinct et complémentaire à celui du trastuzumab sur ce récepteur, entraînant l'arrêt de la croissance cellulaire et l'apoptose. Le pertuzumab a déjà été inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*, mais en a été retiré à la demande du fabricant à la suite de l'inscription de l'emballage combiné de Perjeta[MC] et de Herceptin[MC], qui est actuellement inscrit sur la liste pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2 positif (HER2+), selon certaines conditions (INESSS 2015).

Il s'agit de la première évaluation de Trazimera[MC] par l'INESSS pour cette indication, et du deuxième biosimilaire du trastuzumab évalué après Kanjinti[MC], pour lequel le ministre a sursis à la décision d'inscription (INESSS 2021).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Conformément au processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 14 avril 2021. Il vient confirmer que Trazimera[MC] et Herceptin[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. La valeur thérapeutique de Trazimera[MC] est donc reconnue.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix soumis de Trazimera[MC] et de son comparateur pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2+ se trouve 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).

Coûts d'acquisition de Trazimera[MC] et de son comparateur

Médicament	Prix unitaire[a]	Coût total
Pertuzumab, Sol. Perf. I.V. Perjeta[MC] + Trastuzumab, Pd. Perf. I.V. Trazimera[MC]	[redacted] $/420 mg 506,14 $/150 mg 1 417,19 $/440 mg	[redacted] $
COMPARATEUR		
Pertuzumab, Sol. Perf. I.V. + Trastuzumab, Pd. Perf. I.V. Emballage combiné Perjeta[MC]-Herceptin[MC]	[redacted] $/emballage combiné[b]	[redacted] $

Pd. Perf. I.V. : Poudre pour perfusion intraveineuse; Sol. Perf. I.V. : Solution pour perfusion intraveineuse.

a Ces prix proviennent de ceux soumis par le fabricant ou des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé de la région de Montréal (avril 2021).

b Cet emballage comprend une fiole de 420 mg de pertuzumab ainsi qu'une fiole de 440 mg de trastuzumab.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer Trazimera[MC] en association avec le pertuzumab à l'emballage combiné de Perjeta[MC] et de Herceptin[MC], tous deux en association avec le docetaxel, sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires, pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2+. Le fabricant estime que Trazimera[MC] en association avec le pertuzumab ([redacted] ou [redacted] $) a un coût de traitement [redacted] à celui de l'emballage combiné ([redacted] $).

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, car rien ne porte à croire que les différentes formulations de trastuzumab puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Par ailleurs, cette similarité d'effet serait préservée malgré l'ajout du pertuzumab. Pour l'indication reconnue faisant l'objet de cet avis, le coût d'un traitement par Trazimera[MC] en association avec le pertuzumab est inférieur ([redacted] %) à celui de l'emballage combiné de Perjeta[MC] et de Herceptin[MC]. Rappelons que cet emballage combiné avait été jugé non efficient lors de son évaluation par l'INESSS (INESSS 2015). De plus, tout comme Trazimera[MC], il a fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

L'INESSS a effectué une recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité chez des patients pour qui Trazimera[MC] remplace le produit de référence (*switch*). Aucune publication n'a été répertoriée concernant le cancer du sein métastatique.

Comme mentionné lors des travaux d'évaluation d'un autre biosimilaire de trastuzumab pour la même indication (INESSS 2021), certains pharmaciens déplorent que l'association du trastuzumab avec le pertuzumab ne soit remboursée qu'à partir de l'emballage combiné. En effet, bien que le pertuzumab, en association avec le trastuzumab, soit homologué pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2+, seul l'emballage combiné de Perjeta[MC] et de Herceptin[MC] est inscrit actuellement sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour cette indication. Or, ils mentionnent que certains établissements se

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).

procurent déjà les fioles de pertuzumab individuellement et qu'il est pratique courante de l'administrer en association avec du trastuzumab.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant l'ajout d'une indication reconnue pour le remboursement de Trazimera[MC] en association avec le pertuzumab sur la *Liste des médicaments – Établissements*, pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2+. Elle repose notamment sur des données provenant de la base de données *Canadian Drugstore and Hospital* (CDH) d'IQVIA[MC] ainsi que sur différents postulats. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre attendu d'emballages combinés de Perjeta[MC] et de Herceptin[MC] (sur 3 ans)[a]	[redacted], [redacted] et [redacted]	2 610, 2 408 et 2 276
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de Trazimera[MC] (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	54, 100 et 100 %
Provenance des parts de marché	Emballage combiné de Perjeta[MC] et de Herceptin[MC]	Emballage combiné de Perjeta[MC] et de Herceptin[MC]
COÛT DES TRAITEMENTS		
Prix par fiole ou emballage		
Trazimera[MC]	1 417 $	1 417 $[b]
Perjeta[MC]	[redacted] $	[redacted] $
Emballage combiné de Perjeta[MC] et de Herceptin[MC]	[redacted] $	[redacted] $

a Ce nombre attendu provient d'une projection réalisée à partir des données de vente de produits pharmaceutiques de la base de données *Canadian Drugstore and Hospital (CDH)* d'IQVIA[MC] de janvier 2020 à décembre 2020 pour le fabricant et d'octobre 2020 à septembre 2021 pour l'INESSS.

b Ce prix correspond à celui d'une fiole de 440 mg de Trazimera[MC]. Celui de la fiole de 150 mg n'est pas présenté en raison de son faible usage.

Selon le fabricant, des économies sur 3 ans de [redacted] $ sont à prévoir sur le budget des établissements de santé, en se basant sur l'hypothèse selon laquelle [redacted] fioles de Trazimera[MC] seraient remboursées au cours de ces années.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il estime aussi que seul le marché de l'emballage combiné de Perjeta[MC] et de Herceptin[MC] serait affecté par l'ajout de cette indication à Trazimera[MC]. Toutefois, à partir des projections qu'il a réalisées, le nombre d'emballages combinés retenu par le fabricant serait surestimé. Il considère une croissance moyenne de [redacted] % observée sur la période de 2016 à 2020. Cependant, une diminution importante du nombre d'emballages combinés achetés par les établissements de santé est constatée au cours de la dernière année. Ce constat s'explique par l'utilisation de plus en plus importante, dans certains établissements de santé, de la combinaison d'un biosimilaire de trastuzumab avec Perjeta[MC] au lieu de l'emballage combiné. L'INESSS a donc retenu dans son analyse de base des projections plus conservatrices, ce qui se traduit par un nombre moindre de fioles sur trois ans. Cette modification a pour effet de diminuer les économies estimées.

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 Trazimera[MC] en association avec Perjeta[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur HER2 (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements[a]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre de fioles de chacun des produits	1 410	2 408	2 276	6 094
IMPACT NET				
Établissements	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[b]		[redacted] $
		Scénario supérieur[c]		[redacted] $

HER2 : *Human epidermal growth factor receptor 2*.

a Les coûts associés exclusivement à l'ajout de l'indication reconnue à Trazimera[MC] sont de 1 998 238, 3 412 594 et 3 225 524 $, pour un total de 8 636 356 $ sur trois ans.

b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction de 10 %, en points de pourcentage, des parts de marché de l'association de Trazimera[MC] avec le pertuzumab (44, 90 et 90 %) au cours des trois premières années.

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une part de marché de 100 % de l'association de Trazimera[MC] avec le pertuzumab, au cours de la première année.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies de [redacted] $ pourraient être engendrées sur le budget des établissements de santé au cours des trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue à Trazimera[MC] en association avec le pertuzumab pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2+. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 6 094 fioles de Trazimera[MC] et de pertuzumab, chacun, seraient remboursées au cours de ces années.

Notons que, comme certains établissements de santé se procurent déjà le pertuzumab pour l'administrer en association avec un biosimilaire de trastuzumab, des économies sont présumées déjà partiellement engendrées au sein du scénario statu quo.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Trazimera[MC] et Herceptin[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- L'association de Trazimera[MC] avec le pertuzumab est jugée efficiente par rapport à l'emballage combiné de Perjeta[MC] et de Herceptin[MC], son coût d'acquisition étant [redacted] % inférieur. Cet emballage combiné avait toutefois été jugé non efficient lors de son évaluation par l'INESSS.
- Des économies de l'ordre de [redacted] $ sont attendues sur le budget des établissements de santé au cours des trois premières années suivant l'ajout de cette indication reconnue.
- Trazimera[MC] et l'emballage combiné de Perjeta[MC] et de Herceptin[MC] ont fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle. Afin que les constats économiques ci-dessus demeurent les mêmes, tout rabais ou ristourne s'appliquant à ces produits doit être considéré.

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).

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- L'INESSS recommande l'ajout d'une indication reconnue à Trazimera[MC], en association avec le pertuzumab. Cependant, l'inscription du pertuzumab sur la *Liste des médicaments – Établissements* est un prérequis à l'ajout de l'indication reconnue au trastuzumab. Advenant l'inscription de Perjeta[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements*, son indication reconnue devrait être la suivante :
  - en association avec le trastuzumab et une taxane, pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur HER2, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;

    La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Hoffmann-La Roche Ltée.** Monographie de produit de Perjeta[MC], 11 mars 2021.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Perjeta[MC] et Herceptin[MC] emballage combiné – Cancer du sein métastatique. Québec, Qc INESSS;2015: Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2015/Perjeta-Herceptin_2015_07_cav.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Kanjinti[MC] – Cancer du sein métastatique. Québec, Qc INESSS;2021: Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2021/Kanjinti_2021_05.pdf
- **Pfizer Canada SRI**. Monographie de produit Trazimera[MC]. Kirkland, Québec, 4 mai 2021

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires de trastuzumab évalués ou en cours d'évaluation par l'INESSS (novembre 2021)

Marque de commerce	**Herceptin**MC	**Perjeta**MC	**Emballage combiné Perjeta**MC**-Herceptin**MC	**Kanjinti**MC	**Trazimera**MC	**Ogivri**MC	**Herzuma**MC
Fabricant	Roche	Roche	Roche	Amgen	Pfizer	BGP Pharma	Teva Innov
Formats disponibles							
Présentation	Pd. Perf. I.V.	Sol. Perf. I.V.	Trousse	Pd. Perf. I.V.	Pd. Perf. I.V.	Pd. Perf. I.V.	Pd. Perf. I.V.
150 mg				✓[a]	✓	✓	✓
420 mg				✓			
440 mg	✓				✓	✓	✓
30 mg/ml (14 ml)		✓[a]					
30 mg/ml (14 ml) – 440 mg			✓				
Stabilité[b]							
Fiole avant reconstitution	Jusqu'à date de péremption (entreposage entre 2° C et 8° C)						
Fiole après reconstitution avec de l'eau bactériostatique contenant de l'alcool benzylique à 1,1 %	28 jours (entreposage entre 2° C et 8° C)	s. o.	Perjeta^{MC} : s. o. Herceptin^{MC} : 28 jours (entreposage entre 2° C et 8° C)	28 jours (entreposage entre 2° C et 8° C)	28 jours (entreposage entre 2° C et 8° C)	28 jours (entreposage entre 2° C et 8° C)	28 jours (entreposage entre 2° C et 8° C)
Solution pour perfusion diluée dans un sac contenant du chlorure de sodium à 0,9 %	24 h à la température ambiante (préparée de façon aseptique)						
Indications de paiement évaluées par l'INESSS							
	CSp, CSm, CGO	Retiré de la liste en 2016	**CSm avec pertu**	CSp, CSm, CGO, **CSm avec pertu**	CSp, CSm, CGO **CSm avec pertu**	CSp, CSm, CGO	CSp, CSm, CGO
Présence de latex ou d'un dérivé du latex[c]							
	nd	nd	nd	nd	Non	nd	nd
Prix unitaire[d]							
150 mg	s. o.	s. o.	s. o.	[redacted] $	506,14 $	[redacted] $	[redacted] $
420 mg[e]	s. o.	s. o.	s. o.	[redacted] $	s. o.	s. o.	s. o.
440 mg	[redacted] $	s. o.	s. o.	s. o.	1 417,19 $	[redacted] $	[redacted] $
30 mg/ml (14 ml)	s. o.	[redacted] $	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
30 mg/ml (14 ml) – 440 mg	s. o.	s. o.	[redacted] $	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.

CGO : Cancer gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne; CSm : Cancer du sein métastatique HER2+; CSm avec pertu : En association avec le pertuzumab et une taxane, pour le traitement en première intention du cancer du sein métastatique HER2+; CSp : Cancer du sein invasif précoce HER2+; HER2 : *Human epidermal growth factor receptor 2* ; nd : Non disponible; s. o. : Sans objet.

a Formats disponibles, mais non inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissements*.

b Données de stabilité tirées des monographies de produit (informations non exhaustives, se référer à la monographie pour les données de stabilité détaillées).

c Information présentée en raison de la prévalence de personnes allergiques ou sensibilisées au latex dans la population.

d Prix soumis par le fabricant, ou tirés des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé de la région de Montréal (avril 2021).

e La teneur de 420 mg est considérée comme équivalente à celle de 440 mg. Après reconstitution de la fiole, la concentration de la solution est identique, soit 21 mg/ml de trastuzumab.

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).

TWOCAL HN[MC]

Formule nutritive

Avis transmis au ministre en novembre 2021

Marque de commerce : TwoCal HN
Dénomination commune : Formule nutritive – polymérique avec résidus
Fabricant : Abbott
Forme : Liquide
Teneurs : 1 L

Maintien de l'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 le maintien de l'inscription de TwoCal HN[MC] dans la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* du régime général. Il est à noter cependant qu'un changement administratif de dénomination commune est requis. Le format de 1 litre de TwoCal HN[MC] doit figurer sous « Formule nutritive – polymérique avec résidus ».

Indications reconnues pour le paiement

- pour l'alimentation entérale.
- pour l'alimentation orale totale chez les personnes nécessitant des formules nutritives comme source de nutrition en présence de dysfonction œsophagienne ou de dysphagie, de troubles de maldigestion ou de malabsorption.
- pour les enfants souffrant de malnutrition, de malabsorption ou de retard staturopondéral liés à une condition médicale.
- pour les personnes souffrant de fibrose kystique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

TwoCal HN[MC] est une formule nutritive polymérique à haute densité calorique, contenant deux kilocalories par millilitre (kcal/ml). Cette préparation hypercalorique, prête à servir, peut s'administrer par sonde ou par voie orale et elle est formulée pour répondre aux besoins nutritionnels des personnes dont l'apport en liquide doit être restreint. TwoCal HN[MC] est déjà inscrite dans la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* depuis 2008. Les indications reconnues pour le paiement incluent les personnes nécessitant des formules nutritives comme source de nutrition en présence de dysfonction œsophagienne ou de dysphagie, de troubles de maldigestion ou de malabsorption. La présente évaluation

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

de TwoCal HN[M] fait suite à une modification de sa composition. En effet, des changements ont été apportés en 2021 à la composition du format de 1 litre afin de correspondre aux apports nutritionnels de référence actuellement recommandés par Santé Canada.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2008 Inscription de TwoCal HN[MC] sur la *Liste des médicaments,* dans la section des médicaments d'exception des formules nutritives polymériques restreintes en résidus

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de la formule nutritive hypercalorique TwoCal HN[MC], antérieurement disponible, a déjà été reconnue. Des ajustements de sa composition nutritionnelle ont été apportés afin qu'elle reflète les apports actuellement recommandés par Santé Canada. L'INESSS note quelques différences en ce qui a trait aux macronutriments et micronutriments, différences jugées mineures et n'entraînant aucun effet cliniquement significatif. De plus, les fructo-oligosaccharides de courtes chaînes (FOScc) sont maintenant reconnus comme une source de fibres par Santé Canada. Même si l'apport en FOScc demeure inchangé par rapport à son ancienne version, la nouvelle étiquette indique maintenant une teneur de 5 grammes en FOScc comme fibres. Ce changement a un effet sur la dénomination commune du format de 1 litre de TwoCal HN[MC], qui passe d'une formule nutritive restreinte en résidus à une formule nutritive avec résidus. Ce changement ne touche toutefois pas le format de 235 ml. En ce qui concerne l'apport calorique, celui-ci reste inchangé à 2 kcal/ml.

En conclusion, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de la nouvelle formulation du format de 1 litre de TwoCal HN[MC].

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti du format de 1 litre (2 000 kcal) de TwoCal HN[MC] est de 9,84 $. Ce prix est identique à celui de l'ancienne formulation présentement inscrite sur la *Liste des médicaments*.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Puisque l'apport calorique est inchangé, le coût par kcal de la formule de remplacement demeure le même (0,0049 $). Il est comparable au coût par kcal des autres formules nutritives polymériques avec résidus, disponibles en format de 1 litre, qui varie de 0,0045 $ à 0,0070 $.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Analyse d'impact budgétaire

Compte tenu du fait que le prix de vente garanti de la nouvelle formulation de TwoCal HN[MC] est identique à celui de l'ancienne, aucun impact sur le budget de la RAMQ n'est attendu après son inscription.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre de maintenir le statut d'inscription de TwoCal HN[MC] dans la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* du régime général. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique de l'ancienne formule nutritive TwoCal HN[MC] a déjà été reconnue.

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 nouveau statut réglementaire de Santé Canada reconnaît les FOScc comme source de fibres. Même si l'apport de cet élément dans la formule de remplacement reste inchangé par rapport à son ancienne version, la nouvelle étiquette indique maintenant une teneur de 5 grammes en FOScc comme fibres. Cela implique le transfert du format de 1 litre sous la dénomination commune « Formule nutritive – polymérique avec résidus ».
- Les changements apportés à la formule nutritive de remplacement de TwoCal HN[MC] sur le plan des macronutriments et micronutriments sont considérés comme mineurs et sans impact clinique significatif.
- L'apport calorique de la formule de remplacement demeure inchangé à 2 kcal/ml.
- Le coût par kcal de la nouvelle formule nutritive de remplacement de TwoCal HN[MC] est identique à celui de l'ancienne formulation. Par conséquent, aucune incidence sur le budget de la RAMQ n'est attendue à la suite de son inscription.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Abbott.** Information produit: TwoCal HN. [En ligne. Document consulté le 15 novembre 2021] : https://static.abbottnutrition.com/cms-prod/abbottnutrition-2016.com/img/TwoCal-HN-fr.pdf
- **Santé Canada.** Apports nutritionnels de référence. [En ligne. Page consultée le 15 novembre 2021]: https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/aliments-nutrition/saine-alimentation/apports-nutritionnels-reference/tableaux.html.
- **Santé Canada.** Politique sur l'étiquetage et la publicité des produits alimentaires contenant des fibres alimentaires. [En ligne. Page consultée le 13 novembre 2021]: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/fn-an/alt_formats/pdf/legislation/pol/fibre-label-etiquetage-fra.pdf.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

WAYMADE-TRIENTINE[MC]

Maladie de Wilson

Avis transmis au ministre en novembre 2021

Marque de commerce : Waymade-Trientine
Dénomination commune : Trientine (chlorhydrate de)
Fabricant : Waymade
Forme : Capsule
Teneur : 250 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 Waymade-Trientine[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie de Wilson (MW) chez les patients intolérants à la pénicillamine, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement des personnes atteintes de la maladie de Wilson, lorsque la pénicillamine est contre-indiquée ou non tolérée.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le chlorhydrate de trientine (trientine) est un agent chélateur du cuivre qui aide à l'élimination du cuivre de l'organisme en formant un complexe stable qui est facilement excrété par les reins. La trientine peut également chélater le cuivre dans le tractus intestinal, et par conséquent, inhiber son absorption (Waymade). La trientine, administrée par voie orale, est indiquée « pour le traitement des patients atteints de la maladie de Wilson qui sont intolérants à la pénicillamine ». Mentionnons que la trientine est commercialisée depuis de nombreuses années dans différents pays. 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).

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Waymade-Trientine[MC] par l'INESSS. À noter que Mar-Trientine[MC] est présentement évalué par l'INESSS pour la même indication.

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La MW est une maladie génétique autosomique récessive rare du gène *ATP7B* qui entraîne une surcharge en cuivre. L'estimation de la prévalence globale de la maladie de Wilson (MW) est de 1 personne sur 30 000, ce qui équivaut à 30 cas par million de personnes à la fréquence de porteurs d'une copie anormale du gène *ATP7B* de 1 personne sur 90 (Roberts 2018, Czlonkowska 2018). La prévalence exacte au Canada n'est pas connue. Notons que la pénétrance des mutations associées à la MW semble incomplète et variable (Roberts, Schilsky février 2021). Par ailleurs, la probabilité qu'un membre de la fratrie d'un patient atteint de la MW exprime les mutations responsables de la maladie est d'environ 25 % (Ferenci 2005).

Le gène *ATP7B* code pour une protéine qui transporte le cuivre (Poujois 2018). Le dysfonctionnement de ce gène entraîne une défectuosité de l'excrétion biliaire du cuivre avec une accumulation dans plusieurs organes, notamment le foie, le cerveau et la cornée. Les manifestations cliniques de la MW sont principalement hépatiques, neurologiques et psychiatriques, et de nombreux patients vont présenter une combinaison de ces atteintes. La majorité des patients sont diagnostiqués entre 5 et 35 ans (âge moyen de 13 ans), bien que ce trouble ait déjà été diagnostiqué chez des patients plus jeunes et des octogénaires (Schilsky mai 2021).

En l'absence de traitement, la MW est mortelle. Le pronostic dépend de la sévérité des atteintes hépatiques et neurologiques. L'évolution de la maladie est généralement progressive, mais des détériorations soudaines peuvent également survenir. La majorité des patients vont décéder de complications hépatiques, alors que les autres vont décéder des complications liées à la progression des atteintes neurologiques (Schilsky mai 2021).

Le traitement de la MW se divise en deux phases; la phase initiale, qui vise à rétablir l'équilibre en réduisant le cuivre, et la phase de maintien, qui a pour but d'éviter une accumulation future. Dans tous les cas, les patients doivent éviter de consommer des aliments à haute teneur en cuivre et ils doivent prendre un traitement à vie.

Chez les patients symptomatiques, le traitement consiste à utiliser un chélateur du cuivre, soit la pénicillamine ou la trientine. La pénicillamine (Cuprimine[MC]) est approuvée au Canada pour le traitement de la MW depuis 1964. Elle est inscrite sur les listes des médicaments au Québec. En ce qui concerne la trientine, elle a été autorisée par le Programme d'Accès spécial de Santé Canada (PAS) pendant plusieurs années, et ce, jusqu'à son homologation en 2020. Environ 40 utilisateurs de trientine au Canada se la procuraient dans le cadre du PAS, selon une estimation sur la période de 2013 à 2014 (Roberts 2015). Notons que le médicament novateur Syprine[MC] n'a jamais obtenu d'autorisation de commercialisation au Canada. Néanmoins, la trientine a été approuvée dans d'autres pays (États-Unis, Royaume-Uni) depuis 1985 pour le traitement de la MW. Pendant la phase de traitement initiale, les patients reçoivent généralement un chélateur à dose élevée sur une période variant de six mois à cinq ans. Par la suite, le chélateur est généralement poursuivi pendant la phase de maintien, à une dose plus faible.

Chez les patients asymptomatiques, un supplément de zinc peut aussi être une alternative aux chélateurs du cuivre. Notons que plusieurs formes de sels de suppléments de zinc par voie orale, en vente libre au Québec, inhibent l'absorption intestinale du cuivre.

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

Pour ce qui est des patients qui reçoivent et adhèrent au traitement de la MW, dont les chélateurs du cuivre, le pronostic est excellent, même chez certains patients qui ont déjà une maladie hépatique avancée. Chez ceux sans maladie hépatique avancée, l'espérance de vie est proche de celle d'une personne non atteinte de la MW, bien que le traitement puisse entraîner une aggravation des symptômes neurologiques chez une fraction des patients, le plus souvent au début du traitement (Schilsky mai 2021).

Besoin de santé

La pénicillamine, lorsqu'elle est bien utilisée, est très efficace pour le traitement de la MW. Malheureusement, environ 30 % des patients ne tolèrent pas ce chélateur en raison de la survenue d'effets indésirables graves, notamment de réactions d'hypersensibilité, de dyscrasies sanguines, de néphrite et de lupus érythémateux. Actuellement, il n'y a pas d'alternative de traitement pour les personnes atteintes de la MW qui présentent des symptômes de la maladie et qui sont intolérantes à la pénicillamine. Pour cette maladie génétique rare, mortelle et à prédominance pédiatrique, il y a un grand besoin de santé non comblé de traitements qui offriraient une efficacité au moins comparable à celle de la pénicillamine, mais avec un profil d'innocuité plus favorable.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude de Weiss (2013) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, les affiches de l'étude UNV-TRI-002 (Weiss 2018, Weiss 2019, HAS 2020) et la revue systématique d'Appenzeller-Herzog (2019) ont également été considérées.

<u>Étude de Weiss (2013)</u>

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la pénicillamine et de la trientine. Elle a été réalisée sur 405 patients ayant eu un diagnostic de la MW. Parmi ceux-ci, 380 patients étaient suivis dans des centres de soins tertiaires en Europe centrale. De plus, 25 patients supplémentaires du registre de patients EUROWILSON ont été inclus dans cette analyse rétrospective. Les patients ont été classés en fonction du statut de la maladie au moment du diagnostic, soit asymptomatique, présentant une atteinte hépatique, présentant une atteinte neurologique ou présentant des symptômes hépatiques et neurologiques combinés. Le diagnostic était confirmé avec le score de Leipzig. Ce score tient compte de la présence et de la sévérité de certains signes et symptômes de la MW. Un score plus élevé est associé à des probabilités plus élevées que la personne soit atteinte d'une MW. Les patients qui présentaient un score de Leipzig inférieur à quatre ont été exclus. Le choix de l'agent chélateur a été laissé à la discrétion du personnel médical traitant. Aucune restriction quant à la posologie de la pénicillamine et de la trientine n'a été spécifiée et les posologies utilisées n'ont pas été rapportées.

Aux fins de l'analyse de l'étude, deux schémas thérapeutiques chez les patients ont été identifiés pour cette analyse rétrospective : la pénicillamine en monothérapie ou la trientine en monothérapie. Considérant les changements fréquents de thérapie entre les deux chélateurs du cuivre, 471 blocs de traitements en première ou deuxième intention avec un chélateur du cuivre en monothérapie ont été analysés chez les 405 patients inclus dans l'étude (326 blocs pour la pénicillamine et 141 blocs pour la trientine). Notons que pour être analysés, les résultats devaient porter sur une période de suivi d'au moins six mois consécutifs, pendant laquelle le patient ne devait pas recevoir de supplément de zinc. Les paramètres d'évaluation principaux sont l'évolution des symptômes hépatiques, l'évolution des

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).

symptômes neurologiques et les effets indésirables liés à l'abandon du traitement. Notons que les résultats concernant l'évolution des symptômes hépatiques et neurologiques ont été stratifiés en fonction de l'utilisation du médicament en première ou en deuxième intention, la deuxième intention signifiant ici que le patient a cessé le premier traitement utilisé afin de recevoir une alternative, notamment en raison d'une intolérance et sans nécessairement qu'un échec thérapeutique soit en cause. L'évaluation des atteintes hépatiques est basée sur les symptômes cliniques, l'évolution des enzymes hépatiques et autres tests de la fonction hépatique, selon le jugement des investigateurs, sans spécification sur les objectifs thérapeutiques. L'évaluation des atteintes neurologiques est basée sur le jugement des investigateurs sans spécification sur les objectifs thérapeutiques. Les résultats hépatiques et neurologiques ont été classés comme inchangés, revenus à la normale, améliorés sans être devenus normaux, détériorés ou asymptomatiques, sur la période évaluée. Les résultats hépatiques et neurologiques ont été évalués à partir des dossiers des patients à 6, 12, 24, 36 mois, et jusqu'à un maximum de 48 mois, après le début de chaque bloc de traitement. L'efficacité a été déterminée lors de la dernière évaluation de suivi d'une période de 6 à 48 mois. Le suivi médian pour les effets indésirables liés à un abandon de traitement est de 13,3 ans. Les principaux résultats pour les patients qui recevaient le traitement en deuxième intention afin d'être en adéquation avec l'indication de Santé Canada 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 d'efficacité de la publication de Weiss (2013)

ANALYSE SUR LE SOUS-GROUPE DE PATIENTS EN DEUXIÈME INTENTION DE TRAITEMENT[a]			
Paramètre d'efficacité	**Trientine (n = 103)**	**Pénicillamine (n =31)**	**Différence Valeur p[b]**
Amélioration des symptômes hépatiques[c]	31 (30,1 %)	12 (38,7 %)	-8,6 % 0,386
Aggravation des symptômes hépatiques[c]	4 (3,9 %)	0 (0,0 %)	3,9 % 0,573
Amélioration des symptômes neurologiques[d]	26 (25,2 %)	3 (9,7 %)	15,5 % 0,082
Aggravation des symptômes neurologiques[d]	8 (7,8 %)	1 (3,4 %)	4,4 % 0,684
ANALYSE SUR LE SOUS-GROUPE DE PATIENTS SYMPTOMATIQUES POUR L'ÉTAT HÉPATIQUE EN DEUXIÈME INTENTION DE TRAITEMENT[a]			
Paramètre d'efficacité	**Trientine (n = 45)**	**Pénicillamine (n =16)**	**Valeur p[a]**
Amélioration des symptômes hépatiques[c]	31 (68,9 %)	12 (75 %)	-6,1 % 0,757
Stabilisation des symptômes hépatiques[c]	10 (22,2 %)	4 (25 5 %)	-3,3 % nd
Aggravation des symptômes hépatiques[c]	4 (8,9 %)	0 (0,0 %)	8,9 % 0,565
ANALYSE SUR LE SOUS-GROUPE DE PATIENTS SYMPTOMATIQUES POUR L'ÉTAT NEUROLOGIQUE EN DEUXIÈME INTENTION DE TRAITEMENT[a]			
Paramètre d'efficacité	**Trientine (n = 51)**	**Pénicillamine (n =13)**	**Valeur p[a]**
Amélioration des symptômes neurologiques[d]	26 (51,0 %)	3 (23,1 %)	27,9 % 0,082
Stabilisation des symptômes neurologiques[d]	17 (33,3 %)	9 (69,2 %)	-35,9 % nd
Aggravation des symptômes neurologiques[d]	8 (15,7 %)	1 (7,3 %)	8,4 % 0,672

nd : non disponible.

a La deuxième intention signifiant ici que le patient a cessé le premier traitement utilisé afin de recevoir une alternative, notamment en raison d'une intolérance, sans nécessairement impliquer l'échec du traitement en première intention.

b La valeur de p est établie selon un test de Fisher bilatéral, avec un seuil de signification fixé à 0,05.

c L'évaluation des atteintes hépatiques est basée sur les symptômes cliniques, l'évolution des enzymes hépatiques et autres tests de la fonction hépatique, selon le jugement des investigateurs, sans spécification sur les objectifs thérapeutiques. Un patient qui présentait une anomalie à l'une des trois composantes mentionnées était considéré comme symptomatique. L'investigateur classait les patients selon les cinq statuts cliniques suivants : inchangé, amélioration sans atteindre la normale, amélioration jusqu'à la normale, asymptomatique pendant la durée du traitement ou aggravation. Les analyses sont effectuées selon la dernière observation disponible après 6, 12 ,24,36 ou 48 mois de suivi.

d L'évaluation des atteintes neurologiques est basée sur le jugement des investigateurs, sans spécification sur les objectifs thérapeutiques. L'investigateur classait les patients selon les cinq statuts cliniques suivants : inchangé, amélioration sans atteindre la normale, amélioration jusqu'à la normale, asymptomatique pendant la durée du traitement ou aggravation. Les analyses sont effectuées selon la dernière observation disponible après 6, 12 ,24,36 ou 48 mois de suivi.

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

- Cette étude est de faible qualité méthodologique. Notons qu'il s'agit d'un devis rétrospectif non contrôlé.

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 risques de biais de sélection, de détection, de performance et d'attrition sont considérés comme importants. En effet, il n'y a pas d'insu, et il n'y avait aucun critère systématique pour déterminer si le patient allait recevoir la pénicillamine ou la trientine. De plus, la posologie des médicaments n'est pas rapportée, tant pour la phase initiale que pour celle de maintien.
- Aucune correction n'a été faite pour les facteurs confondants, notamment le respect de la diète pauvre en cuivre.
- L'étude inclut un nombre adéquat de sujets, surtout en considérant qu'il s'agit d'une maladie rare.
- Les groupes ne sont pas équilibrés; notamment, le groupe recevant la pénicillamine est surreprésenté (n = 326 contre n = 141). Une proportion beaucoup plus importante de patients du groupe recevant la trientine la recevait en deuxième intention de traitement, soit 73 % (n = 103/141 patients) comparativement à 9,5 % (n = 31/326 patients) du groupe recevant la pénicillamine. Ainsi, ce déséquilibre laisse suspecter que les patients qui reçoivent la trientine pourraient présenter une atteinte plus sévère de la maladie. Par ailleurs, cette étude n'était pas conçue et n'avait pas la puissance nécessaire pour détecter une différence spécifiquement en deuxième intention de traitement.
- Cette étude inclut des patients dont le diagnostic de MW a été établi entre 1956 et 2010 (Appenzeller 2019). Notons que les pratiques et lignes directrices ont beaucoup évolué durant cette période.
- Les objectifs thérapeutiques spécifiques pour juger de l'efficacité n'ont pas été mentionnés et il n'y a aucun outil standardisé pour guider l'évaluation des atteintes neurologiques.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient majoritairement des femmes (60,6 %), 207 (51,1 %) présentaient des symptômes hépatiques uniquement, 92 (22,7 %) présentaient des symptômes neurologiques uniquement, 52 (12,8 %) présentaient à la fois des symptômes hépatiques et neurologiques, et 54 (13,3 %) étaient asymptomatiques. Au moment du diagnostic, 21 patients (5,2 %) présentaient une insuffisance hépatique avec une évolution de la maladie fulminante, environ 55 % des patients chez qui l'information était disponible présentaient des anneaux de Kayser–Fleischer, et environ 30 % une cirrhose. Par ailleurs, 64 patients (15,8 %) ont été diagnostiqués par dépistage familial.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec. Il n'y a pas de raison de croire que les soins pour la MW diffèrent grandement entre le Canada, l'Allemagne et l'Autriche.
- En ce qui a trait au traitement comparateur, le choix de la pénicillamine n'est pas le plus pertinent, puisqu'au Canada la trientine est homologuée seulement lorsque la pénicillamine est non tolérée. Par conséquent, c'est une comparaison de la trientine par rapport à un placebo avec les meilleurs soins de soutien en deuxième intention de traitement qui aurait été la plus adéquate. Notons que pour des raisons éthiques, une telle comparaison n'est pas envisageable considérant l'issue fatale de la maladie en l'absence de traitement.

Après un suivi de 6 à 48 mois, les résultats d'évolution des symptômes hépatiques et neurologiques suggèrent une absence de différence entre l'efficacité de la trientine et celle de la pénicillamine. En effet, chez les patients présentant une maladie hépatique symptomatique, 69 % de ceux ayant reçu la trientine comme traitement de deuxième intention, en raison d'une intolérance ou d'une réponse inadéquate au traitement de première intention, ont montré une amélioration hépatique sous l'effet de la trientine,

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

comparativement aux atteintes de la MW observées durant la période de traitement de première intention, alors que 51 % des patients présentant une maladie neurologique symptomatique au début de l'étude ont montré une amélioration de ces symptômes sous l'effet de la trientine lorsqu'elle était utilisée comme traitement de deuxième intention. Par ailleurs, aucune aggravation de l'état hépatique n'a été observée chez les patients qui ne présentaient initialement aucun symptôme hépatique. Également, aucune aggravation de l'état neurologique n'a été observée chez les patients qui ne présentaient initialement aucun symptôme neurologique.

Étude UNV-TRI-002 (Weiss 2018, Weiss 2019 et HAS)

Il s'agit d'une étude multicentrique, ouverte et non contrôlée qui a pour but d'évaluer de manière non comparative l'efficacité et le profil de tolérance de la trientine chez les patients intolérants à la pénicillamine. La première partie rétrospective a été réalisée sur 77 patients atteints de la MW présentant un score de Ferenci supérieur à 3. Ce score tient compte de la présence et de la sévérité de certains signes et symptômes de la MW. Un score plus élevé est associé à des probabilités plus élevées que la personne soit atteinte d'une MW. Les patients devaient avoir reçu du dichlorhydrate de trientine (Cufence[MC]), un sel de trientine différent de Waymade-Trientine[MC], pendant une période d'au moins six mois. Cinquante-et-un patients ayant terminé la première partie rétrospective ont poursuivi avec la deuxième partie prospective de l'étude, d'une durée de 12 mois. Les résultats de l'évolution des symptômes hépatiques et neurologiques ont été classés comme inchangés, revenus à la normale, améliorés, mais pas encore devenus normaux, détériorés ou asymptomatiques, sur la période évaluée. Après une durée médiane de traitement de 56,7 mois pour la partie rétrospective, plusieurs patients (49,4 %) semblaient présenter une amélioration ou une normalisation des symptômes hépatiques et certains (14,3 %) semblaient présenter une amélioration ou une normalisation des symptômes neurologiques. Par ailleurs, seulement 5,2 % et 2,6 % des patients semblaient présenter une aggravation des symptômes hépatiques et neurologiques, respectivement. Pour la deuxième partie prospective de l'étude, après un suivi additionnel de 12 mois, seuls 2 % des patients semblaient présenter une aggravation des symptômes hépatiques, tout comme pour les symptômes neurologiques. Notons qu'il n'est pas attendu que la différence de sel de trientine utilisé dans l'étude UNV-TRI-002 influence la portée de ces résultats.

Revue systématique

En appui aux données précédentes, la revue systématique d'Appenzeller-Herzog a été considérée. Les investigateurs de cette revue systématique, qui semble inclure la majorité des études pertinentes disponibles sur la MW, n'ont trouvé aucune différence d'efficacité entre la trientine et la pénicillamine. Cela appuie l'ensemble des données évaluées, qui, globalement, montrent l'utilité de la trientine dans le traitement des patients atteints de la MW comme thérapie de deuxième intention chez les patients intolérants à la pénicillamine.

Innocuité

En ce qui a trait à l'innocuité, la publication de Weiss (2013) montre un taux statistiquement plus important d'aggravation des symptômes neurologiques pour le traitement en première intention des patients qui présentaient initialement de tels symptômes, avec 4 patients (20 %) et 6 patients (5,3 %) respectivement pour la trientine et la pénicillamine. De façon plus générale, sur une période de suivi médian de plus de 13 ans, 28,8 % des patients ont cessé la pénicillamine en raison d'effets indésirables, comparativement à 7,1 % pour la trientine. Notons que ces résultats ne sont pas stratifiés selon l'intention de traitement. De plus, les résultats de l'étude de UNV-TRI-002 montrent que, lors de la dernière

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).

observation individuelle disponible, le traitement par la trientine se poursuivait chez 65 patients (84,4 %). Par ailleurs, les résultats de la revue systématique d'Appenzeller-Herzog semblent montrer un risque plus faible d'effets indésirables avec la trientine qu'avec la pénicillamine. Somme toute, le profil d'innocuité de la trientine semble favorable comparativement à celle de la pénicillamine.

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

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

Ils estiment que le nombre de patients traités actuellement pour la MW au Québec est bien en deçà de la prévalence globale attendue. Ainsi, il est plausible de croire qu'il y a au Québec des personnes qui sont atteintes de la MW et qui ne sont pas diagnostiquées. Notons que les patients asymptomatiques ou avec un phénotype plus léger sont probablement sous-diagnostiqués, ce qui pourrait expliquer cet écart.

Les principaux éléments mentionnés par les cliniciens par rapport à la prise en charge de la MW sont les suivants :

- Lorsqu'une MW est suspectée, le patient est dirigé vers un médecin spécialiste dans un centre tertiaire possédant l'expertise pour cette maladie, afin d'établir le diagnostic, de prescrire les traitements et d'assurer le suivi de la thérapie. Ainsi, advenant l'inscription de la trientine, il est attendu que les prescriptions du médicament seront faites par un très petit nombre de médecins expérimentés.
- La MW est le plus souvent diagnostiquée avant l'âge adulte et nécessite un traitement à vie; les patients traités peuvent envisager une espérance de vie similaire à celle de la population générale. Ainsi, les patients doivent prendre et tolérer leur traitement durant une période ininterrompue de 50 à 60 ans, voire plus. Par conséquent, les options de traitements doivent offrir un profil d'effets indésirables acceptable qui permet aussi une bonne adhésion au traitement à très long terme.
- Les atteintes neurologiques de la MW, contrairement à certaines atteintes hépatiques, semblent moins réversibles. Cela semble être davantage le cas lorsque les atteintes sont présentes depuis longtemps. Cependant, l'apparition ou l'aggravation des symptômes neurologiques associée à l'introduction d'un chélateur du cuivre serait le plus souvent transitoire. Notons que l'utilisation d'un chélateur du cuivre, peu importe lequel, serait associée à un risque d'apparition ou d'aggravation des atteintes neurologiques chez les patients atteints de la MW. Cette apparition ou aggravation des atteintes neurologiques ferait foi d'une accumulation de cuivre très importante et exigerait une optimisation rapide du traitement afin de réduire la surcharge en cuivre. Par ailleurs, advenant ce cas de figure, il est possible de réduire la dose de chélateur du cuivre de façon temporaire ou d'ajouter du zinc en combinaison avec le chélateur du cuivre afin d'atténuer les symptômes.
- Les cliniciens consultés sont d'avis que les conséquences d'une MW non adéquatement traitée pourraient être importantes. En effet, ils citent des cas de patients avec des atteintes neurologiques irréversibles qui altèrent grandement la qualité de vie. Par exemple, certains patients se retrouvent notamment institutionnalisés, avec des dystonies importantes, de l'hypersialorrhée, des 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).

psychiatriques, sont immobilisés au lit ou en perte d'autonomie, ce qui peut imposer un fardeau important pour le patient, leur famille et la société. Notons que, malgré la gravité des symptômes, il est possible que ces patients survivent très longtemps à leur maladie.

- Il n'y a aucune donnée étayant la combinaison d'un chélateur du cuivre avec un supplément de zinc. Néanmoins, les cliniciens consultés mentionnent envisager parfois cette combinaison dans certaines situations particulières, notamment chez un patient présentant une accumulation importante de cuivre malgré l'utilisation d'un chélateur du cuivre et chez un patient présentant une apparition ou une aggravation des atteintes neurologiques à l'introduction d'un chélateur du cuivre.

Les principaux éléments mentionnés par les cliniciens par rapport à la place potentielle de la trientine pour le traitement de la MW sont :

- L'utilisation de la pénicillamine est associée à plusieurs effets indésirables. Par ailleurs, certains effets indésirables sont très aigus et d'une intensité importante. Par conséquent, plus de visites et de tests sont prévus chez les patients qui reçoivent la pénicillamine, surtout durant les premières années de traitement. Notons que les intolérances à la pénicillamine surviennent le plus souvent dans la première année de traitement.
- La trientine serait un médicament relativement facile à tolérer, selon l'expérience du clinicien. En effet, les effets indésirables seraient davantage rapportés par des résultats anormaux de test de laboratoire que par des plaintes de patients. Ainsi, advenant l'inscription de la trientine sans restriction, ils jugent que certains médecins seraient tentés de prioriser son utilisation par rapport à la pénicillamine en raison d'un profil d'effets indésirables qui semble plus favorable.
- La trientine est utilisée au Québec pour le traitement de la MW depuis plusieurs années. En effet, les patients, avec leur médecin, se procuraient la trientine dans le cadre du PAS jusqu'à l'homologation de la trientine en 2020. Depuis sa commercialisation au Canada, et dans l'attente des recommandations de l'INESSS, la trientine serait actuellement fournie gratuitement aux patients par certains établissements de santé, à l'aide de budgets spéciaux. Notons que la situation actuelle présente un risque d'inégalité d'accès au traitement qui pourrait varier selon les régions du Québec, particulièrement les régions éloignées des centres hospitaliers universitaires.
- Notons qu'il ne semble y avoir aucune raison de prioriser la trientine par rapport à la pénicillamine par souci d'efficacité.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

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

<u>Contexte</u>

- La MW est une maladie génétique autosomique récessive rare, majoritairement diagnostiquée dans l'enfance. L'estimation de la prévalence globale de la MW est de 1 personne sur 30 000. La prévalence exacte pour le Québec n'est pas connue, mais la MW semble sous-diagnostiquée au Québec par rapport aux données épidémiologiques.
- En l'absence de traitement, la MW est mortelle. En effet, il ne peut y avoir que deux issues, soit la mort prématurée ou une greffe hépatique avec les complications qui en découle.
- Pour les patients atteints de la MW qui présentent des symptômes (hépatiques ou neurologiques), le standard de traitement est un chélateur du cuivre. La pénicillamine (Cuprimine[MC]), chélateur qui

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).

augmente l'élimination urinaire du cuivre, est inscrite sur les listes des médicaments au Québec. Ce traitement est approuvé au Canada pour le traitement de la MW depuis 1964. Notons qu'avec la disponibilité d'un traitement efficace depuis 1964, les données de cohorte historique sur l'évolution naturelle de la MW en l'absence de traitement sont rares.

- Un supplément de zinc peut être utilisé dans le traitement de la MW, mais son utilisation est généralement réservée au traitement des patients asymptomatiques, présymptomatiques ou qui ne présentent plus de symptômes actifs de la maladie, et parfois en combinaison de traitement avec un chélateur du cuivre dans certaines circonstances exceptionnelles.
- La trientine a été autorisée par le PAS pendant plusieurs années au Canada pour traiter la MW chez les patients intolérants à la pénicillamine. Depuis son homologation, celle-ci est remboursée par certains établissements de santé afin d'assurer la continuité des soins. Notons que le médicament novateur Syprine[MC] n'a jamais obtenu d'autorisation de commercialisation au Canada. Néanmoins, la trientine a été approuvée dans d'autres pays (États-Unis, Royaume-Uni) depuis 1985 pour le traitement de la MW.
- L'indication reconnue de la trientine par Santé Canada est « pour le traitement des patients atteints de la maladie de Wilson qui sont intolérants à la pénicillamine ».

Besoin de santé

- La pénicillamine, lorsqu'elle est bien utilisée, est très efficace. Malheureusement, environ 30 % des patients ne tolèrent pas le traitement à la pénicillamine en raison de la survenue d'effets indésirables graves.
- Selon les cliniciens consultés, l'adhésion au traitement par chélateur, pourtant essentiel à la survie des patients, présente des difficultés. Par conséquent, une alternative de traitement qui serait mieux toléré représenterait un bénéfice clinique important.

Bénéfices cliniques

- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur des études de faible qualité méthodologique (Weiss 2013, Weiss 2019, Appenzeller-Herzog).
- Il n'existe aucune étude à répartition aléatoire et contrôlée qui évalue l'efficacité et l'innocuité de la trientine.
- Les seules données comparatives disponibles sont celles de la publication de Weiss (2013), qui est une étude à devis rétrospectif comparant la trientine à la pénicillamine. Notons que la pénicillamine n'est pas le comparateur le plus pertinent considérant l'indication reconnue par Santé Canada. Par ailleurs, il ne serait pas éthique de comparer la trientine à un placebo, qui serait le comparateur le plus pertinent en l'absence d'alternative, considérant l'issue fatale de la maladie en l'absence de traitement.
- Les résultats des études semblent montrer un maintien de l'efficacité à la suite du passage de la pénicillamine vers la trientine.
- L'étude de Weiss (2013) semble montrer un signal d'apparition ou d'aggravation des atteintes neurologiques sous l'effet de la trientine, comparativement à la pénicillamine. Notons toutefois que cette augmentation est statistiquement significative uniquement en première intention de traitement, ce qui est exclu de l'indication reconnue. Par ailleurs, selon les cliniciens, l'apparition ou l'aggravation des atteintes neurologiques à la suite de l'introduction d'un chélateur du cuivre serait généralement transitoire et réversible, comparativement aux atteintes neurologiques de longue date, qui sont plus souvent irréversibles.

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 de Weiss (2013) et la revue systématique d'Appenzeller-Herzog semblent montrer un profil d'innocuité plus favorable pour la trientine comparativement à la pénicillamine, ce qui a été confirmé par les cliniciens consultés. Notons également que l'utilisation à l'international et dans le cadre du PAS depuis plusieurs années ne semble pas avoir révélé de signal d'innocuité majeur lié à l'utilisation de la trientine.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de Waymade-Trientine[MC] est reconnue pour le traitement de la maladie de Wilson (MW) chez les patients intolérants à la pénicillamine.

Motifs de la position majoritaire

- Une étude de faible qualité méthodologique ne semble pas montrer de différence d'efficacité entre la trientine et la pénicillamine.
- La trientine est utilisée par les cliniciens depuis plusieurs années au Canada pour le traitement de la MW. Le recul qu'offre l'expérience clinique contrebalance, en partie du moins, la faible robustesse des données cliniques.
- Les membres sont sensibles au fait que l'évaluation de la trientine repose sur des données de tierces parties et sur l'expérience de sa commercialisation ailleurs dans le monde.
- Globalement, la trientine est bien tolérée et semble présenter un profil d'innocuité favorable comparativement à la pénicillamine.
- La population ciblée est une population vulnérable sur laquelle peu d'études cliniques robustes sont effectuées. La trientine est indiquée exclusivement pour les personnes atteintes de la MW intolérantes à la pénicillamine. L'ampleur du besoin de santé est importante chez ces patients, d'autant plus qu'il n'existe actuellement pas d'autre alternative de traitement. En ce sens, l'inscription de la trientine permettrait de combler ce besoin.

Motifs de la position minoritaire

- Les données proviennent d'une étude de faible qualité méthodologique. L'incertitude sur les résultats ne permet pas de démontrer l'efficacité de la trientine sur la MW. Le contexte d'évaluation sur des données de tierces parties et de l'expérience de commercialisation, et le recul qu'offre l'expérience clinique ne contrebalancent pas la faible robustesse des données cliniques.
- La trientine semble associée à un risque d'aggravation des symptômes neurologiques chez les patients qui présentent déjà ces symptômes.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti d'une capsule de 250 mg de Waymade-Trientine[MC] est de [redacted] $. Son coût d'acquisition mensuel, selon une posologie quotidienne comprise entre 750 et 2 000 mg, varie entre [redacted] et [redacted] $, respectivement. En considérant que la dose moyenne quotidienne selon les experts consultés est de 1 000 mg, son coût mensuel s'élève à [redacted] $.

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

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du zinc suivi de Waymade-Trientine[MC] comparativement au zinc suivi d'aucun traitement, pour le traitement de la MW chez les personnes intolérantes à la pénicillamine. Cette analyse se concentre sur les atteintes hépatiques de la MW, qui se traduisent par cinq états de santé distincts, soit : 1) la stabilité de la maladie ; 2) l'aggravation des symptômes hépatiques ; 3) la maladie du foie au stade avancée : 4) l'état postgreffe de foie ; ainsi que 5) le décès. À partir des données d'efficacité de Weiss (2013) pour le zinc suivi de la trientine et de celles de Weiss (2011) pour le zinc n'étant suivi d'aucun traitement, le fabricant intègre dans son modèle pharmacoéconomique les probabilités de transition des patients et patientes entre ces différents états de santé.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse n'est pas adéquate. En effet, plusieurs limites importantes ont été relevées dont les principales sont présentées ci-dessous.

- Séquence de traitement : Selon la documentation scientifique et les experts consultés par l'INESSS, le zinc et la trientine ne seraient pas utilisés pour la même population. En effet, un supplément de zinc peut être employé dans le traitement de la MW, mais son utilisation est généralement réservée au traitement des personnes asymptomatiques**,** tandis que la trientine est choisie majoritairement chez des patients symptomatiques et intolérants à la pénicillamine. Chez ces derniers, il s'agit d'ailleurs de la seule option de traitement. Ainsi, la séquence de traitements modélisée par le fabricant, soit l'emploi de la trientine à la suite d'un traitement au zinc, n'est pas adéquate ; elle devrait plutôt être comparée à l'absence de traitement chez ces patients et patientes. Toutefois, considérant que les personnes atteintes de la MW et intolérantes à la pénicillamine sont traitées avec de la trientine depuis plusieurs décennies, aucune donnée de cohorte historique réalisée chez de telles personnes n'est disponible pour documenter l'histoire naturelle de la maladie en l'absence de traitement.
- Intrants cliniques : L'INESSS émet d'importantes réserves quant à la robustesse des données cliniques retenues dans le modèle, ces dernières reposant notamment sur des données rétrospectives de faible qualité méthodologique et qui comportent des risques de biais importants.
- Structure du modèle : La représentation de la maladie dans le modèle est incomplète puisque les conséquences à long terme des atteintes neurologiques n'y sont pas intégrées, seulement les symptômes hépatiques de la MW sont modélisés, ce qui représente une limite.

En somme, l'INESSS n'est pas en mesure de retenir le modèle du fabricant et ne peut évaluer l'efficience de la trientine, puisqu'il lui est impossible de déterminer si son coût de traitement est justifié par les bénéfices de santé incrémentaux observés en pratique clinique chez les patients intolérants à la pénicillamine.

Notons à titre informatif qu'avant l'octroi d'un avis de conformité pour la trientine par Santé Canada, les patients avaient accès à une formulation de ce produit par le biais du PAS, celle-ci étant remboursée par les établissements de santé. Selon l'INESSS, cette formulation pourrait représenter un comparateur à considérer puisque Waymade-Trientine[MC] viendrait dans les faits la remplacer en pratique clinique. Pour cette raison, et à titre indicatif seulement, une analyse de minimisation des coûts est réalisée afin de mettre en parallèle les données économiques de Waymade-Trientine[MC] comparativement à la formulation de la trientine qui était disponible jusqu'à récemment par l'intermédiaire du PAS et remboursée chez certains patients.

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

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Waymade-Trientine[MC] à la trientine disponible jusqu'à récemment dans le cadre du PAS et remboursée pour le traitement de la maladie de Wilson chez les patients intolérants à la pénicillamine (INESSS)

Médicament	Waymade-Trientine[MC]	Trientine[a]
SCÉNARIO DE BASE		
Coût moyen mensuel	2 491 $[b]	[redacted] $

PAS : Programme d'accès spécial de Santé Canada.

a Le prix de vente de la formulation de la trientine autorisée par le Programme d'accès spécial de Santé Canada est de [redacted] $ par capsule. Ce prix correspond à celui payé en 2021 par le [redacted].

b Les estimations incluent les coûts d'acquisition en médicaments, ainsi que ceux des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Il en ressort que, mensuellement, le traitement d'un patient par Waymade-Trientine[MC] plutôt qu'avec la formulation de la trientine précédemment remboursée constitue une option [redacted] ([redacted] $). Toutefois, il est important de noter que les patients n'ont plus accès actuellement à cette précédente formulation de trientine depuis l'octroi d'un avis de conformité par Santé Canada. De plus, l'INESSS n'a jamais procédé à l'évaluation de cette formulation, il ne peut donc évaluer son efficience au prix présenté dans l'analyse de minimisation des coûts.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Il y a actuellement un risque d'inégalité d'accès à la trientine qui pourrait varier entre les régions du Québec selon les décisions locales, particulièrement pour les régions éloignées des centres hospitaliers universitaires. Le mécanisme de remboursement sur des budgets spéciaux des établissements ne permet pas d'assurer la continuité ni l'universalité des soins. De plus, ce mode de distribution nécessite que les patients se procurent leur médicament directement à l'établissement de santé qui accepte de la rembourser. Il est possible qu'ils doivent également se rendre dans une pharmacie communautaire pour se procurer le reste de leurs médicaments, le cas échéant. Par ailleurs, il y a un risque de mésentente sur l'établissement qui doit payer le traitement, soit l'établissement le plus près du domicile du patient, celui référent pour la consultation ou celui dans lequel le diagnostic a été posé et le traitement instauré.

Certains patients atteints de la MW vont nécessiter une greffe hépatique urgente pour leur survie. Il est à noter que cette procédure est associée à un risque chirurgical important, nécessite la prise à vie d'immunosuppresseurs et est tributaire de la disponibilité des organes qui sont rares.

Notons également que selon la monographie (Waymade), le médicament doit être conservé au réfrigérateur, ce qui implique la logistique associée au maintien d'une chaîne de froid.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription sur les listes de Waymade-Trientine[MC] pour le traitement de la MW chez les personnes intolérantes à la pénicillamine. 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	**Valeurs** (valeurs alternatives)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Population québécoise (sur 3 ans)	8 525 686, 8 575 008 et 8 623 431	s. o.
Prévalence de la maladie de Wilson	0,0033 %	s. o.
Nombre de personnes atteintes de la maladie de Wilson et recevant de la pénicillamine (sur 3 ans)	s. o.	26, 27 et 27 (19, 19, 19 et 34, 35, 35)
Proportion de patients intolérant à la pénicillamine	[redacted] %	30 % (50 %)
Proportion de patients symptomatiques	[redacted] %	s. o.
Proportions de patients âgés de < 65 ans ≥ 65 ans	 [redacted] % [redacted] %	s. o.
Taux de couverture du régime public d'assurance-médicaments < 65 ans ≥ 65 ans	 [redacted] % [redacted] %	s. o.
Nombre annuel de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	8, 8 et 8
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de Waymade-Trientine[MC](sur 3 ans)	[redacted] %	100 %
Provenance de ses parts de marché	Aucun traitement	Aucun traitement et trientine[a,b]
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Dose moyenne quotidienne de trientine	[redacted] mg	1 000 mg
Coût moyen annuel de traitement par patient avec Waymade-Trientine[MCC] Trientine[a]	 [redacted] $ s. o.	 29 903 $ [redacted] $

s. o. : Sans objet.

a Elle correspond à la formulation de trientine qui était autorisée par le Programme d'accès spécial de Santé Canada jusqu'à tout récemment et remboursé par les établissements de santé.

b Considérant les difficultés d'accès à la trientine, une hausse de patients est estimée advenant le remboursement de Waymade-Trientine[MC]. De plus, il assume que tous les patients qui recevaient auparavant la trientine en établissements de santé le recevront dorénavant par leurs assurances privées ou la RAMQ.

c Ces coûts incluent ceux d'acquisition du médicament, ceux des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon le fabricant, le traitement de [redacted] patients engendrait une incidence budgétaire sur trois ans de [redacted] $ pour la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet de représenter adéquatement l'impact budgétaire anticipé à la lumière des hypothèses formulées à l'égard du nombre de patients admissibles au traitement et des parts de marché attendues de la trientine. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées. En effet, bien que la structure du modèle soit adéquate, l'INESSS juge plus juste de s'appuyer sur des données médico-administratives auxquelles il a accès et a réalisé son propre modèle d'analyse à partir de celles-ci. Ainsi, il utilise les données portant plus précisément sur l'utilisation de la pénicillamine, qui constitue l'option de première ligne, afin d'estimer le

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

nombre de patients atteints de la MW. Sachant que ce médicament est inscrit à la section régulière des listes des médicaments et qu'il est indiqué notamment pour l'intoxication au plomb, la cystinurie et la polyarthrite rhumatoïde, les patients ayant reçu de tels diagnostics ont été exclus afin de circonscrire la population admissible à la trientine. Bien que cette approche comporte quelques limites, elle a été jugée somme toute adéquate. Enfin, à cette estimation, l'Institut émet l'hypothèse, selon l'avis d'experts consultés, qu'une fraction de ces personnes seraient intolérantes à la pénicillamine. Considérant la possibilité d'un besoin rehaussé, une autre valeur est retenue en analyse de sensibilité.

Impacts budgétaires de l'inscription de Waymade-Trientine[MC] sur les listes de médicaments pour le traitement de la maladie de Wilson chez les patients intolérants à la pénicillamine (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a,b]	233 626 $	233 626 $	233 626 $	700 877 $
Nombre de personnes	8	8	8	8[c]
IMPACT NET				
RAMQ[d]	239 220 $	239 220 $	239 220 $	717 661 $
Établissements[b,e]	-388 010 $	-388 010 $	-388 010 $	-1 164 029 $[f]
Total	-148 790 $	-148 790 $	-148 790 $	-446 370 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[g]		-625 784 $
		Scénario supérieur[h]		390 904 $

PAS : Programme d'accès spécial de Santé Canada.

a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ. Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais de leur franchise et coassurance, tout comme les établissements de santé, si l'usage du médicament est requis lors d'une hospitalisation.

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

c Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur trois ans.

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

e Les estimations sont réalisées en tenant compte du remboursement par les établissements de santé des demandes de trientine autorisées par le PAS chez [redacted] patients annuellement. Il est important de noter que, advenant le remboursement de Waymade-Trientine[MC], ces patients ne la recevront plusvia les établissements de santé, mais plutôt via leurs assurances privées oula RAMQ, résultant indirectement en des économies sur le budget des établissements.Également, considérant la difficulté d'accès de la trientine, une hausse de patients est considéréeadvenant le remboursement.

f Les économies sont réalisées en tenant compte du remplacement complet de la trientine accessible via le PASpar Waymade-Trientine[MC], lequel sera accessible en milieu communautaire plutôt qu'en établissement de santé.

g Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction de 30 % du nombre de patients atteints de la MW et traités par la pénicillamine (19, 19 et 19 sur 3 ans).

h Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 30 % du nombre de patients atteints de la MW et traités par la pénicillamine (34, 35 et 35 sur 3 ans) et d'une augmentation de 20 % de la proportion de patients intolérants à la pénicillamine (50 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 717 661 $ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de Waymade-Trientine[MC]. Ces estimations s'appuient sur l'hypothèse selon laquelle huit patients seraient traités. Par ailleurs, des économies de l'ordre de 1,16 M$ sont anticipés sur le budget des établissements de santé dans les trois premières années si l'on considère les frais encourus par ces derniers avec la formulation de la trientine autorisée jusqu'à très récemment par le PAS de Santé Canada. Globalement, l'impact budgétaire net sur le système de santé serait des économies d'environ 446 370 $ 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).

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

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

Valeur thérapeutique

- La MW est une maladie génétique autosomique récessive rare qui est souvent diagnostiquée en bas âge. Elle est mortelle sans traitement.
- Environ 30 % des patients ne tolèrent pas le traitement à la pénicillamine en raison de la survenue d'effets indésirables graves. Il a y un besoin de santé important pour cette population restreinte, puisqu'aucune alternative de traitement n'est disponible.
- L'indication de la trientine reconnue par Santé Canada est « pour le traitement des patients atteints de la maladie de Wilson qui sont intolérants à la pénicillamine ».
- La trientine est utilisée depuis plusieurs années au Canada pour traiter la MW chez les patients intolérants à la pénicillamine, par le biais du PAS.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur des études de faible qualité méthodologique.
- Les résultats des études semblent montrer un maintien de l'efficacité à la suite du passage de la pénicillamine vers la trientine.
- Bien que l'apparition ou l'aggravation des atteintes neurologiques semble plus fréquente avec la trientine qu'avec la pénicillamine, le profil d'innocuité semble globalement plus favorable pour la trientine par rapport à la pénicillamine selon les résultats des études, ce qui est corroboré par les cliniciens consultés.

Effets sur la santé de la population

- L'accès à la trientine est actuellement très difficile au Québec. Il y a un risque d'inégalité d'accès au diagnostic et au traitement qui pourrait varier entre les régions du Québec selon les décisions locales, particulièrement pour les régions éloignées des centres hospitaliers universitaires. Le mécanisme de remboursement sur des budgets spéciaux des établissements ne permet pas d'assurer la continuité ni l'universalité des soins.
- En l'absence de traitement efficace, certains patients vont développer des atteintes neurologiques et hépatiques de la MW. Les atteintes neurologiques peuvent s'avérer irréversibles et altérer grandement la qualité de vie des patients et leurs proches. Des atteintes hépatiques graves peuvent nécessiter une greffe hépatique urgente pour leur survie.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le prix de vente garanti d'une capsule de 250 mg de Waymade-Trientine[MC] est de [redacted] $. Son coût d'acquisition mensuel, à raison d'une dose moyenne quotidienne de 1 000 mg, est de [redacted] $.
- Considérant les limites structurelles du modèle soumis par le fabricant, de la séquence des traitement considérés qui ne reflète pas la pratique au Québec et l'absence de données de cohorte historique comparant la trientine à l'absence de traitement, l'INESSS ne peut retenir le modèle et ne peut ainsi évaluer l'efficience de la trientine.
- En considérant que la trientine était autorisée par le PAS de Santé Canada jusqu'à tout récemment, l'INESSS a réalisé une analyse de minimisation des coûts, à titre informatif, pour mettre en parallèle les données économiques de Waymade-Trientine[MC] comparativement à la formulation de 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).

trientine disponible en PAS. Mensuellement, le traitement d'un patient avec Waymade-Trientine[MC]plutôt qu'avec la formulation de la trientine autoriséepar le PAS constitue une option [redacted] ([redacted] $).

Fardeau budgétaire

- Des coûts d'environ 720 000 $ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de Waymade-Trientine[MC]. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle huit patients seraient traités. Cependant, lorsque l'on considère que les établissements de santé déboursaient déjà des coûts pour la trientine, l'impact budgétaire net sur le système de santé serait plutôt des économies d'environ 450 000 $ sur trois ans.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimementd'avis d'inscrire Waymade-Trientine[MC]sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie de Wilson (MW) chez les patients intolérants à la pénicillamine.

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

Motifs de la position unanime

- Environ 30 % des patients ne tolèrent pas le traitement à la pénicillamine en raison de la survenue d'effets indésirables graves. En l'absence de traitement, la MW est mortelle. Il y a un besoin de santé important pour cette population restreinte, puisqu'aucune alternative de traitement n'est disponible.
- Les données appréciées et les différentes perspectives et analyses évaluées montrent l'utilité de la trientine pour le traitement des patients atteints de la MW intolérants à la pénicillamine.
- Les membres sont sensibles au fait que l'inscription de la trientine pourrait contribuer à réduire les risques d'inégalité d'accès au traitement.
- Bien que les membres remarquent qu'au prix soumis, le coût de traitement mensuel de Waymade-Trientine[MC] est [redacted] à celui de la trientine antérieurement remboursée par les établissements de santé, les limites évoquées de l'analyse pharmacoéconomique ne leur permettent pas de juger de l'efficience de Waymade-Trientine[MC].
- L'inscription de Waymade-Trientine[MC] engendrerait des coûts pour la RAMQ. Les membres remarquent toutefois que les frais actuellement assumés par les établissements de santé pour le remboursement de la trientine autorisée par le Programme d'accès spécial de Santé Canada [redacted] ces coûts supplémentaires.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Waymade-Trientine[MC] constituerait une décision responsable, juste et équitable si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

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).

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Il convient de préciser que Mar-Trientine[MC] fait aussi l'objet d'une recommandation au ministre pour la même indication de paiement au sein du présent avis.
- À titre informatif, selon des informations publiées dans la documentation scientifique, le coût en 2013 de la trientine autorisée par le PAS de Santé Canada s'élevait à environ 963 $ mensuellement, ce qui représente un coût annuel de 11 556 $ par patient (Roberts 2015).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Appenzeller-Herzog C, Mathes T, Heeres MLS, et coll.** Comparative effectiveness of common therapies for Wilson disease: A systematic review and meta-analysis of controlled studies. Liver Int. 2019;39(11):2136-52
- **Czlonkowska A, Litwin T, Dusek P, et coll.** Wilson disease. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):21.
- **Ferenci P.** Wilson's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3(8):726-33.
- **Haute Autorité de Santé (HAS).** Commission de la Transparence, Avis 4 mars 2020, trientine dichlorhydrate, CUFENCE 200 mg, gélule, Première évaluation. [En ligne] https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18086_CUFENCE_PIC_INS_Avisdef_CT18086.pdf.
- **Poujois A, Chaine P et Woimant F**. La maladie de Wilson en 2018. Prat. Neurol. - FMC 2018;**9**(3):173-85.
- **Roberts EA.** Update on the Diagnosis and Management of Wilson Disease. Curr Gastroenterol Rep 2018;20(12):56.
- **Roberts EA, Herder M, Hollis A**. Fair pricing of "old" orphan drugs: Considerations for Canada's orphan drug policy. CMAJ. 2015 Apr 7;187(6):422-25.
- **Schilsky ML.** (février 2021). Wilson disease: Epidemiology and pathogenesis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [En ligne. Page consultée le 31 août 2021.]https://www.uptodate.com.
- **Schilsky ML.** (mai 2021). Wilson disease: Clinical manifestations, diagnosis, and natural history. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [En ligne. Page consultée le 31 août 2021.] https://www.uptodate.com.
- **Schilsky ML.** (octobre 2020). Wilson disease: Treatment and prognosis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [En ligne. Page consultée le 1 septembre 2021.] https://www.uptodate.com.
- **Waymade PLC (Waymade).** Monographie de produit WAYMADE-TRIENTINE[MC]. Basildon, Essex, United Kingdom; avril 2021.
- **Weiss KH, Manolaki N, Zuin MG, et coll**. Long term outcomes of treatment with Trientine in Wilson disease: Final results from a multicentre study in patients withdrawn from d-Penicillamine therapy. J Hepatol. 2018;68:S106-07.
- **Weiss KH, Pfeiffenberger J, Mohr I, et coll.** Safety and efficacy of Trientine treatment in Wilson disease in patients withdrawn from d-Penicillamine: Final results from a prospective study. J Hepatol. 2019;70:e383-e624.
- **Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, et coll.** Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(8):1028-35 e1021-1022.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
Abbott	TwoCal HN	formule nutritive – polymériques avec résidus	Liq.	1 L	Maintien de l'inscription	Liste des médicaments-RGAM Médicament d'exception
Ajinomoto	KetoVie peptide 4:1	formule nutritive – cétogène (semi-élémentaire)	Liq.	250 ml	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments- RGAM Médicament d'exception
Apotex	Bambevi	bevacizumab	Sol. Perf. I.V.	25 mg/ml (4 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments-Établissements Médicament d'exception
Apotex	Bambevi	bevacizumab	Sol. Perf. I.V.	25 mg/ml (16 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments-Établissements Médicament d'exception
BGP Pharma	Abevmy	bevacizumab	Sol. Perf. I.V.	25 mg/ml (4 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments-Établissements Médicament d'exception
BGP Pharma	Abevmy	bevacizumab	Sol. Perf. I.V.	25 mg/ml (16 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments-Établissements Médicament d'exception
Marcan	Mar-Trientine	trientine (chlorhydrate de)	Caps.	250 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Novartis	Leqvio	inclisiran	Sol. Inj. S.C.	189 mg/ml (1,5 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Hypercholestérolémie familiale hétérozygote
Novartis	Leqvio	inclisiran	Sol. Inj. S.C.	189 mg/ml (1,5 ml)	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse
Paladin	Envarsus PA	tacrolimus	Co. L.A.	0,75 mg	Transfert à la section régulière	Listes des médicaments
Paladin	Envarsus PA	tacrolimus	Co. L.A.	1 mg	Transfert à la section régulière	Listes des médicaments
Paladin	Envarsus PA	tacrolimus	Co. L.A.	4 mg	Transfert à la section régulière	Listes des médicaments

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
Pfizer	Trazimera	trastuzumab	Pd. Perf. I.V.	150 mg	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments-Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Inscription de Perjeta sur la Liste des médicaments - Établissements Ajouter une indication reconnue à Trazimera
Pfizer	Trazimera	trastuzumab	Pd. Perf. I.V.	440 mg	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments-Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Inscription de Perjeta sur la Liste des médicaments - Établissements Ajouter une indication reconnue à Trazimera
Roche	Perjeta	pertuzumab	Sol. Perf. I.V.	30 mg/ml (14 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments-Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Ultragenyx	Dojolvi	triheptanoïne	Liq.	100%	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
Waymade	Waymade-Trientine	trientine (chlorhydrate de)	Caps.	250 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
En lien avec Perjeta						
Roche	Perjeta	pertuzumab	Sol. Perf. I.V.	30 mg/ml (14 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments-Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue
Roche	Kadcyla	trastuzumab emtansine	Pd. Perf. I.V.	100 mg	Modification d'une indication reconnue - Avec conditions	Liste des médicaments-Établissements Médicament d'exception

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
Roche	Kadcyla	trastuzumab emtansine	Pd. Perf. I.V.	160 mg	Modification d'une indication reconnue - Avec conditions	Liste des médicaments-Établissements Médicament d'exception
En lien avec Leqvio						
Amgen	Repatha	évolocumab	Sol. Inj. S.C. (stylo)	140 mg/ml (1 ml)	Modification d'une indication reconnue - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
Amgen	Repatha	évolocumab	Sol. Inj. S.C. (mini-doseur)	120 mg/ml (3,5 ml)	Modification d'une indication reconnue - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
SanofiAven	Praluent (stylo)	alirocumab	Sol. Inj. S.C.	75 mg/ml	Modification d'une indication reconnue - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
SanofiAven	Praluent (stylo)	alirocumab	Sol. Inj. S.C.	150 mg/ml	Modification d'une indication reconnue - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception

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