

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.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 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 un parent du premier degré;
 - la présence de xanthomes tendineux;
 - un C-LDL de base \geq 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 \geq 4,0 mmol/l chez un parent du premier degré âgé de moins de 18 ans, \geq 4,5 mmol/l chez un parent au premier degré âgé de 18 à 39 ans ou \geq 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 \geq 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

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

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 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 certaines 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

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

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 événements cardiovasculaires chez les personnes atteintes 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.

Données chez les personnes atteintes d'HFHe

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 équilibrées 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 préspecifié 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 eu d'abandon dans le groupe placebo. Globalement, l'innocuité de l'inclisiran est jugée acceptable.

Données chez les personnes atteintes d'une hypercholestérolémie avec une MCVA

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 équilibrées 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 influencer 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 influencer 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.

Personnes atteintes d'HFHe

- 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 apparaît 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	■ \$ par seringue	■ \$	■ \$
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 ■ à ■ \$ par rapport à l'évolocumab et de ■ \$ 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'amointrissement 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 la PCSK9	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)	■, ■ et ■ ^b	1 617, 1 990 et 2 374
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'inclisiran (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	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	■ % ■ %	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	■ et ■ \$ ^g	■ et ■ \$ ^g
Évolocumab	■ ou ■ \$	7 086 ou 7 120 \$
Alirocumab	■ \$	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.

- 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.
- Ce nombre s'appuie sur l'hypothèse selon laquelle la prévalence de l'HFHe est de ■ % et le taux de diagnostic varie de ■ % à ■ %, selon l'année. Il est également estimé que ■ % de ces patients reçoivent un traitement hypolipémiant optimisé, que ■ % d'entre eux n'ont pas atteints la cible de C-LDL et que le taux de couverture par le RPAM avoisine ■ %.
- Constitué d'une statine et de l'ézétimibe.
- 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.
- 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.
- 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.
- Il s'agit du coût pour la première année et les années subséquentes, respectivement.

Selon le fabricant, le traitement de ■ patients engendrait une incidence de ■ \$ 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 identifié et 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 bénéfiques 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 débiteront 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'efficacité 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 efficacité. Par ailleurs, notons qu'il n'a pas pu conclure à l'efficacité 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), **confirmé et défini** 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 $\geq 8,5$ 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 $\geq 4,0$ mmol / l chez un parent du premier degré âgé moins de 18 ans, $\geq 4,5$ mmol / l chez un parent au premier degré âgé de 18 à 39 ans ou $\geq 5,0$ 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 $\geq 40\%$ 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 heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *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).