AVIS AU MINISTRE

DE

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

AVIS TRANSMIS AU MINISTRE EN JUIN 2021

Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
28 juin 2021

Québec

Avis transmis au ministre le 28 juin 2021

TABLE DES MATIÈRES

EVRYSDI[MC] 4
AMYOTROPHIE SPINALE 5Q *4*

SPINRAZA[MC] (NUSINERSEN) 32

INQOVI[MC] 36
SYNDROME MYÉLODYSPLASIQUE ET LEUCÉMIE MYÉLOMONOCYTAIRE CHRONIQUE *36*

OPDIVO[MC] ET YERVOY[MC] 49
MÉSOTHÉLIOME PLEURAL MALIN *49*

TECARTUS[MC] 67
LYMPHOME À CELLULES DU MANTEAU *67*

TRUXIMA[MC] 94
GRANULOMATOSE AVEC POLYANGÉITE ET POLYANGÉITE MICROSCOPIQUE GRAVES *94*

VELTASSA[MC] 116
HYPERKALIÉMIE *116*

VYZULTA[MC] 126
GLAUCOME À ANGLE OUVERT OU HYPERTENSION OCULAIRE *126*

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 28 juin 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 retraité du réseau de la santé et des services sociaux

Mme Patricia Lefebvre, pharmacienne, directrice de la qualité, de la sécurité des patients et de la performance, Centre universitaire de santé McGill

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

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

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

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

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

Présidente

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

Vice-président

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement 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

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

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

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

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

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

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

Membres citoyens

Mme Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Spécialité des autres experts consultés : chirurgie, hématologie oncologique, médecine interne, néphrologie, neurologie, pharmacie, pneumologie, radio-oncologie et rhumatologie.

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).

EVRYSDI[MC]

Amyotrophie spinale 5q

Avis transmis au ministre en juin 2021

Marque de commerce : Evrysdi
Dénomination commune : Risdiplam
Fabricant : Roche
Forme : Poudre orale
Teneur : 60 mg (0,75 mg/ml après reconstitution)

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 Evrysdi[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement des personnes atteintes d'amyotrophie spinale 5q (AS) qui présentent deux, trois ou quatre copies du gène survie du motoneurone 2 (SMN2), selon certaines conditions.

L'INESSS reconnaît le caractère prometteur du risdiplam pour le traitement des personnes atteintes d'AS symptomatique qui présentent deux, trois ou quatre copies du gène SMN2. Cependant, l'efficacité et l'innocuité à long terme de cette thérapie demeurent incertaines, de même que son efficience. L'INESSS estime néanmoins que son remboursement pourrait constituer une option juste et raisonnable dans la mesure où les conditions suivantes seront respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Réalisation d'un suivi clinique;
- Atténuation du fardeau économique.

Suivi clinique

Comme cela est souvent le cas avec les maladies rares, la reconnaissance de la valeur thérapeutique du risdiplam pour le traitement des enfants atteints d'AS repose sur des données limitées. Compte tenu des lacunes existantes en matière de preuves d'efficacité et d'innocuité à long terme, le fabricant, afin de mitiger le risque, devrait soutenir financièrement une large collecte de données (données de vie réelle, *real world data*) permettant de démontrer l'efficacité et l'innocuité du médicament à long terme chez tous les enfants traités. Ainsi, l'INESSS procédera à une réévaluation du médicament, dans au plus trois ans, à la lumière des données disponibles.

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement de l'amyotrophie spinale 5q confirmée par un test génétique montrant une mutation ou une délétion biallélique du gène *SMN1*.

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

À l'instauration du traitement, la personne doit :

- être âgé de 2 mois ou plus;
  et
- présenter deux, trois ou quatre copies du gène *SMN2*;
  et
- présenter des symptômes de la maladie;
  et
- ne pas dépendre d'une ventilation permanente. La ventilation permanente est définie par le recours à une assistance respiratoire (invasive ou non invasive) de 16 heures ou plus par jour, pendant plus de 21 jours consécutifs, sauf si elle est liée à un épisode aigu réversible.

Les autorisations sont données pour une dose maximale de 5 mg par jour. La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

Dans le cas d'une personne traitée par le nusinersen, ce dernier doit être cessé pour que celle-ci soit admissible au traitement par le risdiplam. Les personnes ayant reçu du risdiplam ne peuvent pas recevoir de nusinersen par la suite.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer l'absence de détérioration significative des fonctions neuromotrices, soit :

- l'absence de ventilation permanente;
  et
- l'absence d'une alimentation exclusivement par voie nasogastrique ou par gastrostomie;
  et
- une stabilisation ou une amélioration de la condition médicale.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le risdiplam est un modificateur sélectif d'épissage du préARNm du gène *SMN2* conçu pour moduler une voie d'épissage du gène *SMN2* et augmenter ainsi le taux de protéines SMN fonctionnelles. Il cible directement le déficit moléculaire sous-jacent caractéristique de l'AS en augmentant la production de protéines SMN fonctionnelles, par l'inclusion de l'exon 7 dans l'ARNm du gène *SMN2*. Ces protéines jouent un rôle important pour le bon fonctionnement du système neuromusculaire. Le risdiplam est disponible sous forme de poudre qui doit être reconstituée en solution buvable puis administrée une fois par jour. Il est indiqué « pour le traitement de l'amyotrophie spinale chez les patients de 2 mois et plus ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation d'Evrysdi[MC] par l'INESSS pour cette indication, laquelle a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada. L'INESSS n'évalue le médicament que pour 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).

patients symptomatiques, puisque les données portant sur la population présymptomatique ne sont pas disponibles pour le moment.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Physiopathologie et présentation clinique

L'AS est une maladie neuromusculaire à transmission autosomique récessive, causée par une délétion ou une mutation du gène *SMN1* codant pour SMN, la protéine de survie des motoneurones qui est située sur le chromosome 5q13. Bien que les mécanismes moléculaires exacts ne soient pas encore élucidés, de trop faibles niveaux de protéine SMN sont associés à la dégénérescence des motoneurones inférieurs du tronc cérébral et de la moelle épinière, ce qui mène à une atrophie des muscles squelettiques, à une paralysie symétrique des membres, ainsi qu'à une atteinte de la déglutition et de la respiration dans les cas les plus sévères.

Les enfants qui ont une seule copie du gène *SMN2* sont rares, généralement très sévèrement atteints et décèdent rapidement. Ceux présentant deux copies, et certains présentant trois copies, développent des symptômes souvent dans les six premiers mois de vie. La maladie se manifeste par une faiblesse musculaire qui débute à la racine des membres et s'étend aux extrémités. Par exemple, les nourrissons ne parviennent pas à tenir leur tête et ont des difficultés à rouler sur eux-mêmes. D'autres signes peuvent être associés : troubles de la succion et de la déglutition et cris du nourrisson plus faibles. Certains enfants souffrent également d'insuffisance respiratoire, de contractures ou d'une scoliose. La position assise est impossible à réaliser par les patients seuls, et l'hypotonie fait que la marche ne sera jamais acquise. Le pronostic de cette maladie est sombre. En effet, le décès du patient survient généralement au cours des deux premières années de vie par insuffisance respiratoire si aucune assistance à cet égard ne lui est fournie. Les hospitalisations fréquentes et prolongées ainsi que le recours aux aides nutritionnelle et respiratoire prolongent l'espérance de vie, mais les interventions chirurgicales requises pour fournir celles-ci aux patients sont traumatisantes. La majorité des enfants avec trois copies deviennent symptomatiques entre 6 et 18 mois de vie. Ils s'assoient difficilement sans aide et perdent peu à peu cette habileté en raison de l'aspect dégénératif de l'AS. Ils sont incapables de se tenir debout ou de marcher seuls et leur espérance de vie est très variable. La plupart vivent jusqu'à l'âge adulte grâce à une prise en charge multidisciplinaire. Finalement, les personnes qui possèdent quatre copies du gène *SMN2* présentent leurs premiers symptômes après l'âge de 18 mois. Ils sont habituellement capables de marcher, mais ils perdent peu à peu cette capacité et ont finalement besoin d'aide pour se déplacer. L'espérance de vie est en général normale. Les experts considèrent qu'il est préférable de considérer l'AS comme un continuum et non comme un ensemble de catégories distinctes et mutuellement exclusives. Cette maladie n'a aucun effet sur leurs capacités cognitives. Actuellement, il n'y a pas de test de dépistage génétique de la mutation ou délétion du gène *SMN1* dans le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin, sauf s'il y a des antécédents familiaux. Par conséquent, les patients sont pris en charge lorsque la maladie a déjà causé des lésions irréversibles.

Données épidémiologiques

La prévalence à la naissance de l'AS rapportée dans la documentation scientifique est assez constante parmi les études, soit environ 1 cas par 10 000 naissances vivantes (Verhaart 2017). Les enfants qui présentent deux copies du gène *SMN2* sont les plus fréquemment diagnostiqués mondialement et représentent 60 % des patients qui reçoivent un diagnostic d'AS; les estimations de leur prévalence 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).

toutefois plus faibles en raison du taux de mortalité élevé en l'absence de traitement. Cette maladie est la principale cause génétique de décès chez les nouveau-nés et les enfants au Canada. Selon la banque de données clinico-administratives de maintenance et d'exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ÉCHO), environ cinq nouveaux cas chez les enfants âgés de 0 à 2 ans, tous types confondus, sont diagnostiqués annuellement au Québec.

Prise en charge actuelle

Il y a un peu plus de trois ans, les soins de soutien étaient les seuls traitements administrés en réponse aux complications de la maladie. La physiothérapie, la ventilation assistée, l'assistance nutritionnelle et l'hospitalisation en cas d'épisodes aigus étaient les mesures employées pour améliorer et prolonger la vie des enfants. Bien que ces mesures demeurent encore utilisées, un premier traitement modificateur de la maladie, le nusinersen, a depuis été inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des enfants symptomatiques ou présymptomatiques ayant deux, trois ou quatre copies du gène *SMN2*. Il requiert des injections intrathécales répétées, soit sept la première année, puis trois les années suivantes. Cette voie d'administration exige la mobilisation de personnel spécialisé ainsi que celle d'un plateau technique. De plus, cette procédure récurrente est très invasive et peut nécessiter une anesthésie générale, ce qui peut être anxiogène pour les patients et leurs proches. Les patients éprouvent souvent une fatigue extrême causée par les nombreux transferts nécessaires à ce type d'administration et les longues heures passées à l'hôpital. La présence d'une scoliose importante chez plusieurs patients limite l'usage de cette intervention. Tous les patients ne répondent pas de façon optimale à ce traitement, surtout ceux avec deux copies du gène *SMN2*, chez qui persistent des symptômes neuromoteurs (INESSS 2018).

L'onasemnogène abéparvovec (OA, Zolgensma[MC]), thérapie génique conçue pour libérer une copie fonctionnelle du gène *SMN1* dans les motoneurones, offre l'avantage d'être un traitement unique par perfusion intraveineuse. L'INESSS a fait une recommandation d'inscription à certaines conditions (INESSS 2020), mais il n'est pas inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* puisque le ministre a sursis à son inscription.

Besoin de santé

Pour l'instant, le nusinersen est le seul agent modificateur de la maladie (AMM) inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements.* Toutefois, les patients admissibles à ce traitement n'en retirent pas tous les mêmes bénéfices. Des symptômes neuromoteurs peuvent persister, surtout chez les plus atteints par la maladie. De plus, les modalités d'administration sont contraignantes pour les patients et leurs proches.

Malgré la disponibilité du nusinersen, le besoin de santé demeure important en ce qui a trait à la survie sans événement, à l'atteinte des jalons moteurs significatifs ainsi qu'au maintien de la fonction respiratoire et de la capacité de déglutition. Il existe toujours le besoin de traitements efficaces à action rapide et à effet à long terme. Il est également souhaitable d'avoir des traitements au mode d'administration simple et au profil d'innocuité favorable.

Analyse des données

Parmi les données analysées, les études FIREFISH partie 2 (Darras 2021), SUNFISH partie 2 (Mercuri 2020), et ses données préliminaires à 24 mois (Oskoui 2021) et JEWELFISH (Chiriboga 2021), disponibles sous

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

forme d'affiche et complétées par des données publiées (CADTH 2021) ou non publiées, ont été considérées. De plus, une comparaison indirecte non publiée, soumise par le fabricant, a été analysée.

Deux copies du gène *SMN2*

L'étude FIREFISH partie 2 est un essai de phase III, multicentrique, ouvert et comportant un seul groupe. Son but est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du risdiplam administré pendant 24 mois chez 41 enfants atteints d'AS de type 1, avec symptômes. Pour être admis, les patients devaient présenter une mutation biallélique du gène *SMN1*, avec deux copies de *SMN2*, en plus des caractéristiques suivantes : être âgés d'un à 7 mois et capables de recevoir une nutrition ou une hydratation adéquate, avec ou sans gastrostomie. Les patients nécessitant une ventilation invasive ou non invasive de jour et ceux ayant reçu un AMM étaient exclus.

Une comparaison avec des témoins historiques provenant de la cohorte du *Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network* (PNCR) (Finkel 2014) et de celle du *National Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials* (NeuroNEXT) (Kolb 2017) a été réalisée. Les 41 enfants traités ont reçu une dose orale quotidienne de risdiplam en fonction de leur âge et de leur poids corporel :

- Patients âgés > 1 mois, mais < 3 mois : 0,04 mg/kg; dose réajustée pour atteindre 0,2 mg/kg après environ un à trois mois d'administration;
- Patients âgés ≥ 3 mois, mais < 5 mois : 0,08 mg/kg; dose réajustée pour atteindre 0,2 mg/kg après environ un à trois mois d'administration;
- Patients âgés ≥ 5 mois : 0,2 mg/kg.

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de nourrissons capables de se tenir assis sans soutien pendant 5 secondes à 12 mois de traitement. Il est évalué selon l'échelle Bayley-III. Cette échelle du développement des nourrissons et des tout-petits est une évaluation clinique mise au point pour aider à repérer les enfants ayant un retard de développement. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), certains paramètres d'évaluation secondaires ont été testés selon une approche hiérarchisée. Ces derniers, mesurés à 12 mois, sont:

- La proportion de nourrissons ayant obtenu un score de 40 ou plus dans le *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP-INTEND). Il s'agit d'une échelle spécifique qui évalue la fonction motrice des enfants ayant une faiblesse motrice significative. Plus le score est élevé, plus les capacités fonctionnelles sont importantes;
- La proportion de nourrissons ayant obtenu une augmentation d'au moins quatre points au CHOP-INTEND, par rapport à la valeur de départ;
- La proportion de répondeurs de jalons moteurs évalués par le *Hammersmith Infant Neurological Examination* (HINE-2). Cette échelle mesure les habiletés motrices des enfants. Plus le score est élevé, plus les capacités fonctionnelles de l'enfant sont importantes;
- La proportion de nourrissons sans événement. Un événement est défini par la survie sans ventilation permanente (trachéotomie ou ≥ 16 heures de ventilation [BiPAP] continue par jour pendant > 21 jours en l'absence d'un événement réversible aigu).

Les principaux résultats de l'analyse principale au 12^{e}mois de l'étude, sur la population en intention de traitement, 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'analyse principale de la partie 2 de l'étude FIREFISH (Darras 2021) et du rapport de l'ACMTS (CADTH 2021)

Paramètre d'évaluation[a]	Risdiplam (n=41) (IC90 %)	Cohorte historique[b]	Valeur p
Position assise sans aide 5 secondes (Bayley-III)[c]	29 % (18 à 43)	5 %	p < 0,0001
CHOP-INTEND[d] ≥ 40 points total	56 % (42 à 69)	17 %	p < 0,0001
CHOP-INTEND[d] ≥ 4 points	90 % (79 à 97)	17 %	p < 0,0001
Répondant au HINE-2 motor milestone[e]	78 % (65 à 88)	12 %	p < 0,0001
Survie sans événement[f]	85 % (73 à 92)	42 %	p < 0,0001
Position assise sans aide 30 secondes (Bayley-III)[g]	17 % (8 à 30)	nd	nd
Supportant son poids ou se tenant debout avec aide[h]	22 %	nd	nd
Alimentation orale partielle ou totale	[redacted] %	nd	nd
Aucune hospitalisation[i]	49 % (35 à 63)	nd	nd

IC90 % : Intervalle de confiance à 90 %; nd : Non disponible.

a Résultat exprimé en proportion de patients et obtenu à 12 mois de traitement.

b *Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network* (PNCR) (Finkel 2014) et *National Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials* (NeuroNEXT) (Kolb 2017).

c Enfants qui se maintiennent en position assise sans aide pendant 5 secondes ou plus selon l'élément numéro 22 de l'échelle Bayley-III (WEISS 2010).

d Le *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP-INTEND) est une échelle spécifique qui évalue la fonction motrice des enfants ayant une faiblesse motrice significative. Elle comprend 16 items évalués sur une échelle de 5 points (0 = pas de réponse et 4 = réponse complète), avec un score maximal de 64 points.

e Le *Hammersmith Infant Neurological Examination* (HINE) mesure les habiletés motrices de l'enfant. La partie 2 du HINE (HINE-2) est composée de huit items visant à mesurer les étapes du développement moteur. Un répondant est défini par une augmentation d'au moins deux points de la capacité à lever le pied ou une amélioration d'au moins un point des capacités motrices suivantes : contrôle de la tête, capacité à s'asseoir, à se tourner, à ramper, à se tenir debout ou à marcher. De plus, le nombre de catégories dans lesquelles la fonction motrice du patient s'est améliorée doit être supérieur au nombre de catégories dans lesquelles elle s'est dégradée.

f Un événement est défini par la survie sans ventilation permanente (trachéotomie ou ≥ 16 heures de ventilation [BiPAP] continue par jour pendant > 21 jours en l'absence d'un événement réversible aigu).

g Enfants qui se maintiennent en position assise sans aide pendant 30 secondes ou plus selon l'élément numéro 26 de l'échelle Bayley-III.

h Selon le *Hammersmith Infant Neurological Examination-2* (HINE-2).

i Une hospitalisation est définie par une admission dont la durée est d'au moins deux jours.

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

- La qualité méthodologique est jugée acceptable.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les paramètres subjectifs, telle l'innocuité. Toutefois, le caractère objectif du paramètre principal atténue le biais.
- L'appréciation des paramètres d'évaluation pour le développement moteur par des investigateurs indépendants permet de réduire les biais.
- Les paramètres d'évaluation sont reconnus et validés pour l'AS. Le choix du paramètre principal, le maintien de la position assise pendant 5 secondes sans aide est considéré comme peu exigeant à atteindre. En effet, ce paramètre évalué pendant 30 secondes est un objectif principal utilisé chez cette population, dans d'autres études en AS.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 fonction bulbaire est mieux documentée dans cette étude qu'elle ne l'était pour le nusinersen dans l'étude ENDEAR (Finkel 2017), où des données sur la capacité des enfants à s'alimenter partiellement ou totalement par la voie orale n'étaient pas disponibles.
- Le plan statistique est adéquat; les analyses ont été effectuées en intention de traiter et l'approche hiérarchique permet de tenir compte de la multiplicité des analyses des paramètres principal et secondaires.

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

- Les caractéristiques de base des patients traités sont relativement bien détaillées. L'âge varie de 2 à 7 mois, avec une médiane de 5 mois. L'âge médian au début des symptômes est de 1,5 mois. La majorité (66 %) des enfants présentait des symptômes depuis plus de trois mois. Les scores médians aux échelles d'évaluation motrice sont de 22 points pour le CHOP-INTEND et d'un point au HINE-2. Finalement, 95 % des enfants avaient la capacité d'avaler et 71 % ne nécessitaient aucune assistance pulmonaire.
- La validité externe de l'étude est partiellement compromise, car les enfants de cette étude présentaient peu de symptômes. Or, les enfants au Québec peuvent être diagnostiqués plus tardivement. Par conséquent, les patients sont généralement pris en charge lorsque la maladie a déjà causé des lésions irréversibles. De plus, certains enfants ont pu recevoir un autre AMM au préalable.
- L'absence d'un bras comparateur est soulignée. Cependant, une évaluation contre un placebo (ex. : injection simulée) aurait été impossible pour des raisons éthiques étant donné la commercialisation du nusinersen, mais une comparaison avec ce dernier aurait été d'intérêt. La comparaison avec un groupe témoin implique que les fluctuations naturelles de la maladie ne peuvent pas être ajustées, ni les effets des facteurs de confusion connus et inconnus.

À 12 mois, l'amélioration sur le maintien est statistiquement plus marquée dans le groupe recevant le risdiplam que dans celui des témoins historiques. Cette différence est considérée comme cliniquement significative. De plus, la grande majorité des enfants traités survivent sans événement, ce qui n'est pas le cas des témoins. Cette différence est également jugée cliniquement significative. Une amélioration supérieure ou égale à 40 points, obtenue ou maintenue au score CHOP-INTEND, est cliniquement plus importante chez les enfants traités au risdiplam. Les enfants ayant présentés une augmentation de 4 points ou plus à l'un des items de ce test ont été beaucoup plus nombreux dans le groupe traité par le risdiplam comparativement à ceux du groupe contrôle. Il en est de même pour les répondants au HINE-2. Les experts consultés considèrent l'ensemble de ces résultats comme étant cliniquement significatifs, car les patients atteints d'AS avec deux copies du gène *SMN2* et recevant les meilleurs soins de soutien n'atteignent jamais les scores obtenus par le groupe traité au risdiplam. Pour l'ensemble de ces raisons, les bénéfices cliniques que pourrait apporter le risdiplam aux enfants porteurs de deux copies du gène *SMN2* et âgés de 2 mois ou plus au début du traitement sont jugés cliniquement importants. L'innocuité, paramètre secondaire de l'étude, est traitée dans une section subséquente.

Les données préliminaires de l'étude FIREFISH au 24^{e}mois de traitement ont été présentées au congrès annuel de *l'American Academy of Neurology*. La proportion d'enfants qui se maintiennent en position assise pendant 5 secondes a progressé. En effet, cette proportion de 29 % au 12^{e}mois se porte à 61 % au 24^{e}mois de traitement. Une progression importante est également constatée chez les enfants qui se maintiennent en position assise pendant 30 secondes, bien qu'il s'agisse d'un paramètre exploratoire.

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

Quant à la proportion d'enfants qui atteignent ou dépassent un score de 40 à l'échelle CHOP-INTEND, elle est augmentée de 20 %. Toutefois, la proportion des enfants qui survivent sans événement est demeurée stable et le nombre d'enfants ayant été hospitalisés, défini par au moins une nuit passée à l'hôpital, a légèrement augmenté pendant la période de prolongation. En effet, à 12 mois, 49 % des enfants ne nécessitaient pas d'hospitalisation, contre 34 % à 24 mois. Ces données à plus long terme tendent à montrer une stabilité et même une amélioration de l'effet du risdiplam sur plusieurs paramètres. Toutefois, il s'agit ici de données parcellaires provenant d'une affiche qui devront être confirmées par des données finalisées.

Comparaison entre le risdiplam et le nusinersen

Le comparateur jugé le plus pertinent pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du risdiplam est le nusinersen, le traitement standard au Québec. En l'absence de données les comparant directement, le fabricant a soumis une comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) non ancrée et non publiée. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du risdiplam au nusinersen et à l'OA pour le traitement des enfants atteints d'AS symptomatiques présentant deux copies du gène *SMN2*.

L'appréciation de l'INESSS concernant cette comparaison indirecte est la suivante :

- Les données cliniques concernant le risdiplam proviennent de la partie 1 qui avait reçu la dose homologuée de risdiplam et de la partie 2, de l'étude FIREFISH. Quant aux résultats des patients traités par le nusinersen ou l'OA, ceux-ci proviennent respectivement de l'étude ENDEAR (Finkel 2017) ou de l'étude STRIVE-US (Day 2020). Il s'agit d'études pertinentes.
- La comparaison entre le risdiplam et l'OA n'a pas été possible, car les populations sont trop différentes quant aux modificateurs de l'effet du traitement. Par conséquent, seule la comparaison entre le risdiplam et le nusinersen est retenue.
- Selon les lignes directrices du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) concernant les comparaisons indirectes non ancrées, il est impossible de garantir que tous les facteurs pronostiques et modificateurs de l'effet sont pris en considération (NICE 2016). En effet, ce type d'analyse présuppose que tous les facteurs pronostics sont jugés bien balancés entre les groupes, et que les modificateurs d'effets non mesurés sont également présumés homogènes.
- Lors de la comparaison entre l'OA et le nusinersen (INESSS 2020), huit modificateurs d'effets ont été relevés. Toutefois, dans le cas présent, seulement trois principaux facteurs pronostiques et modificateurs d'effets considérés comme essentiels, notamment l'âge, la durée de la maladie et le score CHOP-INTEND, au début de l'étude, ont été considérés à des fins d'appariement.
- Les caractéristiques des patients des études sont bien détaillées et assez similaires, ce qui permet de ne pas perdre une trop grande proportion de sujets après ajustement. En effet, la taille effective de la population après appariement est composée de 36,5 patients pour la population provenant de l'étude FIREFISH, ce qui correspond à un peu plus de 60 % de la taille effective de la population de cette étude. Cette proportion est jugée acceptable. De plus, après appariement sur l'âge, la durée des études et le score CHOP-INTEND, des différences moins importantes ont été constatées entre d'autres variables non ciblées par l'ajustement. Par conséquent, la population obtenue est considérée comme étant assez proche de celle traitée par le nusinersen. Malgré les limites inhérentes à ce type d'analyse, la MAIC est jugée adéquate.
- Les paramètres d'efficacité analysés sont la survie sans événement, la survie globale, l'évaluation de la fonction motrice et du bilan neurologique, ainsi que les effets indésirables liés au traitement. Leurs définitions semblent assez constantes d'une étude à l'autre.

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

Bien que la méthodologie employée en l'absence de comparateur commun s'appuie sur des hypothèses fortes difficilement vérifiables, les différentes analyses fournies permettent de penser que la population obtenue après appariement demeure suffisamment semblable à celle de l'étude du nusinersen. Toutefois, malgré cet appariement, les experts consultés considèrent que cette comparaison indirecte comporte des éléments d'incertitude qui ne permettent pas de présumer d'une efficacité incrémentale d'un AMM par rapport à l'autre. Selon les résultats des analyses de cette MAIC, le risdiplam serait supérieur au nusinersen à l'égard d'un certain nombre de paramètres d'évaluation, notamment la survie sans événement, la survie globale, la réponse selon les critères de développement moteur évalués sur l'échelle HINE-2 et l'obtention d'un score CHOP-INTEND ≥ 40. Selon les experts, la méthodologie utilisée, empreinte de limites, permet au mieux de considérer une efficacité semblable du risdiplam et du nusinersen.

En ce qui concerne l'innocuité, les résultats de la MAIC semblent indiquer une réduction du risque d'effets indésirables graves ou ayant mené à l'arrêt du traitement par le risdiplam, comparativement au nusinersen. C'est davantage la complexité de la procédure médicale de l'administration du nusinersen, médicament pourtant généralement bien toléré (INESSS 2018), qui peut poser des problèmes à certains patients. En résumé, cette comparaison indirecte permet difficilement de statuer sur l'innocuité comparative de ces deux traitements, puisqu'ils sont bien tolérés. Les experts considèrent que le choix de l'un ou l'autre de ces traitements est influencé par plusieurs facteurs inhérents à la condition de chaque patient.

Trois ou quatre copies du gène *SMN2*

L'étude SUNFISH partie 2 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo pendant les 12 premiers mois. Elle prévoyait une période supplémentaire de 12 mois, pendant laquelle tous les patients recevaient le risdiplam. Son but est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du risdiplam administré pendant 24 mois chez 180 patients âgés de 2 à 25 ans et atteints d'AS de type 2 ou 3, avec symptômes. Pour être admis, les patients devaient présenter une mutation biallélique du gène *SMN1* avec trois ou quatre copies du gène *SMN2*, en plus des caractéristiques suivantes : être non ambulant, capable de s'asseoir sans aide et de lever une ou deux mains jusqu'à la bouche, mais incapable de soulever un poids de 200 g jusqu'à la bouche. Les patients antérieurement traités par un AMM étaient exclus de l'étude, mais pas ceux avec scoliose, contractures, soutien alimentaire ou ventilation. La répartition a été effectuée par stratification selon quatre groupes d'âge. Les patients ont été répartis selon un ratio 1 :2 pour recevoir un placebo ou une dose quotidienne de risdiplam par la voie orale aux posologies suivantes :

- Patients de moins de 20 kg : 0,25 mg/kg;
- Patients de 20 kg ou plus : 5 mg.

Le paramètre d'évaluation principal est la mesure de la fonction motrice selon le *Motor Function Measure* 32(MFM-32) à 12 mois de traitement par rapport aux valeurs de base. Cette échelle évalue les capacités motrices dans le cadre des activités de la vie quotidienne. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), le paramètre principal ainsi que sept paramètres d'évaluation secondaires ont été testés selon une approche hiérarchisée. Les trois premiers paramètres d'évaluation secondaires, sont :

- La proportion de patients qui obtient une augmentation d'au moins 3 points au MFM-32, par rapport aux valeurs de base;

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

- La variation au *Revised Upper Limb Module* (RULM) par rapport aux valeurs de base. Cette échelle évalue les habiletés motrices des membres supérieurs. Plus le score est élevé, plus la fonction motrice est préservée.
- La variation au *Hammersmith Functional Motor Expanded* (HFMSE) par rapport aux valeurs de base. Cette échelle évalue les habiletés motrices du patient peu ambulant. Plus le score est élevé, plus la fonction motrice est préservée.

Les principaux résultats obtenus à 12 mois de traitement, sur la population en intention de traitement, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de la partie 2 de l'étude SUNFISH (Mercuri 2020)

Paramètre d'évaluation[a]	**Risdiplam (n=120)**	**Placebo (n=60)**	**Différence[b] ou RC (IC95 %) Valeur p**
Variation du score MFM-32[c,d]	1,36	-0,19	1,55 (0,30 à 2,81)[b] p = 0,016
MFM-32[c,e] ≥ 3 points	38 %	24 %	2,35 (1,10 à 5,44) p = 0,047
Variation du score RULM[f,g]	1,61	0,02	1,59 (0,55 à 2,62)[b] p = 0,047
Variation du score HFMSE[f,h]	0,95	0,37	0,58 (-0,53 à 1,69)[b] p = 0,39
MFM-32[c,e] ≥ 0 point	70 %	54 %	2,00 (1,02 à 3,93) p = 0,04[i]

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RC : rapport de cote; Valeur p : valeur ajustée.

a Résultats du comité indépendant à 12 mois de traitement.

b Différence entre le groupe risdiplam et le groupe placebo.

c Le *Motor Function Measure-32 items* (MFM-32) est une échelle qui évalue la motricité fine et globale selon 3 domaines chez des patients faibles et non ambulatoires, à forts et ambulatoires, âgés de 2 à 60 ans. Les 32 éléments notés sur une échelle de 0 à 3 sont additionnés, puis transformés sur une échelle de 0 à 100 pour obtenir le score total. Plus le score est bas, plus la déficience fonctionnelle est grave. Un seuil d'amélioration de 3 points ou plus est considéré comme une nette amélioration pour les patients.

d Variation, par rapport à la valeur initiale, de la moyenne des moindres carrés.

e Résultat exprimé en proportion de patients.

f Variation par rapport à la valeur initiale.

g Le *Revised Upper Limb Module* (RULM) est une échelle conçue pour évaluer la fonction des membres supérieurs. Le score varie de 0 à 37 points. Plus le score est élevé, plus la fonction motrice des membres supérieurs est préservée. Un enfant est considéré comme répondant lorsqu'il présente une augmentation de 2 points ou plus.

h Le *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded* (HFMSE) mesure les habiletés motrices de l'enfant peu ambulatoire. Cette échelle comprend 33 éléments et le score total varie de 0 à 66 points. Plus le score est élevé, plus la fonction motrice est préservée. Un enfant est considéré comme un répondant lorsqu'il présente une augmentation de 3 points ou plus.

i L'analyse statistique est exploratoire en raison de la séquence hiérarchisée.

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

- La qualité méthodologique est jugée acceptable.
- L'appréciation des paramètres d'évaluation pour le développement moteur par un comité indépendant permet de réduire le biais de détection.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon un élément clinique pertinent, soit l'âge. Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes, 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).

l'exception du score moyen au HFMSE, plus faible dans le groupe traité au risdiplam, ce qui défavorise le traitement à l'étude.

- Les paramètres d'évaluation sont reconnus et validés pour l'AS. Le choix des paramètres principal et secondaires est approprié et permet d'apprécier l'efficacité du risdiplam chez cette population.
- Le plan statistique est adéquat; les analyses ont été effectuées en intention de traiter et l'approche hiérarchique permet de tenir compte de la multiplicité des analyses des paramètres principal et secondaires.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont relativement bien détaillées. L'âge moyen est d'environ 9 ans. Peu de patients appartenaient au groupe d'âge des 18 à 25 ans (environ 12 %) ou possédaient quatre copies du gène *SMN2* (10 %). La population est gravement atteinte. En effet, environ 32 % des sujets présentaient une scoliose importante, soit supérieure à 40 degrés, et le score moyen à l'échelle HFMSE n'est que de 16,1 points. Cette différence est acceptable puisqu'elle n'avantage pas le groupe à l'étude.
- La population est davantage représentative des patients qui possèdent trois copies du gène *SMN2* (87 %) plutôt que de celle ayant quatre copies de ce gène (10 %). Toutefois, puisque l'évolution de la maladie chez cette dernière est très variable et qu'elle peut ressembler à celle des patients ayant trois copies, les experts consultés sont d'avis que les résultats de l'étude peuvent leur être extrapolés. Cette étude inclut une large population sans critères d'exclusion liés au degré de scoliose, aux contractures, au soutien alimentaire ou à la ventilation non invasive. Les patients sont traités plus tardivement, ce qui s'approche de la réalité clinique.
- La comparaison avec un placebo permet d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du risdiplam par rapport à l'absence de traitement. Toutefois, ce choix est éthiquement discutable étant donné la possibilité d'utiliser un comparateur actif, tel le nusinersen.

Les résultats sur la variation du score au MFM-32 démontrent que le risdiplam entraîne une amélioration de la motricité statistiquement significative, par rapport au placebo. Toutefois, la différence entre les deux groupes n'atteint pas trois points d'écart, seuil qui représente l'acquisition d'une nouvelle fonction ou l'amélioration des performances de plusieurs fonctions. Cependant, une plus forte proportion de répondants sur cette échelle se retrouve dans le groupe risdiplam comparativement au placebo. Il est à noter que certaines disparités entre les groupes peuvent favoriser une réponse positive dans le groupe placebo, contrairement au groupe traité.

L'amélioration du score RULM est statistiquement plus marquée dans le groupe recevant le risdiplam que dans celui recevant le placebo. Toutefois, cette différence n'atteint pas le seuil de pertinence clinique établi à 2 points (Pera 2019). Finalement, l'écart entre les deux groupes n'atteint pas la signification statistique du score HFMSE. Par conséquent, l'évaluation des autres paramètres secondaires est exploratoire. Le constat global de l'efficacité du risdiplam chez les sujets âgés de 2 à 18 ans ayant principalement trois ou quatre copies du gène *SMN2* est jugé cliniquement très modeste. Les experts consultés considèrent que le risdiplam semble davantage stabiliser plutôt qu'améliorer les fonctions neuromotrices. L'innocuité, paramètre secondaire de l'étude, est traitée dans une section subséquente.

Les données d'efficacité préliminaires de l'étude SUNFISH à 24 mois de traitement sont présentées sous forme d'affiche. Les patients ayant reçu au préalable un placebo ont été traités au risdiplam. Pour

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

l'instant, les résultats d'efficacité ne sont disponibles que graphiquement, sans données chiffrées. Bien qu'il soit trop tôt pour tenter d'interpréter les résultats à 24 mois de l'étude SUNFISH, ceux-ci semblent montrer une certaine stabilisation des fonctions neuromotrices.

Comparaison entre le risdiplam et le nusinersen

Le comparateur jugé le plus pertinent pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du risdiplam est le nusinersen, qui est le traitement standard au Québec. En l'absence de données les comparant directement, le fabricant a soumis une comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC), non publiée. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du risdiplam au nusinersen chez les personnes atteintes d'AS symptomatiques présentant trois ou quatre copies du gène *SMN2*.

L'appréciation de l'INESSS concernant cette comparaison indirecte est la suivante :

- Les données cliniques concernant le risdiplam et le nusinersen proviennent respectivement de l'étude SUNFISH et de l'étude CHERISH. Il s'agit des deux études pertinentes.
- Cette MAIC est empreinte de limites, car elle présuppose que le groupe témoin (injection simulée) de l'essai CHERISH et le groupe placebo de l'essai SUNFISH demeurent suffisamment équivalents après appariement. Or, on observe des différences marquées entre les caractéristiques de ces groupes témoins et leurs réponses aux divers paramètres d'évaluation.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées et assez similaires, mais pour y parvenir, une sous-population de l'étude SUNFISH (n = 43) a dû être sélectionnée (âge ≤ 9 ans, score au HFMSE initial ≥ 10, absence de scoliose grave) afin de limiter la grande hétérogénéité entre les populations des études SUNFISH et CHERISH. En effet, la population de l'étude SUNFISH est plus gravement atteinte que celle recevant du nusinersen dans l'étude CHERISH (Mercuri 2018). Par la suite, cette sous-population a été appariée aux patients de l'étude CHERISH selon l'âge au moment de la sélection, le score initial relatif à la fonction motrice et le nombre de copies du gène *SMN2*. Une fois l'appariement réalisé, la taille effective de l'échantillon obtenue correspondait à environ 65 % de la sous-population initiale, ce qui est jugé acceptable. Malgré le fait qu'il n'y a pas eu appariement sur tout, les différences observées sur les variables non appariées se sont réduites.
- On ne peut extrapoler les résultats obtenus à partir de cette sous-population à l'ensemble des patients de l'étude SUNFISH, étant donné l'importance des différences relevées quant aux caractéristiques des patients.
- Le degré de contracture est un élément confondant majeur qui n'a pas été pris en compte lors de l'appariement. Ce facteur désavantage le groupe risdiplam par rapport à celui du nusinersen, car les patients de l'étude SUNFISH présentaient des contractures, contrairement à ceux de l'étude CHERISH. Ainsi, malgré cette différence, la MAIC peut être retenue puisqu'elle ne surestime pas l'effet du risdiplam. La méthodologie de cette comparaison indirecte ancrée est jugée acceptable
- Les paramètres d'efficacité analysés sont la variation du score RULM et du score HFMSE par rapport au départ, ainsi que les effets indésirables liés au traitement. Ce choix est adéquat et les définitions semblent assez constantes d'une étude à l'autre.

Bien que la méthodologie employée s'appuie sur des hypothèses fortes difficilement vérifiables, les différentes analyses fournies permettent de penser que la population obtenue après appariement demeure suffisamment semblable à celle de l'étude du nusinersen. Toutefois, malgré cet appariement, les experts consultés considèrent que cette comparaison indirecte comporte des éléments d'incertitude qui permettent tout au plus de reconnaître une efficacité semblable d'un AMM par rapport à l'autre. 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).

l'instar de la comparaison pour les porteurs de deux copies du gène *SMN2*, il est difficile de porter un jugement sur le profil d'innocuité de ces deux AMM, car le choix de l'un ou l'autre de ces traitements est influencé par plusieurs facteurs inhérents à la condition de chaque patient.

Innocuité

Les éléments d'innocuité à court et moyen termes considérés dans le cadre de l'évaluation du risdiplam ont été recueillis, entre autres, lors des trois études cliniques principales, soit FIREFISH partie 2 (n = 41), SUNFISH partie 2 (n = 180) et JEWELFISH (n = 174). Les patients des études FIREFISH et SUNFISH ont été suivis pendant 12 mois et des données préliminaires d'innocuité à 24 mois de traitement sont disponibles pour les patients de l'étude FIREFISH.

Dans l'essai FIREFISH (porteurs de deux copies du gène *SMN2*), des événements indésirables graves ont été signalés chez 59 % des nourrissons ayant reçu le risdiplam, la plupart des événements indésirables graves étant liés aux problèmes ou infections respiratoires. L'infection des voies respiratoires supérieures était l'événement indésirable le plus fréquemment rapporté (46,3 %), suivi de la pneumonie (39 %), de la pyrexie (39 %) et de la constipation (20 %). De la diarrhée et une éruption cutanée sont également survenues respectivement chez 10 % des enfants. Trois décès sont survenus dans l'étude FIREFISH, mais aucun n'est lié au traitement. La progression de la maladie est responsable de deux de ces décès et la pneumonie est la cause du troisième décès. Bien que la pneumonie soit classée parmi les effets indésirables de l'étude, les experts sont d'avis que le risdiplam n'a pas provoqué ce problème de santé. Mentionnons que les effets indésirables liés au traitement peuvent être difficiles à dissocier du cours naturel de la maladie, par exemple en ce qui a trait aux infections respiratoires. Il aurait été intéressant que des données portant sur les évènements résultant de la progression naturelle de la maladie aient été disponibles dans le groupe de cohorte historique. L'absence de telles données constitue une limite à l'appréciation de l'innocuité du risdiplam.

Dans l'essai SUNFISH (porteurs de trois ou quatre copies du gène *SMN2*), des événements indésirables graves ont été signalés chez 20 % des patients ayant reçu du risdiplam et 18 % des patients ayant reçu un placebo. La plupart des événements indésirables graves étaient liés à un problème ou une infection respiratoire. L'infection des voies respiratoires supérieures était l'événement indésirable le plus fréquemment rapporté, aussi bien dans le groupe risdiplam (32 %) que dans le groupe placebo (30 %), suivi de rhinopharyngite (26 % contre 25 %), pyrexie (21 % contre 17 %), céphalées (20 % contre 17 %) et diarrhée (17 % contre 8 %).

Le but de l'étude JEWELFISH est principalement d'établir l'innocuité et la tolérabilité du risdiplam chez des adultes et des enfants atteints d'AS ayant notamment déjà reçu du nusinersen (n = 76) ou de l'OA (n = 14). La durée moyenne d'exposition au risdiplam est respectivement de cinq et deux mois dans le groupe ayant reçu préalablement du nusinersen et l'OA . Les patients ont mentionné que la principale raison de leur passage au traitement par risdiplam était, pour 32 % d'entre eux, lié à l'intolérance au traitement, ce qui inclut leurs préoccupations quant à recevoir une administration intrathécale. L'espoir d'un bénéfice additionnel ainsi que la préférence du proche aidant comptait pour 86 % des raisons qui ont incité les patients préalablement traités par l'OA à participer à l'étude JEWELFISH. Lors de cette étude, aucun patient ne s'est retiré en raison d'un effet indésirable. Le profil d'innocuité est semblable à celui observé chez les patients qui n'avaient jamais reçu d'AMM au préalable. Les infections ou événements respiratoires sont les effets indésirables graves le plus souvent mentionnés.

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

Somme toute, le profil d'effets indésirables du risdiplam semble acceptable à court terme. Pour l'instant, on ne possède pas de données d'innocuité à long terme. En raison de la période de traitement qui peut s'étendre sur des années ou même pendant la vie entière, ces données seront nécessaires avant de pouvoir véritablement statuer sur l'innocuité du risdiplam.

Perspective du patient

Dans le cadre de l'évaluation présente, l'INESSS a reçu une lettre de la Société Cure SMA Canada, une autre de l'organisme Dystrophie musculaire Canada ainsi que deux lettres de patientes atteintes de l'AS. Les organismes ont réalisé des entrevues téléphoniques ou par courriel, des rencontres de groupes ou un sondage auprès de patients canadiens atteints d'AS de tous types et de leurs proches aidants. Ont également été pris en considération les éléments recueillis auprès des parents d'enfants atteints d'AS qui ont été consultés dans le cadre de l'évaluation de l'OA (INESSS 2021). Les principaux éléments mentionnés proviennent des lettres et de cette consultation.

L'AS est une maladie génétique héréditaire rare caractérisée par la faiblesse et l'atrophie des muscles. L'âge d'apparition des premiers symptômes de la maladie dépend du type d'AS. Elle affecte également les hommes et les femmes. Tous les aspects de la vie sont affectés. Les principales manifestations physiques sont la perte de la station assisse ou debout, ainsi que la marche. Chez les patients les plus gravement atteints, les muscles de la respiration et de la déglutition sont touchés en bas âge. Si ces patients ne sont pas traités rapidement par un AMM, leur espérance de vie est inférieure à deux ans. En général, le caractère évolutif de la maladie requiert des adaptations fréquentes ainsi que l'usage d'équipements respiratoires, orthopédiques ou pour l'alimentation. Les patients perdent ainsi graduellement leur indépendance. La plupart dépendent des membres de leur famille pour s'alimenter, s'habiller, se déplacer, se laver ou aller aux toilettes. De plus, la prise de médicaments anti-douleur provoque de la somnolence et leur efficacité est mitigée. Plusieurs doivent subir des chirurgies pour corriger une scoliose ou des problèmes articulaires.

Les répercussions de l'AS sur la qualité de vie des aidants sont bien établies, notamment le lourd fardeau financier associé à cette maladie et la nécessité pour l'un des parents de renoncer à son travail pour prendre soin de l'enfant malade, dans certaines familles. Le fait d'être un parent ou un proche aidant d'un enfant atteint d'AS est une situation également difficile à vivre sur le plan émotionnel. Ceux-ci souffrent grandement d'isolement, de frustrations et d'anxiété. Les relations sociales et intimes sont ardues. Pour les enfants et les parents, il est difficile de conserver des amitiés, du fait que les activités, les aires de jeux au parc et les maisons des amis sont difficilement accessibles. Les parents sont également inquiets de la dynamique familiale sur la fratrie, car ils disposent de moins de temps pour les autres enfants de la famille. Tous éprouvent une grande fatigue physique et psychologique et redoutent en permanence la perte de fonctionnalité ainsi qu'un décès prématuré de la personne atteinte.

Actuellement, le seul AMM inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* est le nusinersen. Les patients apprécient l'accès à ce médicament. Toutefois, celui-ci s'administre par voie intrathécale au moyen d'une ponction lombaire tous les quatre mois, après les quatre doses d'attaque. Afin de le recevoir, les parents et les enfants doivent s'absenter du travail ou de l'école. Les patients mentionnent que cette injection est invasive, douloureuse et source d'anxiété. De plus, les effets à long terme de ce type d'injection les préoccupent. L'arrivée du risdiplam constitue une étape importante pour les patients, car

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

son administration orale à domicile réduit considérablement les visites à l'hôpital. Son administration quotidienne devrait éviter la perte d'efficacité notée par les patients entre deux injections de nusinersen. Les patients et leurs familles considèrent que le mode d'administration du risdiplam améliorera leur qualité de vie. De plus, ils espèrent que ce traitement changera le cours de la maladie ou, du moins, la stabilisera, ce qui, en soi, représente un bénéfice.

Dans le cadre de cette recension d'information, la Société Cure SMA Canada a échangé avec six patients ayant fait l'essai du risdiplam par l'entremise d'études cliniques ou par le programme d'accès spécial de Santé Canada, ainsi qu'avec leurs aidants. Ces patients étaient âgés de 4 mois à 2,5 ans au début de l'essai. Aujourd'hui, ils ont entre 3 et 13 ans. Tous mentionnent que le traitement au risdiplam a amélioré leur force, leur motricité, leur fonction respiratoire, leur capacité à s'alimenter ainsi que leur élocution. Certains ont eu recours à moins de visites médicales de routine ou de visites à l'urgence. Les parents sont soulagés de savoir que leurs enfants n'auront plus de ponction lombaire. Le seul élément négatif est l'attente de plusieurs mois pour constater les résultats du traitement. Plusieurs patients ont présenté du reflux gastrique, mais cet effet a diminué et disparu avec le temps. L'organisme Dystrophie musculaire Canada partage également l'expérience de six patients avec le risdiplam. Eux aussi mentionnent une amélioration de leur condition, une administration facilitée, mais une patiente déplore avoir pris trop de poids avec le risdiplam.

D'autres patients n'ayant pas encore fait l'essai du risdiplam précisent que ce traitement est leur seul espoir pour conserver leurs acquis musculaires ou respiratoires, car l'injection du nusinersen est trop difficile pour être poursuivie. La progression de la maladie les rend de plus en plus dépendants des soins dispensés par des préposés aux bénéficiaires. L'accessibilité à ces services est souvent limitée. Cela menace leur vie de couple, leur travail à temps partiel lorsqu'ils ont pu le conserver ainsi que le peu d'activités familiales ou sociales qui leur reste.

Perspective du clinicien

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

Le risdiplam est un traitement efficace chez les patients atteints d'AS confirmée et ayant deux, trois ou quatre copies du gène *SMN2*. Chez les patients ayant deux copies, il semble être efficace non seulement sur les symptômes moteurs, mais également sur les fonctions bulbaire et respiratoire. Son action est plus rapide que celle du nusinersen, d'où un taux de mortalité qui semble plus faible chez ces patients. Chez les personnes possédant trois ou quatre copies du gène *SMN2*, en particulier chez les adultes, le risdiplam semble davantage stabiliser le cours de la maladie. Bien que les bénéfices du risdiplam soient d'une ampleur moindre chez ces patients plus âgés, ils sont appréciables en présence d'une maladie neurodégénérative.

Son profil d'effets indésirables est acceptable et aucun signal inquiétant n'est ressorti des études cliniques. Les anomalies rétiniennes observées chez l'animal n'ont pas été décelées chez l'humain. Ainsi, aucun suivi en ophtalmologie n'est actuellement recommandé. Les effets indésirables à surveiller sont les réactions cutanées et les problèmes digestifs (nausées, diarrhées, aphtes buccaux). Les pneumonies sont le principal effet indésirable mentionné dans les études, mais celles-ci semblent liées à la maladie et non au traitement. Dans l'étude FIREFISH, trois enfants sont décédés sur 41, ce qui représente 7 % de la population

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 cette étude, mais ces décès n'étaient pas en lien avec le risdiplam. Son administration orale facilite grandement le traitement de l'AS, car plusieurs patients développent énormément d'anxiété concernant l'administration intrathécale répétée du nusinersen. De plus, certains, en raison de scoliose grave, ne peuvent le recevoir. Cependant, il est possible que l'observance du traitement au risdiplam à prise quotidienne soit moins bonne chez certains groupes, tels les adolescents.

Le risdiplam, l'OA et le nusinersen n'ont pas été comparés directement dans le cadre d'une étude clinique et les différences concernant les bénéfices cliniques d'un produit par rapport à l'autre sont encore à déterminer, pour certains d'entre eux. Outre ces différences, le choix d'un produit pourrait également être influencé par d'autres facteurs tels que l'accès restreint de l'OA aux jeunes enfants, la complexité de la procédure médicale de l'administration du nusinersen, la durée de l'effet, la possibilité ou non d'administrations de dose supplémentaires d'OA, la possibilité ou non de combiner deux AMM et même l'efficacité présumée des produits en fonction du stade de progression de la maladie.

Le risdiplam, par son administration orale, permet à un plus grand nombre de patients de recevoir un AMM susceptible d'avoir des répercussions positives tant pour eux que pour leurs aidants. L'administration orale est associée à une réduction du nombre de visites à l'hôpital liées au traitement, ce qui libère les ressources mobilisées par ces visites, qui peuvent alors répondre à d'autres besoins au sein du système de santé. Cette réduction des visites se traduit, pour les patients atteints d'AS et leurs aidants, par une diminution des déplacements vers de grands centres hospitaliers et des frais associés à ces déplacements. Elle est donc particulièrement avantageuse pour les patients qui vivent dans des régions éloignées et ceux dont la maladie est si grave qu'elle rend les déplacements pénibles. Le risdiplam devrait améliorer l'accessibilité du traitement pour un large éventail de patients atteints d'AS, ce qui servira leurs intérêts, ceux de leurs aidants et ceux du système de santé.

Pour l'instant, il n'y a pas de consensus sur la séquence des traitements. En l'absence de données probantes, la majorité des experts considèrent qu'un patient traité par le risdiplam ne devrait pas recevoir à nouveau le nusinersen lorsque ce dernier a été utilisé antérieurement. Toutefois, les experts consultés s'attendent à ce que les patients ou les proches aidants demandent le traitement par le risdiplam, dans la quasi-totalité des cas où les patients continuent de présenter des symptômes de la maladie malgré le nusinersen, ou lorsque son administration injection intrathécale est problématique. En raison de leur mode d'action similaire, il n'est pas envisageable de combiner leur utilisation.

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'AS est une maladie héréditaire neurodégénérative rare au cours de laquelle une dégénérescence des motoneurones cause une atrophie musculaire progressive. Chez les patients les plus sévèrement atteints, en général ceux possédant deux copies du gène *SMN2*, cette atrophie peut rapidement mener à une insuffisance respiratoire et au décès. L'AS présente une variabilité clinique importante, allant de la forme létale à la naissance à une grande autonomie pour la forme adulte
- Pour l'instant, les résultats de l'étude RAINBOWFISH, qui évalue l'efficacité du risdiplam chez les enfants présymptomatiques, ne sont pas encore connus et Santé Canada ne recommande pas

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'usage du risdiplam chez les nourrissons âgés de moins de 2 mois. Or, il s'agit là d'une limite importante à l'optimisation d'un traitement par le risdiplam, car plus les traitements sont administrés précocement, plus les gains observés chez les patients sont importants.

- Le risdiplam, tout comme le nusinersen, cible directement le déficit moléculaire sous-jacent caractéristique de l'AS en augmentant la production de protéines SMN fonctionnelles, par l'inclusion de l'exon 7 dans l'ARNm du gène SMN2. Bien qu'ils partagent un même mode d'action, leur voie d'administration diffère grandement. L'administration du risdiplam se fait par voie orale, ce qui réduit considérablement les visites à l'hôpital essentielles aux injections intrathécales répétées du nusinersen. Ces injections sont invasives, douloureuses et source d'anxiété.
- Les données cliniques montrent que le risdiplam améliore les fonctions motrices chez les porteurs de deux copies du gène *SMN2,* alors qu'il semble plutôt avoir un effet stabilisateur de la maladie chez les personnes ayant trois ou quatre copies de ce gène. Le choix de la population de l'étude SUNFISH, soit des patients plus âgés qui présentent une ou plusieurs atteintes neuromotrices, est probablement responsable de cet effet de moindre ampleur.
- Le profil d'innocuité à court et à moyen terme du risdiplam est acceptable. Une incertitude demeure quant aux effets indésirables à long terme, ainsi qu'à la persistance au traitement, puisque ceux-ci ne sont pas documentés.
- Advenant le remboursement du risdiplam, la majorité des patients québécois susceptibles de le recevoir auraient probablement déjà été traités par le nusinersen, alors qu'aucune donnée ne documente les bénéfices cliniques de cette pratique. Toutefois, l'étude JEWELFISH a confirmé que le traitement au risdiplam d'un patient antérieurement traité au nusinersen est sécuritaire et ne provoque aucun effet indésirable autre que ceux déjà documentés avec le risdiplam.
- Faute de données démontrant le bénéfice de l'administration du nusinersen après le risdiplam, il est raisonnable de ne pas la permettre. Toutefois, il ne serait pas équitable de bloquer l'accès au risdiplam aux patients ayant déjà reçu du nusinersen.
- Les données comparatives entre le nusinersen et le risdiplam permettent, au plus, de leur reconnaître une efficacité similaire chez les patients porteurs de deux, trois ou quatre copies du gène *SMN2*. Toutefois, la voie d'administration orale, moins contraignante que celle du nusinersen, est susceptible d'améliorer la qualité de vie des enfants et de leurs familles.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription reconnaissent majoritairement, bien que des incertitudes persistent, le caractère prometteur du risdiplam pour le traitement de l'amyotrophie spinale 5q (AS) symptomatique, confirmée par un test génétique montrant une mutation ou une délétion biallélique du gène *SMN1,* et qui présentent deux, trois ou quatre copies du gène *SMN2*.

Motifs de la position majoritaire

- Le risdiplam procure, à 12 mois de traitement, une amélioration cliniquement significative des capacités motrices, de la survie sans événement et de la capacité à s'alimenter chez les enfants âgés de 2 mois ou plus et qui présentent deux copies du gène *SMN2*, en comparaison des témoins des cohortes historiques. Des données préliminaires suggèrent que son efficacité s'améliore jusqu'à 24 mois de traitement.
- Les résultats obtenus chez les personnes possédant trois ou quatre copies du gène *SMN2* montrent que le risdiplam est statistiquement plus efficace que le placebo, mais son efficacité

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

clinique comparative est cependant très modeste. Certaines disparités entre les groupes auraient pu favoriser une réponse positive dans le groupe placebo.

- Chez les porteurs de trois ou quatre copies du gène *SMN2*, le risdiplam permet tout au plus une stabilisation de la maladie, possiblement en raison de pertes neuromotrices chez des patients gravement atteints. Toutefois, la stabilisation d'une maladie neurodégénérative représente un gain important en cas de perte autonomie. Des données très préliminaires suggèrent que son efficacité se maintient à 24 mois de traitement.
- Les effets indésirables du risdiplam, à court et moyen termes, sont principalement des effets gastro-intestinaux et des éruptions cutanées. Le profil d'innocuité est jugé acceptable. Des données ultérieures devraient permettre de statuer sur le profil d'effets indésirables à long terme.
- La voie d'administration orale, moins contraignante que celle du nusinersen, est susceptible d'améliorer la qualité de vie des enfants et de leurs familles.
- L'efficacité du risdiplam a été jugée similaire à celle du nusinersen. Il est cependant difficile de statuer sur l'innocuité comparative de ces deux traitements, puisqu'ils sont bien tolérés. Le choix de l'un ou l'autre de ces traitements est influencé par plusieurs facteurs inhérents à la condition de chaque patient.
- Le risdiplam représente une option thérapeutique supplémentaire pour le traitement de l'AS. Comparativement au nusinersen, de meilleures données documentent son effet sur la fonction bulbaire et son administration par la voie orale est facilitante.
- Faute de données démontrant le bénéfice de l'administration du nusinersen après le risdiplam, il est raisonnable de ne pas la permettre. Toutefois, il ne serait pas équitable de bloquer l'accès au risdiplam, aux patients ayant déjà reçu du nusinersen.

Les membres de la position majoritaire sont néanmoins d'avis que, bien que le risdiplam, dont le mode d'administration est commode, soit jugé efficace et sécuritaire à court et moyen termes chez les patients présentant deux, trois ou quatre copies du gène *SMN2,* des incertitudes persistent quant à :

- l'ampleur de son efficacité chez les patients présentant trois ou quatre copies, puisque l'étude SUNFISH présente des limites qui pourraient expliquer la faible différence d'efficacité par rapport au placebo;
- son efficacité et son innocuité chez les patients ayant été exclus des essais cliniques, telles les personnes âgées de 25 ans ou plus;
- son efficacité et son innocuité à plus de 24 mois, puisqu'il s'agit d'un traitement pour une condition chronique qui peut s'étendre sur de nombreuses années.

C'est pourquoi la mitigation des risques et la démonstration de la preuve devraient incomber au fabricant par le financement de données de vie réelle ou de nouvelles données.

Motifs de la position minoritaire

- Le niveau global de la preuve est jugé insuffisant et les incertitudes liées aux résultats des données, de surcroît non publiées, sont jugées trop élevées.
- Des doutes sont émis sur la tolérabilité des effets indésirables digestifs et de l'observance thérapeutique qui en découle. Des données visant à mieux documenter ces effets sont nécessaires.

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

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

Le prix de vente garanti d'un flacon contenant 60 mg de poudre pour solution orale de risdiplam est de 11 638,35 $. La posologie quotidienne recommandée pour les patients âgés entre 2 mois et moins de 2 ans est de 0,20 mg/kg. Pour ceux ayant 2 ans ou plus, elle varie en fonction du poids des patients, soit 0,25 mg/kg pour ceux pesant moins de 20 kg et une dose fixe de 5 mg pour ceux pesant 20 kg ou plus. Son coût d'acquisition pour un traitement annuel varierait de 99 120 $ pour un patient de 7 kg à 354 000 $ pour un patient d'au moins 20 kg. Il est inférieur à celui du nusinersen, dont le coût d'acquisition est de 708 000 $ la première année et 354 000 $ les années suivantes.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du risdiplam par rapport au nusinersen ou à la prise en charge usuelle des patients atteints d'AS de types I, II ou III. Aux fins de simplification et pour corréler les hypothèses de l'INESSS avec celles du fabricant, la même terminologie que celle du fabricant, à savoir type I, II ou III, est utilisée dans les sections économiques. Il convient toutefois de préciser que celle-ci est désuète et qu'elle devrait correspondre à un continuum décrit par le nombre de copies, soit deux, trois ou quatre copies, comme dans les études FIREFISH et SUNFISH. Étant donné que le nusinersen est le seul traitement actuellement remboursé et qu'il est administré à la majorité des patients, seule la comparaison avec ce dernier est retenue. Cette analyse :

- se base sur deux modèles de Markov, dont l'un pour le type I et l'autre pour les types II et III. Les états de santé liés aux jalons moteurs sont définis selon le score HINE-2 pour le type I et l'échelle MFM-32 pour les types II et III. Ils se catégorisent de la manière suivante :
  - Incapacité à se tenir assis;
  - Capacité à se tenir assis (AS de type I) ou capacité à s'asseoir avec ou sans soutien (AS de types II et III);
  - Capacité à se tenir debout;
  - Capacité à marcher.

  L'état de santé correspondant à la ventilation permanente est envisagé pour les patients atteints d'AS de type I. Les patients peuvent décéder à partir de n'importe quel état de santé;
- s'appuie principalement sur les données des comparaisons indirectes non publiées citées précédemment et dont les conclusions suggèrent une efficacité comparative entre le nusinersen et le risdiplam;
- retient des valeurs d'utilité pour les patients atteints du type I obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-Dimensions 5-Level* (EQ-5D-5L) lors d'un sondage réalisé par le fabricant sur le fardeau de la maladie au Canada. Pour ce qui est des patients atteints de l'AS de type II ou de type III, elles ont été obtenues au moyen de ce questionnaire à partir des données combinées des parties 1 et 2 de l'étude SUNFISH chez les patients âgés de 12 ans ou plus. Les scores d'utilité ont par la suite été calculés en appliquant les valeurs de préférence canadiennes à l'aide de l'algorithme de Xie (2016). Pour les proches aidants, les valeurs d'utilité ont été obtenues au moyen de l'EQ-5D-5L à partir d'une étude utilisant la méthode des choix expérimentaux discrets, lors d'un sondage sur le fardeau de la maladie réalisé au Royaume-Uni. En outre, un décrément d'utilité pour l'administration intrathécale du nusinersen est considéré par le fabricant;
- est réalisée selon la perspective sociétale, dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition des médicaments, de leur administration, de la prise en charge des effets indésirables et 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).

de soins de fin de vie ainsi que les coûts indirects exprimés en termes de perte de productivité des patients et des proches aidants.

Selon le fabricant, comparativement au nusinersen, le risdiplam est un traitement [redacted] pour les types I, II et III, à savoir qu'il génère [redacted] (en années de vie pondérées par la qualité; QALY) et qu'il est [redacted]. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, le risdiplam reste [redacted] par rapport au nusinersen. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 $/QALY gagné est de [redacted] %.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, le modèle conceptualise adéquatement l'évolution de la maladie, mises à part quelques limites jugées mineures par les experts, mais qui méritent d'être mentionnées. Notons d'emblée que la modélisation pour le type I aurait pu considérer l'aspect nutritionnel pour les étapes développementales, soit la dépendance nutritionnelle et le gavage permanent. De plus, pour ce qui est des types II et III, il convient de mentionner que le MFM-32 n'est pas un outil spécifiquement défini pour l'AS, contrairement au HFMSE et au CHOP-INTEND. Cependant, les experts mentionnent que, bien que le MFM-32 soit rarement utilisé, cette échelle de l'évaluation motrice semble mieux transposer les gains moteurs en termes concrets pour les patients et les physiothérapeutes. Nonobstant ces remarques, les experts ont jugé qu'il était acceptable d'utiliser cet outil pour catégoriser les différents états de santé aux fins de la modélisation. Ainsi, malgré ces limites, la qualité méthodologique de cette analyse a été jugée acceptable pour apprécier l'efficience du risdiplam par rapport au nusinersen. Cependant, l'INESSS a relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation des RCUI et a apporté notamment les modifications suivantes, qui s'appliquent aussi bien au type I qu'aux types II et III :

- Coûts de gestion des effets indésirables : Le fabricant retient une approche qui considère un coût différentiel entre le nusinersen et le risdiplam pour la gestion d'un même effet indésirable. Les effets retenus aux fins de la modélisation sont ceux de grade 3 ou plus associés au traitement et observés chez au moins 2 % des patients, à savoir les pneumonies. Cependant, selon les experts, les pneumonies seraient davantage liées à la progression de la maladie et non au traitement. Ainsi, il est supposé que, quel que soit le traitement, les pneumonies seront prises en charge de la même manière. Par conséquent, l'INESSS considère, pour la gestion des effets indésirables, une utilisation équivalente des ressources entre le nusinersen et le risdiplam.
- Perte de productivité : Dans ses analyses de référence, le fabricant n'a pas pris en compte le temps d'école ou de travail perdu par le patient et les proches aidants lors de l'administration du nusinersen. Cela repose notamment sur le fait que le sondage sur le fardeau de la maladie au Canada ne fournit pas de données spécifiques pour cette thérapie. Toutefois, en analyses de sensibilité, la perte d'un jour de travail pour le proche aidant a été appliquée chaque fois que le nusinersen était administré. Les experts sont d'avis qu'il y aurait une perte de productivité additionnelle pour les patients recevant le nusinersen et leurs proches aidants, comparativement au risdiplam. Elle est estimée à une journée pour recevoir l'injection, et peut être plus importante si le patient habite loin du centre dans lequel il reçoit son traitement. De surcroît, il pourrait y avoir quelques jours de perte de productivité après l'injection du nusinersen chez les patients ayant des céphalées postponction lombaire, des douleurs lombaires ou de la fatigue. Pour ces raisons, l'INESSS retient une perte de productivité additionnelle d'une journée pour les patients recevant le nusinersen et leurs proches aidants, comparativement au risdiplam.
- Valeurs d'utilité : Le fabricant estime le décrément d'utilité associé à l'administration intrathécale à partir d'une étude utilisant la méthode des choix expérimentaux discrets, lors d'un sondage

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

réalisé auprès du grand public britannique pour comprendre l'impact des différents aspects de l'AS et de son traitement. Dans un échantillon de 506 sujets, en utilisant une solution orale à prendre à la maison comme catégorie de référence, la désutilité associée à une injection dans la colonne vertébrale, à l'hôpital, a été estimée à -0,071 (Intervalle de confiance à 95 % : -0,085 à -0,057). Ce décrément d'utilité est appliqué pendant une semaine dans le groupe traité par le nusinersen uniquement durant les cycles d'administration du traitement. En effet, selon les experts consultés, l'injection intrathécale est souvent considérée comme douloureuse et elle nuit à la qualité de vie des patients; certains peuvent faire de l'anxiété en lien avec la ponction lombaire, au point de refuser leur traitement. Bien que l'INESSS soit d'avis que l'injection intrathécale affecte négativement la qualité de vie des patients, une incertitude subsiste quant à l'ampleur de cet effet. Ainsi, étant donné que l'effet différentiel entre le risdiplam et le nusinersen repose exclusivement sur la désutilité associée à l'administration de ce dernier, l'INESSS a voulu tester la robustesse des résultats en utilisant plutôt la borne inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le risdiplam au nusinersen pour le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale de type I

Perspective sociétale	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a]				
1. Coûts de gestions des effets indésirables	0,00	0,02	-911 485	Dominant[b]
2. Perte de productivité	0,00	0,02	-911 474	Dominant[b]
3. Valeurs d'utilité				
a. Borne inférieure de l'IC95 %	0,00	0,03	-910 288	Dominant[b]
b. Borne supérieure de l'IC95 %	0,00	0,02	-910 288	Dominant[b]
c. Aucun décrément	0,00	0,00	-910 288	Option moins coûteuse[c]
SCÉNARIO DE BASE				
1+ 2	0,00	0,02	-912 671	Dominant[b,d]
BORNE INFÉRIEURE				
1+2+3a	0,00	0,03	-912 671	Dominant[b]
BORNE SUPÉRIEURE				
1+3c	0,00	0,00	-911 485	Option moins coûteuse[c]
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de 100 % que le RCUI soit ≤ 50 000 $/QALY gagné.			

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

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

b Traitement qui génère plus de QALY et qui est moins coûteux que son comparateur.

c Ce résultat correspond également à celui obtenu dans une analyse de minimisation des coûts, puisqu'il n'y a pas de différence d'efficacité et d'innocuité considérées.

d La perspective de l'analyse a un impact faible sur les résultats : le risdiplam demeure dominant lorsqu'on considère la perspective du MSSS.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 suite des modifications effectuées par l'INESSS, le risdiplam est dominant par rapport au nusinersen pour le traitement des patients atteints de l'AS de type I et le demeure malgré les analyses de sensibilité effectuées. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 $/QALY gagné est de 100 %.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le risdiplam au nusinersen pour le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale de types II ou III

Perspective sociétale	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a]				
1. Coûts de gestion des effets indésirables	0,00	0,14	-455 816	Dominant[b]
2. Perte de productivité	0,00	0,14	-454 273	Dominant[b]
3. Valeurs d'utilité				
a. Borne inférieure de l'IC95 %	0,00	0,17	-439 452	Dominant[b]
b. Borne supérieure de l'IC95 %	0,00	0,11	-439 452	Dominant[b]
c. Aucun décrément	0,00	0,00	-439 452	Option moins coûteuse[c]
SCÉNARIO DE BASE				
1+2	0,00	0,14	-470 638	Dominant[b,d]
BORNE INFÉRIEURE				
1+2+3a	0,00	0,17	-470 638	Dominant[b]
BORNE SUPÉRIEURE				
1+3c	0,00	0,00	-455 816	Option moins coûteuse[c]
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de 100 % que le RCUI soit ≤ 50 000 $/QALY gagné.			

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

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

b Traitement qui génère plus de QALY et qui est moins coûteux que son comparateur.

c Ce résultat correspond également à celui obtenu dans une analyse de minimisation des coûts, puisqu'il n'y a pas de différence d'efficacité et d'innocuité considérées.

d La perspective de l'analyse a un impact faible sur les résultats : le risdiplam demeure dominant lorsqu'on considère la perspective du MSSS.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le risdiplam est dominant par rapport au nusinersen pour le traitement des patients atteints du type II ou III et le demeure malgré les analyses de sensibilité effectuées. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 $/QALY gagné est de 100 %.

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

À l'heure actuelle, certains patients sont incapables de recevoir ou ont du mal à recevoir le nusinersen par voie intrathécale. Puisque le risdiplam s'administre par voie orale, il permet à un plus grand nombre de patients de recevoir un traitement actif susceptible d'avoir des répercussions positives tant pour eux que pour leurs proches aidants. L'administration orale est associée à une réduction du nombre de visites à l'hôpital liées au traitement. Cette réduction se traduit, pour les patients atteints d'AS et leurs proches,

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

par une diminution de la fréquence des déplacements vers de grands centres hospitaliers et des frais associés à ces déplacements. Ce mode d'administration est donc particulièrement avantageux pour les patients qui vivent dans des régions éloignées et ceux dont la maladie est si grave qu'elle rend les déplacements pénibles.

Les ressources actuellement mobilisées pour l'administration du nusinersen, concentrées dans quelques centres hospitaliers, pourront être réallouées à d'autres prestations de services qui y sont offerts. Les ressources impliquées dans le traitement du nusinersen sont considérables, puisqu'elles incluent notamment l'usage d'un plateau technique et une allocation du temps sur la disponibilité de différents spécialistes qualifiés lors de l'administration de chaque dose intrathécale. La périodicité de ces administrations et le nombre de patients les recevant exercent une pression importante sur les prestations de services.

Test génétique

Le test compagnon du risdiplam consiste en un test génétique réalisé par MLPA (de l'anglais, *multiplex ligation-dependent probe amplification*, variante de la PCR [de l'anglais, *polymerase chain reaction*] multiplexe utilisée notamment pour dénombrer les copies d'un gène). Il permet de confirmer la présence d'une délétion de l'exon 7 du gène *SMN1*, ainsi que le nombre de copies du gène *SMN2* chez les patients atteints d'AS. Ce test génétique figure dans le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*, et il est réalisé depuis de nombreuses années au Laboratoire de diagnostic moléculaire du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine. Il faut considérer un délai maximal de trois semaines pour obtenir les résultats.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du risdiplam pour le traitement des patients âgés de 2 mois ou plus atteints d'AS de types I, II ou III. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Taux d'incidence de l'AS (naissances vivantes)	1/10 000	1/10 000
Nombre de nouveaux cas	[redacted]	8
Proportion de nouveaux cas par type Type I Types II ou III	 [redacted] % [redacted] %	 58 % 42 %
Taux de prévalence de l'AS (personnes)	[redacted]/100 000	s. o.
Nombre de cas prévalents d'AS	[redacted]	212[a]
Proportion des cas prévalents par type Type I Types II ou III	 [redacted] % [redacted] %	 12 % 88 %
Taux de mortalité annuel pour le type I	[redacted] %	s. o.
Taux de couverture par la portion publique du RGAM	[redacted] %	28 %
Nombre total de patients admissibles au traitement (sur 3 ans) Type I Type II ou III	 [redacted], [redacted] et [redacted] [redacted], [redacted] et [redacted]	 9, 11 et 12 54, 55 et 56
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du risdiplam (sur 3 ans) Nouveaux patients Prévalents	 [redacted], [redacted] et [redacted] % [redacted], [redacted] et [redacted] %	 60, 70 et 80 % 30, 40 et 50 %
Provenance de ses parts de marché Nouveaux patients Prévalents	 Nusinersen Nusinersen et absence de traitement	 Nusinersen Nusinersen et absence de traitement[b]
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Intégration des patients incidents dans l'analyse	Début d'année	Mi-année
Facteur de rétention[c] Risdiplam Nusinersen	 [redacted] % [redacted] %	 100 % 100 %
Coût annuel moyen de traitement par patient Risdiplam Nusinersen	 [redacted] $ (type I) [redacted] $ (types II ou III) Première année : [redacted] $ Années suivantes : [redacted] $	 157 333 $ (type I) 354 000 $ (types II ou III) Première année : 708 000 $ Années suivantes : 354 000 $

AS : Amyotrophie spinale; RGAM : Régime général d'assurance médicaments; s. o. : Sans objet.

a Ce nombre correspond à celui des personnes (en date du 31 mars 2020) en vie présentant un diagnostic d'AS et ayant été hospitalisées au Québec.

b Elles proviendraient de 65 % du nusinersen et de 35 % de l'absence de traitement pour les types II ou III.

c Un facteur de rétention a été appliqué au calcul du coût pour tenir compte de la non-adhésion ou de la non-observance thérapeutiques, ainsi que du fait que les patients commenceront leur traitement à différents moments au cours de l'année.

Selon le fabricant, un impact budgétaire net sur trois ans de [redacted] $ est estimé sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription du risdiplam, et ce, pour le traitement de [redacted] patients.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate, car elle utilise une approche épidémiologique utilisant notamment des données canadiennes non publiées. Toutefois, l'INESSS a apporté un ensemble de modifications et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre de personnes atteintes d'AS : Le fabricant se base sur une étude non publiée qu'il a commanditée en Alberta et dans laquelle il est estimé que la prévalence serait de [redacted] cas pour 100 000 personnes. L'INESSS s'est plutôt appuyé sur les données provenant de la banque MED-ÉCHO pour déterminer le nombre de patients en vie présentant un diagnostic d'AS et ayant été hospitalisés au Québec (en date du 31 mars 2020). Cette modification diminue le nombre de patients admissibles au traitement et, donc, les coûts estimés. Cependant, cette approche pourrait sous-estimer le nombre de patients atteints de cette maladie, car les adultes ne sont pas systématiquement hospitalisés. En outre, les experts mentionnent que les codes diagnostics ne sont pas toujours colligés par les médecins, ce qui contribuerait à sous-estimer ce nombre. Ainsi, pour tenter de pallier cette limite importante, l'INESSS a réalisé des analyses de sensibilité sur ce paramètre en considérant l'opinion des experts, qui estiment à environ 250 patients atteints d'AS au Québec
- Taux de couverture par la portion publique du RGAM : Le fabricant utilise un taux de couverture de [redacted] %. Considérant que le risdiplam sera donné à une clientèle en ambulatoire, l'INESSS applique un taux de couverture RAMQ (28 %) estimé à partir de l'âge des patients des études FIREFISH et SUNFISH pour déterminer l'impact de l'ajout du risdiplam sur le budget de la RAMQ. Ce changement réduit la taille de la population admissible au risdiplam.
- Parts de marché du risdiplam et provenance (prévalents) : Pour ce qui est des patients prévalents, selon l'opinion des experts, celles suggérées par le fabricant seraient sous-estimées. Ils supposent qu'elles atteindraient plutôt 50 % pour le risdiplam. En effet, les patients qui ne tolèrent pas les injections intrathécales de nusinersen ou ceux dont la détérioration de la condition physique ne permet plus de recevoir des injections changeront vraisemblablement de traitement pour le risdiplam. Toutefois, il convient de mentionner que certains patients qui répondent bien au nusinersen pourraient préférer poursuivre leur traitement par ce dernier, notamment parce qu'il présente une fréquence d'administration avantageuse par rapport au risdiplam. Aussi, ces parts de marché proviendraient de certains patients actuellement non traités. Cette modification augmente l'impact budgétaire.
- Facteur de rétention : Un facteur de rétention a été appliqué par le fabricant au calcul du coût pour tenir compte de la non-adhésion ou de la non-observance thérapeutique, ainsi que du fait que les patients commenceront leur traitement à différents moments au cours de l'année. En l'absence de données d'observance sur ces traitements, l'INESSS utilise une approche dans laquelle elle serait de 100 %. Cependant, il applique une correction de demi-année pour les nouveaux patients puisque, par convention, l'INESSS considère qu'un nouveau patient amorçant un traitement chronique le commencerait en milieu d'année. Cette modification, appliquée aux patients commençant le nusinersen ou le risdiplam, diminue les coûts estimés.

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

Impacts budgétaires de l'inscription d'Evrysdi[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'AS de types I, II ou III (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	6 167 035 $	8 423 907 $	10 790 840 $	25 381 782 $
Nombre de personnes	20	27	35	35[b]
IMPACT NET				
RAMQ[c]	6 187 685 $	8 452 113 $	10 826 972 $	25 466 770 $
Établissements[d]	2 984 843 $	-4 891 189 $	-6 832 706 $	-14 926 737 $
Total	3 506 950 $	3 560 925 $	3 994 267 $	10 540 034 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[e]			7 993 357 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[f]			12 206 172 $

AS : Amyotrophie spinale.

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

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

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

d Les estimations correspondent aux économies réalisées grâce au transfert vers risdiplam de certains patients traités actuellement en établissements de santé par le nusinersen.

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une observance thérapeutique de 90 % avec le risdiplam (plutôt que 100 %).

f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un nombre de 250 patients atteints d'AS au Québec.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 25,5 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription du risdiplam. Toutefois, il génèrerait des économies d'environ 15 M$ au budget des établissements, pour un impact combiné sur ces deux budgets de 10,5 M$ sur trois ans. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle le traitement serait administré à 27 patients en moyenne à chacune des années et qu'au total, 34 patients seraient traités au cours de ces années. Il convient de préciser qu'environ la moitié (52 %) de ces coûts concerneraient des patients âgés de plus de 25 ans.

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

L'inscription du risdiplam, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à environ 3,5 M$ pour le traitement de 27 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

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

Coût d'opportunité lié à l'inscription d'Evrysdi^MC – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 3 513 345 $

Comparaison		
Coûts des médicaments		
Traitement de l'AS de type I, type II ou III	128 532 $ en coût additionnel moyen par patient	27 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 $/heure	42 329 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 $/place	47 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 $/lit	47 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 $/jour	14 578 jours

AS : Amyotrophie spinale.

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 :

- L'AS est une maladie héréditaire neurodégénérative rare au cours de laquelle une dégénérescence des motoneurones cause une atrophie musculaire progressive. Chez les patients les plus sévèrement atteints, en général ceux possédant deux copies du gène *SMN2*, cette atrophie peut rapidement mener à une insuffisance respiratoire et au décès. L'AS présente une variabilité clinique importante, allant de la forme létale à la naissance à une grande autonomie pour la forme adulte.
- L'INESSS n'évalue le médicament que pour les patients symptomatiques, puisque les données portant sur la population présymptomatique ne sont pas disponibles pour le moment. De plus, Santé Canada ne recommande pas l'usage du risdiplam chez les nourrissons âgés de moins de 2 mois. Or, il s'agit là d'une limite importante à l'optimisation d'un traitement par le risdiplam, car plus les traitements sont administrés précocement, plus les gains observés chez les patients sont importants.
- Les données cliniques montrent que le risdiplam améliore les fonctions motrices chez les porteurs de deux copies du gène *SMN2,* alors qu'il semble plutôt avoir un effet stabilisateur de la maladie chez les personnes ayant trois ou quatre copies de ce gène. Le choix de la population de l'étude SUNFISH, soit des patients plus âgés qui présentent plusieurs atteintes neuromotrices, est probablement responsable de cet effet de moindre ampleur. De plus, les résultats montrent que le risdiplam est statistiquement plus efficace que le placebo, mais son efficacité clinique comparative est cependant très modeste. Certaines disparités entre les groupes auraient pu favoriser une réponse positive dans le groupe placebo.
- Le profil d'innocuité à court et à moyen terme du risdiplam est acceptable. Une incertitude demeure quant aux effets indésirables à long terme, ainsi qu'à la persistance au traitement, puisque ceux-ci ne sont pas documentés.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 comparatives entre le nusinersen et le risdiplam permettent, au plus, de leur reconnaître une efficacité similaire, chez les patients porteurs de deux, trois ou quatre copies du gène *SMN2*. Aucune donnée ne permet de statuer sur leur utilisation en séquence.
- Le coût d'acquisition du risdiplam est très élevé et, selon le poids ou l'âge du patient, il est inférieur à celui du nusinersen.
- Comparativement au nusinersen, le risdiplam est une stratégie dominante, c'est-à-dire qu'elle génère plus de bénéfices, et ce, pour des coûts moindres. Malgré une efficacité comparable de ces traitements, les bénéfices générés par le risdiplam reposent sur un gain de qualité de vie en raison de sa voie d'administration orale, comparativement à l'administration intrathécale du nusinersen, qui est invasive. Toutefois, bien que le risdiplam soit dominant par rapport au nusinersen, il convient de rappeler que l'INESSS n'a pas été en mesure de statuer sur l'efficience du nusinersen pour le type I et l'a jugé non efficient pour les types II ou III (INESSS 2017, INESSS 2018).

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) sont unanimement d'avis d'inscrire le risdiplam sur les listes des médicaments, pour le traitement des enfants symptomatiques atteints de l'amyotrophie spinale 5q (AS).

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

Motifs de la position unanime

- Le risdiplam procure des bénéfices neuromusculaires aux personnes âgées de 2 mois ou plus atteintes d'AS avec symptômes et présentant deux, trois ou quatre copies du gène *SMN2*.
- Des données préliminaires suggèrent que l'efficacité et l'innocuité du risdiplam se maintiennent jusqu'à 24 mois de traitement.
- Son profil d'innocuité à court et à moyen terme est acceptable.
- En comparaison du nusinersen, l'efficacité du risdiplam a été jugée similaire. Les experts considèrent qu'il est difficile de statuer sur l'innocuité comparative de ces deux traitements, puisqu'ils sont bien tolérés et que le choix de l'un ou l'autre de ces traitements est influencé par plusieurs facteurs inhérents à la condition de chaque patient.
- Le risdiplam représente une option thérapeutique supplémentaire pour le traitement de l'AS. Comparativement au nusinersen, de meilleures données documentent son effet sur la fonction bulbaire et son administration est non invasive.
- Faute de données démontrant le bénéfice de l'administration du nusinersen après le risdiplam, il est raisonnable de ne pas la permettre. Toutefois, il ne serait pas équitable de bloquer l'accès au risdiplam aux patients ayant déjà reçu du nusinersen.
- Le coût de traitement par le risdiplam est très élevé. Toutefois, comparativement au nusinersen administré par voie intrathécale, qui nécessite un déplacement à l'hôpital et mobilise des ressources en milieu hospitalier, le risdiplam est une option administrée par voie orale qui permet de générer plus de bénéfices (en années de vie pondérées par la qualité; QALY) pour des coûts moindres. Cependant, l'INESSS n'a pas été en mesure de statuer sur l'efficience du nusinersen pour le type I et l'a jugé non efficient pour les types II ou III (INESSS 2017, INESSS 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).

- Des coûts additionnels d'environ 10,5 M$ pourraient être engendrés sur le budget des établissements et de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription du risdiplam.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'INESSS considère que le remboursement du risdiplam pour le traitement des patients atteints d'AS avec mutation ou délétion biallélique du gène *SMN1* constituerait une décision responsable, juste et équitable, s'il était inscrit sur les listes des médicaments avec une indication reconnue encadrant son utilisation, si un suivi clinique était réalisé et si le fabricant contribuait à réduire le fardeau économique pour le système de santé.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir des analyses, chaque réduction de 1 % du prix du risdiplam diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 253 620 $.
- Les analyses économiques du présent avis ne tiennent pas compte de l'entente d'inscription confidentielle du nusinersen. Un rabais ou une ristourne sur ce médicament réduirait l'efficience du risdiplam. L'analyse d'impact budgétaire serait également défavorablement influencée. Chaque diminution de 1 % du prix du nusinersen augmente l'impact budgétaire net sur trois de 149 207 $.
- Il convient de rappeler que l'OA (Zolgensma[MC]) a fait l'objet d'une recommandation d'avis d'inscription avec conditions (INESSS 2020), mais qu'il n'est pas encore inscrit sur les listes, car le ministre a sursis à sa décision. Selon les experts, advenant l'inscription simultanée du risdiplam et de l'OA sur le marché, 90 % des patients de moins de 6 mois recevrait l'OA. Compte tenu du très faible nombre de patients dans cette tranche d'âge, l'impact budgétaire net du risdiplam ne sera que marginalement affecté à la baisse.

Spinraza[MC] (nusinersen)

- Historiquement, on distinguait quatre types (I à IV) d'AS correspondant chacun à différents degrés de faiblesse musculaire et d'atrophie. Or, cette classification est désuète; l'AS est plutôt considérée comme un continuum et non comme un ensemble de catégories distinctes et mutuellement exclusives. C'est pourquoi, et par souci de concordance avec les indications reconnues proposées pour le risdiplam et l'AO, il est recommandé de modifier l'indication reconnue pour le paiement du nusinersen. L'indication proposée est la suivante :

  - pour le traitement de l'amyotrophie spinale 5q ~~de type I~~ confirmée par un test génétique montrant une mutation ou une délétion **biallélique** du gène *SMN1* chez les enfants présymptomatiques, soit ceux ~~qui ne présentent pas de~~**sans** symptômes et ~~qui sont susceptibles de développer le type I, II ou III de la maladie~~ **présentant deux, trois ou quatre copies du gène *SMN2.***

    Les autorisations sont données pour une dose maximale de 12 mg par injection à raison de 4 doses au cours des 2 premiers mois du traitement, puis d'une dose d'entretien tous les 4 mois.

    La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

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

Dans le cas d'une personne traitée par le nusinersen, ce dernier doit être cessé pour que celle-ci soit admissible au traitement par le risdiplam. Les personnes ayant reçu du risdiplam ne peuvent pas recevoir de nusinersen par la suite.

~~Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement par l'absence de ventilation invasive permanente pendant 16 heures ou plus par jour et pendant plus de 21 jours consécutifs, en dehors d'un épisode aigu réversible.~~

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer l'absence de détérioration significative des fonctions neuromotrices, soit :

- **l'absence de ventilation permanente;**
  et
- **l'absence d'une alimentation exclusivement par voie nasogastrique ou par gastrostomie.**

~~La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.~~

♦ pour le traitement de l'amyotrophie spinale 5q ~~de type I, II ou III~~ confirmée par un test génétique montrant une mutation ou une délétion **biallélique** du gène *SMN1*.

À ~~Lors de~~ l'instauration du traitement, la personne doit :

- **présenter deux, trois ou quatre copies du gène *SMN2***;
  et
- présenter des symptômes de la maladie;
  et
- ne pas dépendre d'une ventilation ~~invasive~~ permanente. **La ventilation permanente est définie par le recours à une assistance respiratoire (invasive ou non invasive)** ~~pendant~~ **de** 16 heures ou plus par jour**,** ~~et~~ pendant plus de 21 jours consécutifs, sauf si elle est liée à un épisode aigu réversible.

Les autorisations sont données pour une dose maximale de 12 mg par injection à raison de 4 doses au cours des 2 premiers mois du traitement, puis d'une dose d'entretien tous les 4 mois. La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

Dans le cas d'une personne traitée par le nusinersen, ce dernier doit être cessé pour que celle-ci soit admissible au traitement par le risdiplam. Les personnes ayant reçu du risdiplam ne peuvent pas recevoir de nusinersen par la suite.

~~Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer l'absence de ventilation invasive permanente pendant 16 heures ou plus par jour et pendant plus de 21 jours consécutifs, en dehors d'un épisode aigu réversible.~~

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

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer l'absence de détérioration significative des fonctions neuromotrices, soit :

- **l'absence de ventilation permanente;**
  et
- **l'absence d'une alimentation exclusivement par voie nasogastrique ou par gastrostomie;**
  et
- **une stabilisation ou une amélioration de la condition médicale.**

Il convient de préciser que les changements de critères proposés n'auraient pas d'impact sur les analyses économiques effectuées antérieurement.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **CADTH Reimbursement Recommendation** (Draft). Risdiplam (Evrysdi). Indication: for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA) in patients 2 months and older. May 2021. Disponible à https://www.cadth.ca/risdiplam.
- **Chiriboga CA, Bruno C, Duong T, et coll**. JEWELFISH: Safety and pharmacodynamic data in non-naïve patients with spinal muscular atrophy (SMA) receiving treatment with risdiplam. American Academy of Neurology Virtual Annual Meeting April 2021.
- **Darras BT, Masson R, M-Beldzinska M, et coll**. Firefish part2 :24-month efficacy and safety of risdiplam in infants with type 1 spinal muscular atrophy (SMA). American Academy of Neurology Virtual Annual Meeting April 2021.
- **Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, et coll**. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical. Neurology 2014;83(9):810-7.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Spinraza[MC]- Amyotrophie spinale 5q. Québec,Qc: INESSS;2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Janvier_2019/Spinraza_2018_12.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Zolgensma[MC]- Amyotrophie spinale 5q. Québec,Qc: INESSS;2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Janvier_2021/Zolgensma_2020_12.pdf.
- **Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et coll.** Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. Ann Neurol 2017;82(6):883-91.
- **Mercuri E, Barisic N, Boespflug-Tanguy, et coll**. Sunfish Part2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA). European Academy of Neurology (EAN) Virtual Annual Meeting may 2020.
- **Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et Coll**. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. N Engl J Med 2018;378(7):625-35.
- **National Institute for Health and Care Excellence**. Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. décembre 2016
- **Oskoui M, Day JW, Deconinck N, et coll**. SUNFISH Part 2: 24-month efficacy and safety of risdiplam in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA). American Academy of Neurology Virtual Annual Meeting April 2021.
- **Pera MC, Coratti GM, Mazzone ES, et coll**. Revised Upper Limb Module for spinal muscular atrophy: 12 month changes. Muscle Nerve. 2019;59:426-30.
- **Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, et coll**. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. Orphanet J Rare Dis 2017;12(1):124-38.

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

- **WEISS LG, Oakland T et Aylward G.** Bayley-III clinical use and interpretation. Disponible à http://pustaka.unp.ac.id/file/abstrak_kki/EBOOKS/Bayley%20III_Clinical_Use_and_Interpretation__Practical_Resources_for_the_Mental_Health_Professional_.pdf.

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

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

INQOVI[MC]

Syndrome myélodysplasique et leucémie myélomonocytaire chronique

Avis transmis au ministre en juin 2021

Marque de commerce : Inqovi
Dénomination commune : Décitabine/cédazuridine
Fabricant : Taiho
Forme : Comprimé
Teneur : 35 mg – 100 mg

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Inqovi[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du syndrome myélodysplasique (SMD) et de la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC), car sa valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

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 experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les cinq aspects prévus par la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût 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 également 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 la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et d'autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La décitabine/cédazuridine est une association cytotoxique orale à dose fixe. Celle-ci est composée de la décitabine, un inhibiteur de l'ADN méthyltransférase, et de la cédazuridine, un inhibiteur de l'enzyme cytidine désaminase. La décitabine est incorporée à l'ADN et entraîne l'hypométhylation de ce dernier, ce qui a comme conséquence d'induire une différenciation cellulaire ou l'apoptose. La décitabine, de ce fait,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 partie de la classe pharmacologique des agents hypométhylants. La cédazuridine permet, quant à elle, d'augmenter l'exposition systémique de la décitabine en inhibant la dégradation de celle-ci dans l'intestin et le foie.

L'association décitabine/cédazuridine est indiquée pour le « traitement des patients adultes atteints d'un syndrome myélodysplasique (SMD) *de novo* et secondaire, antérieurement traité ou non, avec les sous-types hématologiques selon la classification franco-américano-britannique (anémie réfractaire, anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne, anémie réfractaire avec excès de blastes et leucémie myélomonocytaire chronique [LMMC]) et des groupes de risque intermédiaire-1, intermédiaire-2 et élevé définis par l'indice pronostique international (IPSS : International Prognostic Scoring System) ». Il s'agit de la première évaluation d'Inqovi[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

SMD

La Société de leucémie et de lymphome du Canada (SLLC) a estimé que 22 340 nouveaux cas de cancer hématologique ont été diagnostiqués en 2016 (5 548 nouveaux cas au Québec) et qu'environ 17,2 % d'entre eux, soit 3 850 cas au Canada (956 cas au Québec), étaient atteints d'un SMD. La SLLC estime aussi que le nombre de diagnostics de SMD pourrait être sous-évalué, en particulier chez les personnes de 65 ans ou plus, et qu'en 2016, entre 10 000 et 40 000 Canadiens étaient atteints de la maladie. Son incidence augmente avec l'âge et est estimée entre 75 et 162 cas par 100 000 habitants par année chez les 65 ans ou plus.

Les SMD réfèrent à un groupe hétérogène de néoplasies qui affecte les cellules souches myéloïdes de la moelle osseuse et sont caractérisés par une prolifération clonale de blastes menant à une hématopoïèse inefficace et à des cytopénies périphériques (anémie, neutropénie, thrombocytopénie). La maladie peut se présenter *de novo* ou survenir à la suite d'une chimiothérapie, d'un traitement de radiothérapie ou de l'évolution d'une maladie hématologique (SMD secondaires). Les signes et les symptômes de la maladie sont liés à la présence de cytopénies et incluent notamment la fièvre, la fatigue, la faiblesse, les vertiges, le teint pâle, l'essoufflement, les ecchymoses, les saignements et les infections à répétition. De nombreuses complications peuvent survenir en raison du dysfonctionnement de la moelle osseuse, telle la progression vers une LMA qui surviendra chez près d'un tiers des patients (Cazzola 2021). Le pronostic des patients atteints de SMD est estimé par divers modèles prédictifs dont celui de l'*International Prognostic Scoring System* (IPSS) basé sur la proportion de blastes dans la moelle osseuse, les cytopénies et la cytogénétique (Greenberg 1997). Une version plus récente du modèle, validée sur un nombre plus élevé de sujets (*IPSS-Revised, IPSS-R*), considère maintenant la gravité des cytopénies et inclut de nouveaux variants cytogéniques (Greenberg 2012). Ces deux derniers modèles sont utilisés en clinique selon les experts consultés. Finalement, le système de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) s'appuie sur la classification morphologique, la cytogénétique et la présence d'anémie sévère (*WHO-Based Prognostic Scoring System*, WPSS) (Della Porta 2015). La classification French-American-British (FAB), sur laquelle repose l'indication de Santé Canada, n'est plus que très rarement utilisée par les cliniciens (Bennett 1982).

Le choix du traitement dépend non seulement de variables pronostiques, mais aussi des besoins en transfusions, de la présence de blastes dans la moelle osseuse, des profils cytogénétiques et mutationnels,

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

des comorbidités, de l'exposition antérieure à un agent hypométhylant et de l'admissibilité du patient à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques. Cette dernière est le seul traitement potentiellement curatif à ce jour. Les lignes directrices et consensus d'experts les plus récents classifient de façon générale les patients atteints d'un SMD en deux groupes, soit à risque faible ou à risque élevé (représentant environ les deux tiers et le tiers des patients atteints d'un SMD, respectivement) afin de déterminer le plan de traitement. La population à risque faible est généralement identifiée comme étant celle présentant un score IPSS faible ou intermédiaire-1 (INT-1), ou un score IPSS-R inférieur ou égal à 3,5. Celle à risque élevé inclut la population présentant un score IPSS intermédiaire-2 (INT-2) ou élevé, ou un score IPSS-R supérieur à 3,5. Les traitements pour les patients à risque faible ont pour but de réduire les cytopénies (l'anémie étant la plus fréquente) et d'améliorer leur qualité de vie. Divers traitements peuvent être employés pour traiter les cytopénies symptomatiques ainsi que les complications qui y sont associées, telles que les transfusions, les agents stimulant l'érythropoïèse (érythropoïétines recombinantes), la lénalidomide en présence d'une délétion du chromosome 5q, les facteurs stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF), les immunosuppresseurs, les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine, les chélateurs de fer et les antibiotiques. Les bénéfices des agents hypométhylants, telle l'azacitidine, sont moins bien documentés pour le traitement du SMD à faible risque que lorsque la maladie est à risque élevé. L'azacitidine est inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements* à certaines conditions. Elle est rarement utilisée pour cette sous-population qui est moins bien représentée dans les études ayant comparé cet agent aux meilleurs soins de soutien ou aux traitements conventionnels (Silverman 2002, Fenaux 2009). L'indication reconnue dans la *Liste des médicaments – Établissements* pour l'azacitidine n'inclut d'ailleurs pas le traitement du SMD à risque faible. Pour les patients à risque élevé, l'objectif du traitement est de réduire la possibilité que la maladie se transforme en LMA et le risque de décès. Lorsqu'ils sont inadmissibles à une greffe, l'azacitidine est le traitement standard de première intention. Ce médicament s'administre par voie sous-cutanée, en clinique d'oncologie, généralement à raison d'une dose par jour, 7 jours par cycle de 28 jours, jusqu'à la progression de la maladie. Finalement, en l'absence de symptômes ou en présence de cytopénies légères ou modérées, une surveillance active sans traitement immédiat est appropriée.

<u>LMMC</u>
Autrefois identifiée comme une sous-classe des SMD dans la classification FAB, la LMMC est maintenant reconnue comme une entité distincte. Elle fait partie de la classification des SMD et de syndromes myéloprolifératifs selon la classification de l'OMS. Elle demeure toutefois très rare (Arber 2016). La LMMC est caractérisée par une accumulation persistante de monocytes dans le sang périphérique et présente certaines similitudes cliniques et biologiques avec les SMD. Les personnes atteintes de cette maladie présentent habituellement des cytopénies et des anomalies cytogénétiques. Le risque de transformation en LMA est d'environ 15 à 20 %. La LMMC est traitée de façon similaire aux SMD (Patnaik 2020) et les patients pour lesquels un traitement est indiqué reçoivent habituellement de l'azacitidine et parfois de l'hydroxyurée.

Besoin de santé
Le SMD et la LMMC sont des conditions hétérogènes. Les objectifs des traitements varient selon la gravité de la maladie. Toutefois, la visée est palliative lorsque le patient est inadmissible à la greffe, indépendamment du risque. Il existe un besoin dans la population à faible risque pour de nouveaux traitements pouvant réduire, davantage que ceux actuellement disponibles, les symptômes de la maladie ainsi que les conséquences des cytopénies, dont la dépendance aux transfusions, et améliorer la qualité

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

de vie. Par ailleurs, chez les patients à risque élevé, un nouveau traitement devrait réduire le risque de transformation en LMA et améliorer la survie globale. Puisque les traitements actuels visent notamment une amélioration de la qualité de vie, il serait souhaitable qu'un nouveau médicament ait un profil d'innocuité favorable et un mode d'administration adapté à une clientèle plutôt fragile, dont les déplacements pour recevoir des soins peuvent représenter un défi.

Analyse des données

Plusieurs publications sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Parmi celles analysées, les articles de Kantarjian (2006) et de Lübbert (2011) ont été utilisés pour la comparaison de la décitabine injectable aux meilleurs soins de soutien. Les études ASCERTAIN (Garcia-Manero 2019, Savona 2020, FDA 2020 et données non publiées) et ASTX727-01-B (Garcia-Manero 2020) ont aussi été considérées pour l'évaluation de l'association décitabine/cédazuridine. De plus, une comparaison indirecte soumise par le fabricant et non publiée a été évaluée et les résultats ont été mis en parallèle avec des comparaisons indirectes publiées (Lee 2013, Xie 2015, Zeidan 2016 et Liu 2021).

Décitabine injectable

L'association décitabine/cédazuridine se veut une alternative par voie orale à la décitabine injectable. Ce dernier médicament est commercialisé depuis 2006 aux États-Unis, où il fait partie des options de traitements disponibles pour le traitement du SMD présentant un score IPSS INT-1, INT-2 ou élevé (NCCN 2021). Au Canada, la situation est différente, puisque ce médicament n'a reçu un avis de conformité de Santé Canada qu'en 2019. Aucune demande d'évaluation n'a été soumise à l'INESSS pour la décitabine injectable et elle n'est pas utilisée par les cliniciens consultés, sauf exception. Deux études ont comparé l'efficacité de ce médicament aux meilleurs soins de soutien pour le traitement du SMD et aucune étude de phase III n'a comparé directement la décitabine à l'azacitidine.

L'étude DAC0007 (Kantarjian) est une étude de phase III à répartition aléatoire et à devis ouvert. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité de la décitabine administrée par voie intraveineuse (IV) en ajout aux meilleurs soins de soutien comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls, un comparateur jugé adéquat au moment où celle-ci a été réalisée. Elle a inclus 170 adultes atteints d'un SMD *de novo* ou secondaire, avec un score IPSS INT-1 (31 % de la population à l'étude) ou plus. La proportion de patients atteints d'une LMMC était de 8 % dans la population étudiée et 18 % avaient des blastes entre 20 et 30 %, puisque les critères diagnostics du SMD, à l'époque où l'étude a été réalisée, incluait cette population. Cela n'est toutefois plus le cas de nos jours. Tous les sujets devaient présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2. La population était stratifiée selon le type de SMD (*de novo* ou secondaire), l'IPSS et le site où le traitement était administré. La posologie de la décitabine IV était de 15 mg/m^2 toutes les 8 heures, les jours 1 à 3 de chaque cycle de 42 jours. Les coparamètres principaux de l'étude sont les pourcentages de réponse complète ou partielle et maintenue pendant au moins huit semaines, ainsi que le délai d'apparition de la LMA ou du décès. La valeur p a été ajustée pour les analyses intermédiaires et finales et les coparamètres principaux. Les résultats après un suivi médian non précisé montrent que 17 % des sujets du groupe décitabine IV ont eu une réponse complète ou partielle, alors qu'aucun sujet n'a répondu dans le groupe comparateur ($p < 0,001$). Ce pourcentage de réponse semble constant dans les analyses de sous-groupes, indépendamment de l'IPSS ou de la cytogénétique. Le délai médian de transformation en LMA ou du décès est de 12,1 mois dans le groupe décitabine et de 7,8 mois dans celui des meilleurs soins de soutien. Cette différence n'est toutefois pas statistiquement significative ($p = 0,16$). Les résultats de cette publication montrent une réduction des besoins en transfusions de globules rouges

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 une amélioration de la qualité de vie. Ceux-ci sont toutefois considérés comme exploratoires, puisqu'ils n'ont pas été ajustés pour contrôler l'inflation du risque alpha résultant des comparaisons multiples.

L'étude EORTC 06011 (Lübbert) est similaire à l'essai précédent en ce qui a trait au devis, aux traitements évalués ainsi qu'aux critères d'inclusion et d'exclusion. Elle a inclus 233 adultes âgés de 60 ans ou plus. La population à l'étude a été stratifiée selon la cytogénétique, l'IPSS, le type de SMD et le site où a été administré le traitement. Le paramètre principal est la survie globale. Peu de sujets avaient un SMD à faible risque (7 % de INT-1) ou une LMMC (6 % de la population étudiée). Les résultats, après un suivi médian de 2,5 ans, indiquent une survie globale médiane de 10,1 mois dans le groupe décitabine et de 8,5 mois dans celui des meilleurs soins de soutien (rapport des risques instantanés [RRI] 0,88, intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] 0,66 à 1,17, p = 0,38). Parmi la population étudiée, 19 % des sujets du groupe décitabine ont eu une réponse complète ou partielle et aucun dans le groupe ayant reçu les meilleurs soins de soutien. Les résultats de qualité de vie semblent montrer une tendance à une amélioration de celle-ci.

De ces deux études, il ressort que la décitabine IV est plus efficace que les meilleurs soins de soutien quant au pourcentage de patients présentant une réponse complète ou partielle. Cependant, un gain statistiquement significatif de survie sans leucémie ou de survie globale en comparaison avec les meilleurs soins de soutien n'a pu être objectivé, contrairement à l'azacitidine dans l'étude de Fenaux. Une des hypothèses avancées par les experts consultés est que le nombre médian de cycles administrés est insuffisant pour que des bénéfices substantiels puissent être démontrés. Après la publication de celles-ci, l'importance de la persistance au traitement afin de maximiser l'efficacité des hypométhylants a été mieux décrite. Par ailleurs, la posologie optimale de la décitabine pour produire et maintenir la déméthylation n'est pas connue, bien que des schémas d'administration alternatifs aient été proposés. Les principales toxicités de la décitabine IV sont similaires à celles de l'azacitidine, mis à part les réactions au site d'injection qui peuvent être observées avec ce dernier médicament, puisqu'il est généralement administré par voie sous-cutanée. Pour toutes ces raisons, les cliniciens considèrent qu'il n'est pas justifié de recourir à la décitabine IV, une autre option avec de meilleures données étant disponible.

<u>Études ayant évalué l'association décitabine/cédazuridine</u>

ASCERTAIN

L'étude ASCERTAIN (ASTX727-02) est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire en chassé-croisé pendant les deux premiers cycles, suivie d'un traitement unique pour tous les sujets. Elle a pour but de comparer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la forme orale de la décitabine (l'association décitabine/cédazuridine) à sa forme IV (décitabine IV). Elle a inclus 138 sujets, dont 133 traités. Ils étaient atteints d'un SMD présentant un score IPSS INT-1, INT-2 ou élevé ou d'une LMMC. Tous devaient être candidats à un agent hypométhylant. Les patients devaient présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. Cette étude n'a pas encore fait l'objet d'une publication révisée par les pairs.

La dose de décitabine/cédazuridine était d'un comprimé de 35 mg/100 mg, soit une dose fixe. Celle de décitabine IV variait selon la surface corporelle (20 mg/m^2). Les deux médicaments étaient administrés une fois par jour, les jours 1 à 5 d'un cycle de 28 jours. La moitié des patients ont reçu la forme orale pour le cycle 1 et la forme IV pour le cycle 2. Les traitements étaient inversés dans l'autre groupe. À partir du

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

cycle 3, tous les patients ont reçu le traitement oral jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité inacceptable.

Le paramètre d'évaluation principal examine la pharmacocinétique des deux médicaments. Elle a été comparée en mesurant le ratio oral/IV de la moyenne géométrique des moindres carrés de l'aire sous la courbe (ASC) des jours 1 à 5. L'analyse principale était prévue après que tous les sujets ont reçu un minimum de deux cycles; elle a été réalisée après un suivi médian de 5,2 mois. L'analyse finale était prévue lorsque tous les sujets avaient été suivis pendant un minimum de six mois ou qu'ils avaient cessé définitivement le traitement; elle a été réalisée après 12,6 mois. La taille d'échantillon a été calculée selon l'hypothèse voulant que l'intervalle de confiance à 90 % devait se situer entre 0,8 et 1,25. Aucune hypothèse statistique n'a été émise pour les paramètres d'évaluation secondaires. Les principaux résultats des deux analyses prévues au protocole sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux paramètres de l'étude ASCERTAIN (Garcia-Manero 2019, Savona 2020 et FDA 2020)

Paramètre	Décitabine/cédazuridine (n = 133)	
	Pourcentage	**Intervalle de confiance**
ANALYSE PRINCIPALE EFFECTUÉE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 5,2 MOIS		
Ratio de l'ASC PO/IV[a,b]	98,9	92,7 à 105,6[c]
Différence de pourcentage de déméthylation de l'ADN (PO-IV)[d] Cycle 1[e] Cycle 2[g]	 -0,730 -0,818	 -2,838 à 1,378[f] -2,890 à 1,255[f]
ANALYSE FINALE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 12,6 MOIS		
Réponse tumorale objective[d,h]	61	52 à 69[f]
Réponse complète[d,]	21	15 à 29[f]
Indépendance aux transfusions de globules rouges ou de plaquettes pendant un minimum de 56 jours[d,i]	52,6	39,0 à 66,0[f]

ASC : Aire sous la courbe; IV : Voie intraveineuse; PO : Voie orale, *per os*.

a Ratio des moyennes géométriques des moindres carrés de l'ASC entre 0 et 24 heures des jours 1 à 5 entre l'association décitabine/cédazuridine PO et la décitabine IV pour la population appariée. Résultat exprimé en pourcentage.

b Paramètre évalué sur 123 sujets.

c Intervalle de confiance à 90 %. Les bornes inférieures et supérieures de l'intervalle de confiance sont à l'intérieur de celles prédéterminées (0,80 à 1,25).

d Paramètre considéré comme exploratoire, car aucune hypothèse statistique n'était prévue au protocole.

e Paramètre évalué sur 62 sujets pour ce cycle.

f Intervalle de confiance à 95 %.

g Paramètre évalué sur 63 sujets pour ce cycle.

h Évaluée par un comité indépendant selon les critères IWG 2006 (Cheson 2006). Inclut les patients ayant eu une réponse complète, partielle, une réponse complète dans la moelle osseuse ou une amélioration des paramètres hématologiques. Résultat exprimé en pourcentage de sujets.

i Paramètre évalué sur les 57 sujets dépendants de transfusions de globules rouges ou de plaquettes au début de l'étude.

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

- Cette étude est de faible qualité méthodologique et elle inclut un petit nombre de sujets, alors que le SMD n'est pas considéré comme une maladie rare. Une étude comparative pour l'entièreté du traitement et incluant plus de sujets aurait été possible.
- Le devis en chassé-croisé est rarement utilisé en oncologie. Dans le cas présent, il est adéquat pour évaluer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie, chaque sujet étant son propre témoin.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 déplore cependant que les deux traitements n'aient été comparés que pour les deux premiers cycles. Aucune comparaison des deux médicaments pour des paramètres cliniques ou pour l'évaluation de l'innocuité au-delà des deux premiers cycles n'est disponible. Une étude de non-infériorité aurait été préférable pour l'évaluation des paramètres cliniques. Cela aurait toutefois nécessité le recrutement de plus de sujets.

- La décitabine IV est un comparateur adéquat pour démontrer une équivalence pharmacocinétique à l'association décitabine/cédazuridine. Cependant, ce comparateur n'a jamais fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS et n'est pas utilisé au Québec. Ainsi, l'étude est difficilement généralisable à la pratique québécoise.
- Un biais de détection des paramètres subjectifs, telle l'innocuité, est possible en raison du devis ouvert.
- La réponse complète est un paramètre peu pertinent selon les cliniciens consultés. En effet, il est possible d'obtenir des bénéfices d'un traitement pour la condition évaluée, notamment sur les transfusions ou la qualité de vie, même lorsqu'elle n'est pas atteinte.
- La posologie de la décitabine IV dans l'étude ASCERTAIN est différente de celle utilisée dans les études DAC0007 et EORTC 06011 (135 mg/m^2/cycle, cycles de 42 jours). Toutefois, une méta-analyse montre que la posologie retenue dans l'essai ASCERTAIN entraînerait un meilleur taux de rémission complète pour le traitement du SMD, ce qui est rassurant (Yang 2017).
- La déméthylation de l'ADN n'est pas un paramètre mesuré en clinique ni dans les études évaluant des médicaments pour le traitement du SMD. Il n'y a pas de corrélation documentée entre ce paramètre pharmacodynamique et des paramètres cliniques. Néanmoins, dans le contexte où ce paramètre est utilisé pour comparer la décitabine IV à sa forme orale, il pourrait être acceptable.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de la qualité de vie, ce qui constitue une limite.
- L'âge médian des sujets de cette étude était de 71 ans. Il y a plus plus d'hommes que de femmes (65 % contre 35 %). La population de l'étude est hétérogène, puisqu'elle inclut des patients atteints d'un SMD avec un score IPSS faible ou INT-1 pour 53 % de la population à l'étude, et INT-2 ou élevé pour 28 % de la population à l'étude. Il y a également 12 % de sujets atteints de LMMC. Trente pour cent des sujets étaient dépendants aux transfusions de globules rouges et 7,5 % aux transfusions de plaquettes au début de l'étude. La population de l'étude correspond généralement à celle incluse dans les études de phase III ayant comparé la décitabine IV aux meilleurs soins de soutien.
- Le nombre médian de cycles reçus est de 8 (intervalle de 1 à 18), ce qui est plus élevé que celui des études de Kantarjian et de Lübbert. Cela correspond environ au nombre de cycles d'hypométhylants administrés en pratique.

Les résultats montrent qu'une dose fixe de l'association décitabine/cédazuridine entraîne une exposition systémique à la décitabine similaire à celle obtenue avec 20 mg/m^2 de décitabine IV. En effet, les bornes inférieures et supérieures de l'IC90 % de l'ASC se trouvent à l'intérieur de celles déterminées a priori. Par ailleurs, la faible différence entre les deux groupes pour le pourcentage de déméthylation de l'ADN semble indiquer que la forme orale produit et maintient la déméthylation comme souhaité, au même titre que la forme IV. La réponse complète semble plus importante dans le sous-groupe de sujets atteints d'un SMD que dans celui de la LMMC (22 % et 13 %), bien que le résultat concernant ce dernier ne repose que sur un total de 16 sujets. Le délai médian de la réponse complète est de 132 jours (65 à 462), ce qui signifie que l'exposition prolongée est requise avant de conclure à un échec du traitement, au même titre que les autres agents hypométhylants. Le médicament semble procurer une indépendance aux transfusions, du moins temporairement, ce qui est considéré comme un bénéfice clinique pertinent. Toutefois, 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).

l'absence de comparateur durant la majeure partie de l'étude, l'évaluation de la survie sans leucémie et de la survie globale ne peut être pleinement appréciée, ces paramètres secondaires étant grandement affectés par les facteurs pronostics, notamment l'IPSS ou l'IPSS-R. Par ailleurs, les médianes estimées rapportées dans une mise à jour sont de [redacted] jours ([redacted] à [redacted]) pour la survie sans leucémie et de [redacted] jours ([redacted] à [redacted]) pour la survie globale. L'étude n'évalue pas l'effet de la voie d'administration sur la persistance au traitement et n'objective pas son effet sur la qualité de vie. Parmi la population traitée, 20 % des sujets ont reçu une greffe de cellules souches après le traitement par l'association décitabine/cédazuridine.

Les résultats d'innocuité sont présentés selon la forme reçue pendant les cycles 1 et 2 et pour la combinaison décitabine/cédazuridine à partir du cycle 3. Pour les cycles 1 et 2, plus de sujets ont rapporté un effet indésirable sérieux avec l'association décitabine/cédazuridine (30,8 %) qu'avec la décitabine IV (18,2 %). Cependant, une différence moindre est notée pour ces effets indésirables lorsqu'ils sont considérés comme liés au traitement ([redacted] % contre [redacted] %). Avec l'association décitabine/cédazuridine, il y a eu notamment plus de thrombocytopénie (43,8 % contre 37,9 %), de neutropénie (35,4 % contre 31,8 %), d'anémie (36,9 % contre 31,8 %) et de fatigue (23,8 % contre 16,7 %) qu'avec la décitabine IV. Ces différences sont jugées comme acceptables, les doses pouvant être réduites lorsque nécessaire. À partir du troisième cycle, les principaux effets indésirables rapportés ont été la thrombopénie ([redacted] %), la neutropénie ([redacted] %) et la leucopénie ([redacted] %).

ASTX727-01

L'étude ASTX727-01 est une étude de phase II (Garcia-Manero 2020). Elle est basée sur le même devis que l'étude ASCERTAIN. Toutefois, la population à l'étude était plus petite (n = 80) et quelques différences dans les critères d'inclusion et d'exclusion ainsi qu'au plan statistique sont notées. Les résultats, après un suivi médian de 24,3 mois, vont dans le même sens que ceux décrits préalablement, notamment pour la comparaison de l'ASC et la différence sur le pourcentage de déméthylation de l'ADN. Le pourcentage de réponse complète semble plus élevé chez les sujets atteints de LMMC que chez ceux atteints de SMD (29,4 et 19 % respectivement), ce qui diverge de la publication précédente. Le résultat du sous-groupe LMMC ne repose cependant que sur 17 sujets. Les résultats sur l'innocuité sont comparables à ceux de l'étude ASCERTAIN. Les mêmes constats et limites que ceux décrits pour la publication précédente sont présents.

<u>Comparaisons indirectes</u>

Dans le contexte québécois actuel, les patients pour lesquels l'administration d'un agent hypométhylant est indiquée sont traités par l'azacitidine. En l'absence de données comparant directement ce médicament à la décitabine IV ou à sa forme orale, le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau (MAenR) non publiée. Celle-ci a pour but notamment de comparer l'association décitabine/cédazuridine ou la décitabine IV à l'azacitidine et aux meilleurs soins de soutien. Plusieurs paramètres ont été évalués, notamment ceux de survie (survie globale et survie sans leucémie), de réponse (réponse objective, réponse complète et amélioration des paramètres hématologiques), ainsi que d'innocuité (neutropénie, anémie et thrombopénie). L'indépendance aux transfusions et la qualité de vie n'ont toutefois pas été évaluées. Trois réseaux sont présentés par le fabricant : le réseau synthétique, le réseau limité et le réseau complet.

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

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

- La revue de littérature systématique a été réalisée adéquatement selon une stratégie de recherche bien définie. Le processus semble rigoureux. Les études retenues sont pertinentes; elles incluent quatre études de phase III ayant comparé l'azacitidine ou la décitabine IV aux meilleurs soins de soutien ou aux traitements conventionnels. À celles-ci s'ajoute l'étude ASCERTAIN, car aucune étude n'a comparé l'association décitabine/cédazuridine sur des paramètres d'efficacité et d'innocuité à long terme.
- Certaines différences entre les études incluses sont présentes, notamment au regard de critères d'inclusion (ECOG, âge, score IPSS, inclusion ou non de SMD secondaires), de la répartition des caractéristiques de base des sujets (classification FAB, IPSS et cytogénétique), des critères d'évaluation de la réponse, du nombre de cycles administrés, de la permutation des traitements et des durées de suivi. Certaines de ces caractéristiques ont une valeur pronostique.
- Le nombre d'études incluses dans les trois réseaux demeure faible, soit trois ou cinq études par réseau. Ceux-ci sont ouverts, ce qui limite la robustesse de la comparaison indirecte et rend impossible l'évaluation de la cohérence entre les estimations directes et indirectes de la MAenR. Cette méta-analyse a été réalisée selon un modèle à effet fixe pour cette raison. Ce type de modèle repose sur l'hypothèse selon laquelle l'ensemble des études incluses dans le réseau renferme le même véritable effet du traitement, celui-ci émanant d'une seule et même population. Ce modèle présume qu'il n'y a pas de facteurs modificateurs d'effet ou que ceux-ci sont distribués également entre toutes les études incluses dans le réseau. Or, certaines différences décrites préalablement pourraient contredire cette hypothèse.
- Afin de pallier l'absence de données comparatives pour l'association décitabine/cédazuridine, le fabricant a utilisé pour le réseau synthétique les résultats du groupe ayant reçu les meilleurs soins de soutien de l'étude DAC0007 (Kantarjian) et les a appariés à ceux de l'étude ASCERTAIN, sans procéder à des ajustements. Cela a mené à la création d'une « pseudo-étude » et a permis de lier l'association décitabine/cédazuridine de manière indirecte à l'azacitidine. Il est à noter toutefois que la période de recrutement entre les deux études est différente (2001-2004 pour DAC0007 et 2018-2019 pour ASCERTAIN). Les traitements de soutien ont grandement évolué entre les deux périodes (qualité des produits sanguins, médicaments [chélateurs de fer, antiinfectieux, érythropoïétines recombinantes, lénalidomide]), ce qui entache la comparaison de certains paramètres. Il est également attendu que la mesure du pourcentage de blastes dans la moelle osseuse soit plus précise de nos jours, élément pouvant modifier l'évaluation du taux de réponse. Ce devis est hautement sujet à un biais de sélection dans le choix du groupe ayant eu les meilleurs soins de soutien.
- Afin d'apprécier les résultats concernant les réseaux limité et complet, on doit présumer que l'efficacité et l'innocuité de la décitabine IV sont comparables à celles de l'association décitabine/cédazuridine. Ces réseaux amenuisent le biais de sélection introduit dans le réseau synthétique. Toutefois, les formes orales et IV n'ont été comparées que sur des paramètres pharmacocinétique et pharmacodynamique, et sur une courte durée. L'extrapolation à une efficacité et une innocuité similaires demeure incertaine. De plus, la posologie évaluée pour la comparaison de la décitabine IV aux meilleurs soins de soutien est différente de celle à laquelle elle a été comparée à l'association décitabine/cédazuridine, ce qui ajoute à l'incertitude.

Les résultats varient d'un réseau à l'autre, ce qui indique la présence d'hétérogénéité entre les études et augmente l'incertitude entourant l'appréciation des résultats. Cette incertitude est également observée dans d'autres comparaisons indirectes répertoriées par l'INESSS (Lee 2013, Xie 2015, Liu 2021,

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

Zeidan 2016). De plus, les estimations présentent des intervalles de crédibilité larges, ce qui réduit la précision des résultats. Le réseau complet est celui apparaissant avoir le moins de limites. Les résultats sont empreints de beaucoup d'incertitude, soutenus par les intervalles de crédibilités peu précis. Les estimations des principaux paramètres (survie globale et survie sans leucémie) sont en défaveur de la décitabine comparativement à l'azacitidine, ce qui est aussi le cas avec les comparaisons répertoriées de Liu pour l'évaluation de la survie sans leucémie et de Zeidan pour la survie globale.

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

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

Les cliniciens consultés reconnaissent qu'un besoin de santé existe pour un médicament plus facile à administrer que l'azacitidine, le standard actuel. En effet, ceux-ci considèrent qu'un traitement par ce médicament exige plusieurs déplacements chaque mois pour le patient et son proche aidant, le cas échéant, et que cela peut se répercuter négativement la qualité de vie. Ce médicament doit être administré en clinique externe d'oncologie, en raison de sa courte durée de stabilité une fois reconditionné et du personnel spécialisé nécessaire à sa préparation et à son administration. De plus, certains patients développent des réactions parfois douloureuses au site d'injection. Les experts consultés estiment qu'environ 10 % des patients atteints d'un SMD seraient actuellement admissibles à l'azacitidine, mais ne le reçoivent pas en raison de son mode d'administration ou parce que ces derniers jugent que les bénéfices potentiels sont insuffisants comparativement aux inconvénients. Pour les mêmes raisons, certains patients abandonnent le traitement avant la progression de la maladie. Rappelons que pour la grande majorité des patients, la visée du traitement est palliative.

L'indication reconnue par Santé Canada inclut plusieurs sous-types de SMD ainsi que le traitement de la LMMC. Les cliniciens considèrent que le besoin de santé diffère selon les sous-populations. En effet, les patients avec un SMD à faible risque sont traités pendant plusieurs années. L'association décitabine/cédazuridine pourrait être préférée par certains cliniciens pour cette raison, lorsqu'ils considèrent que l'état de la maladie requiert le recours aux agents hypométhylants. Par ailleurs, certains affirment que le médicament ne remplacerait pas l'azacitidine comme traitement de choix pour le SMD à risque élevé. Ce médicament pourrait toutefois devenir une option pour les patients ne pouvant se déplacer fréquemment à l'hôpital pour recevoir des injections d'azacitidine, ce qui constituerait une meilleure option que les meilleurs soins de soutien, approche qui leur est proposée actuellement. Finalement, en raison de la faiblesse de la preuve de l'efficacité de l'azacitidine pour traiter la LMMC, certains cliniciens mentionnent qu'ils seraient confortables à utiliser l'association décitabine/cédazuridine pour cette sous-population, la qualité de la preuve étant aussi faible.

Par ailleurs, l'absence d'une comparaison directe entre l'association décitabine/cédazuridine et le standard de soins est déplorée, puisque cela aurait pu déterminer si une efficacité minimalement similaire est présente. Des cliniciens considèrent qu'il serait possible de réaliser une étude comparative de meilleure qualité. Bien qu'ils reconnaissent une équivalence pharmacocinétique et pharmacodynamique entre les formes IV et orale, l'extrapolation de ces résultats à une efficacité et à une innocuité similaire

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

demeure incertaine. De plus, les résultats de la comparaison indirecte montrent que la décitabine IV, à laquelle l'association décitabine/cédazuridine constitue une alternative, ne se distingue pas des meilleurs soins de soutien quant à la survie sans leucémie et la survie globale, contrairement à l'azacitidine. Toujours selon cette comparaison, il est aussi possible que les bénéfices de l'association décitabine/cédazuridine soient inférieurs à ceux de l'azacitidine. Les cliniciens considèrent qu'un risque est présent que des patients admissibles à l'azacitidine, dont l'efficacité est beaucoup mieux démontrée, reçoivent l'association décitabine/cédazuridine en raison de sa commodité d'administration. Ils sont d'avis que l'administration orale de la décitabine/cédazuridine ne compense pas le risque d'efficacité moindre par rapport à l'azacitidine. En conclusion, les cliniciens considèrent que le niveau de confiance pour un rapport entre les risques et les bénéfices minimalement similaire à l'azacitidine est manquant en raison de l'insuffisance de la preuve.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'association décitabine/cédazuridine n'est pas démontrée pour le traitement du syndrome myélodysplasique (SMD) et de la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC).

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

Motifs de la position unanime

- Les données comparant sur deux cycles la décitabine/cédazuridine par voie orale et la décitabine intraveineuse (IV) proviennent de deux études de faible qualité méthodologique et de portée limitée. Elles permettent de conclure à une exposition similaire de la décitabine/cédazuridine de forme orale, administrée à dose fixe, et la forme IV, à la dose comparée. Par ailleurs, le médicament oral semble réduire les besoins de transfusions chez certains patients. Aucune comparaison directe de l'efficacité et de l'innocuité à long terme de l'association décitabine/cédazuridine avec la décitabine administrée par voie IV n'est disponible.
- La décitabine IV, à laquelle l'association décitabine/cédazuridine est une alternative, n'a pas démontré de bénéfices de survie globale ni de survie sans leucémie en comparaison des meilleurs soins de soutien, alors qu'un tel bénéfice a été démontré avec l'azacitidine, le traitement standard.
- Le profil d'innocuité entre les formes orale et IV de la décitabine est relativement similaire durant les deux premiers cycles de traitement. L'absence de données à plus long terme est déplorée.
- La qualité de vie différentielle entre l'association décitabine/cédazuridine et la décitabine IV n'a pas été évaluée.
- Comparativement à l'azacitidine, les conclusions de la comparaison indirecte sont variables pour un même paramètre, ce qui ajoute à l'incertitude. On ne peut exclure que la décitabine soit d'efficacité inférieure à l'azacitidine.
- L'administration orale de l'association décitabine/cédazuridine constitue un avantage indéniable par rapport à l'azacitidine, dont l'administration sous-cutanée nécessite de fréquents déplacements en centre hospitalier et peut entraîner des réactions cutanées

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

douloureuses. Bien qu'un besoin de santé existe pour des options de traitement plus faciles à administrer que l'azacitidine, l'incertitude quant à l'efficacité clinique de la décitabine/cédazuridine ne compense pas l'avantage de sa voie d'administration.

- Il existe un risque que des patients admissibles à l'azacitidine reçoivent l'association décitabine/cédazuridine en raison de son mode d'administration plus commode, malgré l'incertitude sur l'efficacité et l'innocuité. De plus, l'indication demandée par le fabricant est large et inclut notamment les patients atteints d'un SMD présentant un score selon l'*International Prognostic Scoring System* (IPSS) intermédiaire-1, alors que les hypométhylants sont rarement utilisés actuellement dans cette sous-population au Québec.
- Des données supplémentaires provenant d'une comparaison directe à plus long terme sont nécessaires pour confirmer son efficacité et son innocuité comparatives dans ce contexte clinique qui n'est pas rare.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et coll.** The 2016 revision to the World health organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127(20):2391-405.
- **Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et coll.** Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1982;51:189-99.
- **Cazzola M.** Myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2021;383(14):1358-74.
- **Cheson BF, Greenberg PL, Bennett JM, et coll.** Clinical application and proposal for modification of the International working group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Blood 2006;108(2):419-25.
- **Della-Porta MG, Tuechler H, Malcovati L, et coll.** Validation of WHO classification-based prognostic scoring system (WPSS) for myelodysplastic syndromes and comparison with the revised international prognostic scoring system (IPSS-R). A study of the International working group for prognosis in myelodysplasia (IWG-PM). Leukemia 2015;29(7):1502-13.
- **Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et coll.** Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes : a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol 2009;10(3): 223-32.
- **Food and drug administration (FDA).** Center for drug evaluation and research. Inqovi[MC] Application number 212576Orig1s000. Multi-discipline review. Disponible à : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/212576Orig1s000MultidisciplineR.pdf
- **Garcia-Manero G, Griffiths EA, Steensma DP, et coll.** Oral cedazuridine/decitabine for MDS and CMML : a phase 2 pharmacokinetic/pharmacodynamic randomized crossover study. Blood 2020;136(6): 674-83.
- **Garcia-Manero G, McCloskey J, Griffiths E, et coll.** Pharmacokinetic exposure equivalence and preliminary efficacy and safety from a randomized cross-over phase 3 study (ASCERTAIN) of an oral hypomethylating agent ASTX727 (cedazuridine/decitabine) compared to IV decitabine. Présentation orale à l'ASH. 7 au 10 décembre 2019, Orlando, Floride.
- **Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et coll.** International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997;89(6):2079-88.
- **Greenberg P, Tuechler H, Schanz J, et coll.** Revised international prognostic scoring system for myelodysplatic syndromes. Blood 2012;120(12):2454-65.
- **Kantarjian H, Issa JPJ, Rosenfeld CS, et coll.** Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes : results of a phase III randomized study. Cancer 2006;106(8):1794-80.
- **Lee, YG, Kim I, Yoon SS, et coll.** Comparative analysis between azacytidine and decitabine for the treatment of myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 2013.161(3):339-47.
- **Leukemia & lymphoma society of Canada.** Blood Cancer in Canada, *Facts & Stats 2016*. 2016. https://www.llscanada.org/sites/default/files/National/CANADA/Pdf/InfoBooklets/Blood_Cancer_in_Canada_Facts_%26_Stats_2016.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).

- **Liu W, Zhou Z, Chen L, et coll.** Comparison of azacitidine and decitabine in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia : a network meta-analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2021. 24 février;S2152-60.
- **Lübbert M, Suciu S, Baila L, et coll.** Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy : final results of the randomized phase III study of the European organisation for research and treatment of cancer leukemia group and German MDS study group. J Clin Oncol 2011;29:1987-96.
- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** NCCN clinical practice guidelines in oncology: Myelodysplastic syndromes. Version 3.2021. 2021: 102 pages.
- **Patnaik MM, Tefferi A.** Chronic myelomonocytic leukemia: 2020 update on diagnosis risk stratification and management. Am J Hematol 2020;95(1):97-115.
- **Savona M, McCloskey JK, Griffiths EA, et coll.** Clinical efficacy and safety of oral decitabine/cedazuridine in 133 patients with myelodysplastic syndromes (MDS) and chronic myelomonocytic leukemia (CMML). Présentation orale à ASH (virtuel). 5 décembre 2020.
- **Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et coll.** Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the Cancer and leukemia groupe B. J Clin Oncol. 20(10):2429-40.
- **Xie M, Jiang Q, Xie Y.** Comparison between and azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome: a meta-analysis with 1 392 participants. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2015.15(1):22-8.
- **Yang B, Yu R, Cai L, et coll.** A comparison of therapeutic dosages of decitabine in treating myelodysplastic syndrome: a meta-analysis. Ann Hematol 2017;96:1811-23.
- **Zeidan AM, Davidoff AJ, Long JB, et coll.** Comparative clinical effectiveness of azacitidine versus decitabine in older patients with myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 2016;175(5):829-40.

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

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

OPDIVO[MC] et YERVOY[MC]

Mésothéliome pleural malin

Avis transmis au ministre en juin 2021

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

Marque de commerce : Yervoy
Dénomination commune : Ipilimumab
Fabricant : B.M.S.
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneurs : 5 mg/ml (10 ml et 40 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Opdivo[MC] et à Yervoy[MC], sur la *Liste des médicaments – Établissements,* pour le traitement du mésothéliome pleural malin (MPM), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indications reconnues

Opdivo[MC]

- en association avec l'ipilimumab, pour le traitement de première intention du mésothéliome pleural malin non résécable, 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, confirmée par imagerie.

Yervoy[MC]

- en association avec le nivolumab, pour le traitement de première intention du mésothéliome pleural malin non résécable, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

Évaluation

L'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 experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les cinq aspects prévus à la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût 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 la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et d'autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

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

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal humain de la sous-classe des IgG1, qui se lie spécifiquement à l'antigène 4 associé aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4). En bloquant cet antigène, l'ipilimumab réduit le mécanisme naturel d'inhibition du système immunitaire, ce qui permet aux cellules effectrices du système immunitaire de maintenir leur activité contre les cellules tumorales.

L'association nivolumab/ipilimumab s'administre par voie intraveineuse et est notamment indiquée « pour le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable ». Elle est actuellement inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du mélanome et de l'adénocarcinome rénal, à certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS de l'association Opdivo^{MC}/Yervoy^{MC} pour cette indication, évaluation commencée avant l'octroi de son avis de conformité.

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le mésothéliome malin est un cancer localement envahissant, rare et agressif qui se développe à partir des membranes séreuses, notamment la plèvre, le péritoine, le péricarde et la tunique vaginale (testicule), qui couvrent et protègent certains organes. Le MPM représente 65 à 80 % de tous les cas de mésothéliomes (Beasley 2021, Nicholson 2019, Yang 2008). Il affecte davantage les hommes que les femmes (5:1) et sa fréquence augmente avec l'âge (Kindler 2018). L'âge médian au diagnostic est d'environ 72 à 75 ans (Asciak 2021, Kindler). Au Canada (sauf le Québec), son incidence est estimée à 2,4 et à 0,7 cas pour 100 000 hommes ou femmes, respectivement (Statistiques Canada 2018). Selon les données colligées au Québec entre 1984 et 2007, le nombre projeté de nouveaux cas de MPM devrait culminer à environ 150 par an vers 2020 pour les hommes et à 35 vers 2025 pour les femmes, alors que le total combiné serait en moyenne de 180 cas par an sur la période allant de 2008 à 2032 (Krupoves 2015).

Des antécédents d'exposition à l'amiante sont le principal facteur de risque d'apparition d'un MPM. La période de latence entre l'exposition et la présentation de la maladie varie généralement de 20 à 40 ans, mais elle peut s'étendre au-delà de 60 ans (Alpert 2021, Kindler, Rusch 2012). Le MPM se subdivise en trois principaux sous-types histologiques : épithélioïde (60 à 80 % des cas), sarcomatoïde (5 à 15 %) et biphasique, qui présente à la fois des caractéristiques épithélioïdes et sarcomatoïdes (8 à 22 %) (Asciak, Case 2016, Nicholson, Verma 2018). Bien que le pronostic varie quelque peu selon le sous-type, celui-ci est sombre, avec une survie médiane d'environ 9 à 12 mois et une survie à cinq ans inférieure à 5 % (Asciak, Nicholson). Les patients qui présentent une tumeur de type épithélioïde ont toutefois un meilleur pronostic que ceux dont la tumeur est sarcomatoïde ou biphasique (Verma). Le pronostic des femmes est également légèrement moins sombre que celui des hommes, avec une survie à cinq ans d'environ 13 % (Taioli 2014).

La majorité des MPM sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie et, dans près de 80 % des cas, les patients ne sont pas admissibles à la chirurgie (Verma). Les options thérapeutiques de première intention alors offertes aux patients, à visée palliative, reposent principalement sur une chimiothérapie à base de pemetrexed et d'un sel de platine (carboplatine ou cisplatine). Chez les patients qui ne sont pas admissibles à un traitement à base d'un sel de platine, le pemetrexed ou la vinorelbine peuvent être considérés en monothérapie tandis l'association gemcitabine/cisplatine peut être employée chez ceux qui ne peuvent recevoir le pemetrexed. Finalement, les meilleurs soins de soutien sont prodigués aux patients ne pouvant ou ne voulant pas recevoir l'un de ces traitements.

Besoin de santé

Les patients atteints d'un MPM ont un sombre pronostic; sans traitement, leur décès survient généralement dans les 12 mois suivant le diagnostic (Asciak). Actuellement, les patients dont l'exérèse de la tumeur est inenvisageable ont peu d'options thérapeutiques et aucun traitement ciblé ni immunothérapie n'est disponible au Québec. Depuis le début des années 2000, le seul traitement de première intention avéré efficace est une chimiothérapie cytotoxique à base de pemetrexed et d'un sel de platine. L'ampleur de l'effet est toutefois modeste par rapport à une monochimiothérapie considérée comme peu efficace, avec une amélioration de la survie d'environ 2 à 3 mois (Vogelzang 2003). De plus, sa toxicité importante ainsi que son administration par voie intraveineuse peuvent limiter son utilisation, particulièrement chez des patients âgés. Ainsi, des options de traitements supplémentaires qui pourraient

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

prolonger la survie, avec un profil de toxicité acceptable et un mode d'administration par voie orale ou qui nécessite moins de déplacements au centre hospitalier, sont souhaitables. Il existe donc un grand besoin de thérapies plus efficaces, sécuritaires et qui n'ont pas d'effet négatif sur la qualité de vie.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude CheckMate 743 (Baas 2021) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une méta-analyse en réseau (MAenR), réalisée par le fabricant, a également été appréciée.

L'étude CheckMate 743 est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association nivolumab/ipilimumab à celles d'une chimiothérapie à base de pemetrexed et d'un sel de platine (carboplatine ou cisplatine). Elle inclut 605 adultes atteints d'un MPM non résécable, n'ayant jamais reçu de traitement à action systémique. Ces sujets présentaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1 et une maladie mesurable. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le sexe et le sous-type histologique de la tumeur.

Le nivolumab et l'ipilimumab étaient administrés par voie intraveineuse à raison d'une dose respective de 3 mg/kg toutes les 2 semaines et de 1 mg/kg toutes les 6 semaines, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, ou durant un maximum de 24 mois. Le sel de platine, choisi par les investigateurs, ainsi que le pemetrexed étaient quant à eux administrés selon leur posologie usuelle sur un maximum de 6 cycles de 21 jours. En présence d'effets indésirables significatifs, leur administration pouvait être interrompue, mais seules les doses des agents de chimiothérapie pouvaient être modifiées. À la progression de la maladie, la permutation entre les groupes n'était pas permise.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie globale. Une analyse intermédiaire était prévue au protocole; elle a été réalisée après la survenue de 89 % des événements attendus (419 événements). Le seuil de signification statistique pour cette analyse a été établi à 0,0345 avec la méthode d'O'Brien-Flemming. Aucune correction statistique n'a été effectuée pour les paramètres secondaires et les analyses de sous-groupes. Les principaux résultats de l'analyse intermédiaire, obtenus après un suivi médian de 29,7 mois 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 CheckMate 743 (Baas 2021)

Paramètre d'efficacité[a]	Nivolumab + ipilimumab (n = 303)	Chimiothérapie (n = 302)	RRI (IC95 %) ou valeur p
ANALYSE INTERMÉDIAIRE DE LA SURVIE GLOBALE : SUIVI MÉDIAN DE 29,7 MOIS			
Survie médiane globale	18,1 mois	14,1 mois	0,74 (0,60 à 0,91) p = 0,002[b]
Survie médiane sans progression	6,8 mois	7,2 mois	1,00 (0,82 à 1,21)
Réponse tumorale objective[b,c]	40 %	43 %	nd
Durée médiane de la réponse[b]	11,0 mois	6,7 mois	nd
ANALYSE DE SOUS-GROUPES SELON LE TYPE HISTOLOGIQUE			
Survie médiane globale			
Tumeur épithélioïde	18,7 mois (n = 229)	16,5 mois (n = 227)	0,86 (0,69 à 1,08)
Tumeur non épithélioïde	18,1 mois (n = 74)	8,8 mois (n = 75)	0,46 (0,31 À 0,68)
ANALYSE DE SOUS-GROUPES SELON L'EXPRESSION TUMORALE DU PD-L1			
Survie médiane globale			
PD-L1 < 1 %[d]	17,3 mois (n = 57)	16,5 mois (n = 78)	0,94 (0,62 à 1,40)
PD-L1 ≥ 1 %[e]	18,0 mois (n = 232)	13,3 mois (n = 219)	0,69 (0,55 à 0,87)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; PD-L1 : *Programmed death-ligand* 1; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Résultats selon le comité indépendant, hormis pour la survie médiane globale.

b Le seuil de significativité prédéfini de 0,0345, calculé selon la méthode d'O'Brien-Flemming, est atteint.

c Pourcentage de patients évaluables ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009) ou RECIST modifié pour le mésothéliome pleural malin (Byrne 2004).

d Moins de 1 % des cellules tumorales expriment le PD-L1

e Au moins 1 % des cellules tumorales expriment le PD-L1

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

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique, malgré quelques limites.
- L'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, mais le paramètre d'évaluation principal est objectif. De plus, les paramètres subjectifs tels que la survie sans progression ont été évalués par un comité indépendant. Par ailleurs, il est convenu que l'insu aurait été difficile à préserver, en raison notamment du profil de toxicité différent.
- Un risque de biais de sélection, bien que jugé faible, est présent : les sujets sont généralement bien répartis entre les groupes, des déséquilibres ont toutefois été observés quant aux pourcentages de patients ayant un statut PD-L1 supérieur ou égal à 1 % (PD-L1≥ 1) (80,3 % contre 73,7 %) ou ayant moins de 65 ans (23,4 % contre 31,8 %). Selon les experts consultés, malgré l'incertitude, il est improbable que ces différences aient influencé les résultats.
- L'étude comporte un nombre suffisant de sujets selon le calcul de la taille d'échantillonnage effectué au préalable, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et la stratification effectuée comprend des éléments jugés pertinents. De plus, très peu de sujets ont été perdus au suivi et peu de déviations majeures du protocole ont été observées.

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

- Le plan statistique est adéquat pour évaluer la survie globale, mais il ne permet pas d'évaluer les paramètres secondaires en l'absence de correction contre l'inflation du risque alpha. Ces derniers sont donc exploratoires.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent pour un traitement en oncologie.

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

- Une chimiothérapie à base d'un sel de platine au choix de l'investigateur (cisplatine ou carboplatine) et de pemetrexed est jugée adéquate comme comparateur, car il s'agit du traitement standard de première intention.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci, majoritairement des hommes (77 %), étaient d'un âge médian de 69 ans. Environ 75 % présentaient une tumeur de type épithélioïde et 41 % n'avaient jamais fumé. L'expression de PD-L1 est détectée dans au moins 1 % des cellules tumorales chez environ 77 % des patients.
- Tous les patients avaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. Les experts consultés font état du fait qu'au Québec, environ 50 % seulement des patients ont un ECOG de 0 ou 1 en première intention de traitement.
- Selon les cliniciens consultés, la population étudiée est sélectionnée, mais elle correspond somme toute à celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie, sauf en ce qui concerne le ratio homme/femme dans l'étude. En effet, les cliniciens estiment qu'en pratique clinique plus de 90 % des patients atteints d'un MPM sont des hommes, et leur pronostic est moins favorable que celui des femmes. La population sélectionnée semble également un peu plus jeune et plus en forme que celle qui serait traitée au Québec.

Les résultats obtenus lors de l'analyse intermédiaire démontrent que l'association nivolumab/ipilimumab prolonge de quatre mois la survie globale des patients atteints d'un MPM non résécable, comparativement à la chimiothérapie. L'ampleur de ce gain est jugée cliniquement importante. Il correspond à une diminution de 26 % du risque de décès. Ce bénéfice est également observé dans presque tous les sous-groupes prédéfinis. Cependant, les analyses selon le type histologique de la tumeur semblent indiquer que son ampleur serait principalement attribuable aux MPM de type non épithélioïde. De fait, l'association nivolumab/ipilimumab semble très efficace chez ces derniers comparativement à ce qui est observé pour les MPM de type épithélioïde, où aucune différence n'est perceptible entre les groupes. L'INESSS est d'avis qu'étant donné qu'il a déjà reconnu la valeur thérapeutique du comparateur sélectionné pour cette étude et qu'il s'agit du traitement standard offert au Québec, l'obtention d'une efficacité incrémentale n'est pas essentielle, d'autant plus que la puissance statistique de ces analyses est peut-être insuffisante et le plan statistique n'est pas adapté. De plus, aucun test d'interaction n'a été examiné par l'INESSS afin d'évaluer l'hétérogénéité des résultats dans les sous-groupes. Par ailleurs, selon ces sous-analyses, les patients dont l'expression tumorale du PD-L1 est inférieure à 1 % (PD-L1 < 1 %) ne semblent également en retirer aucun bénéfice incrémental, contrairement à ceux dont l'expression du PD-L1 ≥ 1 %. Bien que ces résultats témoignent d'une certaine plausibilité biologique, l'expression du PD-L1 n'était pas un facteur de stratification lors de la répartition aléatoire et les limites énumérées précédemment font que ces analyses sont exploratoires et doivent être interprétées avec prudence.

En ce qui concerne la survie sans progression et le taux de réponse tumorale objective, l'association nivolumab/ipilimumab ne semble pas se distinguer de la chimiothérapie. Néanmoins, le pourcentage de patients qui a obtenu une réponse est jugé élevé dans les deux groupes. Le pourcentage de patients sans

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

progression à 24 mois (16 % contre 7 %) et la durée médiane de la réponse (11,0 % contre 6,7 mois) sont, quant à eux, à l'avantage de l'association nivolumab/ipilimumab. La différence numérique entre les groupes est considérée comme cliniquement significative.

Des effets indésirables de grade 3 ou plus attribuables au traitement sont survenus chez 30 % des patients traités par l'association nivolumab/ipilimumab comparativement à 32 % de ceux ayant reçu la chimiothérapie. Les principaux concernant l'association nivolumab/ipilimumab sont la diarrhée (3 % contre 1 %) et l'élévation des lipases (4 % contre < 1 %) tandis que les neutropénies (< 1 % contre 15 %), l'anémie (< 1 % contre 11 %) et l'asthénie (0 % contre 4 %) sont les plus fréquents avec la chimiothérapie. La fréquence des abandons en raison des effets indésirables de tous grades (23 % contre 16 %) ou de grade 3 ou plus (15 % contre 7 %) est plus élevée dans le groupe nivolumab/ipilimumab. Notons également que 9 % des patients ont cessé l'ipilimumab précocement. Même si elle provoque des effets indésirables significatifs, l'association nivolumab/ipilimumab est acceptable sur le plan de la toxicité, selon les experts consultés. La plupart des effets indésirables rapportés sont attendus et peuvent être pris en charge adéquatement.

Comparaison entre l'association nivolumab/ipilimumab et les chimiothérapies
Une MAenR non publiée, réalisée par le fabricant, a été appréciée par l'INESSS. Cette dernière a pour but d'évaluer l'efficacité comparative de l'association nivolumab/ipilimumab à celle d'autres traitements pouvant être administrés à ce stade de la maladie, notamment les associations pemetrexed/sel de platine avec ou sans bevacizumab et raltitrexed/sel de platine. Étant donné que le raltitrexed et le bevacizumab ne sont respectivement pas ou peu utilisés au Québec pour le traitement du MPM non résécable et que l'étude CheckMate 743 compare directement l'association nivolumab/ipilimumab au traitement standard (pemetrexed/sel de platine), cette MAenR n'a pas été jugée pertinente pour l'évaluation.

Perspective du patient
Au cours de l'évaluation de l'association nivolumab/ipilimumab, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou de groupe de patients.

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

Le MPM provoque généralement des symptômes qui ne sont pas spécifiques et qui peuvent être associés à d'autres maladies. Il est donc diagnostiqué à un stade avancé dans la plupart des cas et son pronostic est très sombre. Les cliniciens mentionnent que peu de patients peuvent bénéficier d'une résection chirurgicale en raison, notamment, de la localisation de la tumeur et du fait qu'une telle chirurgie entraîne souvent des morbidités importantes chez des patients âgés, d'autant plus que les récidives postchirurgicales sont très fréquentes. À ce stade, la maladie est incurable et les traitements qu'ils proposent alors à leurs patients, essentiellement des chimiothérapies cytotoxiques, permettent de prolonger leur vie de quelques mois tout au plus. La chimiothérapie standard de première intention associe un antifolate et un analogue du platine. Ce traitement n'offre qu'une survie médiane d'environ un an et sa toxicité, principalement d'ordre hématologique, est importante. Ils soulignent qu'un pourcentage élevé de patients choisissent, pour ces raisons, de ne recevoir aucun traitement. Malheureusement, aucune percée majeure n'a été réalisée dans le traitement du MPM depuis

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'approbation de la chimiothérapie pemetrexed/sel de platine au début des années 2000. De plus, aucun traitement de deuxième intention avéré efficace n'est disponible. Aussi d'autres options thérapeutiques sont-elles nécessaires.

Les cliniciens jugent que les résultats de l'étude CheckMate 743 démontrent que l'association nivolumab/ipilimumab permet de prolonger la vie des patients de façon cliniquement significative, par rapport à la chimiothérapie standard. De plus, le fait que ce traitement ne semble pas améliorer la survie sans progression des patients ni le taux de réponse tumorale, par rapport à la chimiothérapie, ne préoccupe pas les cliniciens outre mesure, car l'amélioration de la survie globale est, pour eux, le principal objectif d'un traitement en oncologie. À cet égard, certains soulignent que les techniques d'imagerie ne permettent pas toujours de bien évaluer les tumeurs du mésothélium pleural. Les cliniciens précisent qu'ils sont rassurés par le fait que la durée de la réponse ainsi que le pourcentage de patients sans progression à 24 mois sont à l'avantage de l'association nivolumab/ipilimumab et que le gain de survie a été obtenu malgré l'administration d'une immunothérapie chez le cinquième des patients du groupe comparateur à la progression de la maladie. Par ailleurs, bien que les analyses de sous-groupes selon le type histologique de la tumeur semblent indiquer que l'association nivolumab/ipilimumab ne se distingue pas de la chimiothérapie chez les patients atteints d'un MPM de type épithélioïde, ils réitèrent que la chimiothérapie est le traitement standard et qu'en conséquence, l'obtention d'une efficacité incrémentale n'est, selon eux, pas essentielle. Enfin, ils soulignent que la toxicité de ce traitement est acceptable par rapport au schéma thérapeutique proposé dans l'étude. La plupart des effets indésirables sont attendus. Ils considèrent que ce traitement constitue une option thérapeutique supplémentaire au profil de toxicité différent de celui de la chimiothérapie.

Les cliniciens sont d'avis que si l'association nivolumab/ipilimumab est inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements*, il serait probablement offert à la plupart des patients aptes à la recevoir. La chimiothérapie serait alors réservée pour la deuxième intention, d'autant plus que la séquence inverse sera difficilement accessible.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du nivolumab en association avec l'ipilimumab est démontrée pour le traitement du mésothéliome pleural malin (MPM) non résécable.

Motifs de la position unanime

- Les données proviennent d'une étude dont le niveau de preuve est élevé.
- L'association nivolumab/ipilimumab améliore de façon cliniquement significative la survie globale des patients par rapport à une chimiothérapie à base de pemetrexed et d'un sel de platine, en l'occurrence, le traitement standard à ce stade de la maladie.
- Bien que l'étude ne soit pas parvenue à mettre en évidence une différence quant à la survie sans progression et au taux de réponse par rapport à la chimiothérapie, l'amélioration de la survie globale est le principal objectif d'un traitement en oncologie, d'autant plus que la durée de la réponse ainsi que le pourcentage de patients sans progression à 24 mois sont à l'avantage de l'association nivolumab/ipilimumab.
- Quoique les analyses de sous-groupes selon le type histologique de la tumeur suggèrent que le bénéfice de survie globale en faveur de l'association nivolumab/ipilimumab serait

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

principalement attribuable à l'efficacité de cette bithérapie chez les patients atteints d'un MPM de type non épithélioïde comparativement à celle observée chez les patients atteints d'un MPM de type épithélioïde, où les deux traitements ne semblent pas se distinguer, la chimiothérapie est le traitement standard, et en conséquence, l'obtention d'une efficacité incrémentale n'est pas jugée nécessaire.

- Même si l'utilisation de l'association nivolumab/ipilimumab est associée à des effets indésirables importants, ceux-ci sont connus et peuvent être atténués par une prise en charge adéquate par l'équipe traitante. De plus, son profil d'effets indésirables, quoique d'ampleur similaire, est différent de celui de la chimiothérapie.
- L'association nivolumab/ipilimumab constitue une nouvelle option thérapeutique pour les patients atteints d'un MPM de type non épithélioïde. Elle pourrait répondre à un besoin de santé très important chez ces patients. Par ailleurs, en raison de son profil de toxicité distinct de la chimiothérapie, elle constitue une option de traitement supplémentaire pour ceux atteints d'un MPM de type épithélioïde.

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

Le prix soumis des fioles de 40 et 100 mg de nivolumab est de 728,22 et 1 955,56 $, respectivement. Celui des fioles de 50 et 200 mg d'ipilimumab est de 5 800 et 23 200 $, respectivement. Le coût d'acquisition pour chaque cycle standardisé de 21 jours de traitement, à raison d'une dose de 3 mg/kg de nivolumab toutes les deux semaines et de 1 mg/kg d'ipilimumab toutes les six semaines, est de 11 096 $. Il est supérieur à celui de la chimiothérapie pemetrexed/sel de platine (75 à 90 $). Ces coûts sont calculés pour une personne d'un poids de 76 kg ou d'une surface corporelle de 1,85 m^2 et les pertes en médicament sont considérées selon leur durée de stabilité.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a notamment pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'association nivolumab/ipilimumab comparativement à la chimiothérapie standard, pour le traitement de première intention du mésothéliome pleural malin non résécable. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 20 ans;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude CheckMate 743;
- retient des valeurs d'utilités estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *EQ-5D* à trois niveaux d'EuroQol Group provenant de l'étude CheckMate 743;
- est réalisée selon la perspective d'un système de soins 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 ceux des soins de fin de vie. La perspective sociétale est également présentée, perspective dans laquelle s'ajoutent les coûts indirects exprimés en termes de pertes de productivité.

Selon le fabricant, le RCUI de l'association nivolumab/ipilimumab par rapport à la chimiothérapie standard est estimé à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de [redacted] à [redacted] $/QALY gagné. Selon une approche probabiliste, la probabilité que son RCUI soit inférieur ou égal à 50 000 $/QALY gagné ou 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] % et [redacted] %, respectivement.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. En effet, cette dernière repose sur les données de comparaison directe avec le traitement représentant le standard de soin dans la pratique québécoise. Toutefois, il a relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et il a apporté notamment les modifications suivantes :

- Survie globale : Les distributions paramétriques appliquées aux données tant pour le groupe nivolumab/ipilimumab ([redacted] % en vie à 10 ans) que pour la chimiothérapie standard ([redacted] % en vie à 10 ans) génèrent des résultats qui semblent optimistes quant à l'efficacité à long terme, selon les experts consultés. Des distributions indépendantes, permettant d'obtenir des résultats plus conservateurs quant à l'efficacité à long terme et de recouper les données actuellement disponibles, ont été retenues par l'INESSS (nivolumab/ipilimumab : exponentielle; chimiothérapie standard : gamma généralisée). Par rapport au résultat du fabricant, ces modifications se traduisent par une légère augmentation du gain de survie globale dans la période d'observation de l'étude et par une réduction du gain durant la période d'extrapolation.
- Valeurs d'utilité : Celles retenues par le fabricant sont tirées de l'étude CM743. Bien qu'elles aient été obtenues à l'aide du questionnaire EQ-5D-3L, l'INESSS observe que ces valeurs semblent élevées en comparaison de celles retenues dans le cadre d'analyses économiques tirées de la littérature scientifique, notamment quant à l'état de survie postprogression ([redacted]). Il est à noter qu'il y a très peu de données dans la littérature scientifique portant spécifiquement sur le MPM, de sorte que, dans ces analyses, les valeurs d'utilité correspondant aux états de santé pré et postprogression en cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) étaient utilisées à titre de proxy. Selon les experts consultés, en fonction de la symptomatologie du MPM non résécable et de l'impact sur la qualité de vie des patients, il serait peu plausible que l'utilité associée aux états de santé pré et postprogression soit supérieure à ce qui est observé en CPNPC. De plus, les valeurs retenues par le fabricant sont supérieures à celles observées au stade précoce de la maladie, soit chez des patients atteints d'un MPM résécable (Rintoul, 2014). Ainsi, l'INESSS retient dans son scénario de base celles associées aux états de santé en CPNPC. Les valeurs du fabricant sont toutefois retenues en analyse de sensibilité afin d'explorer leur incidence sur le RCUI.
- Autres modifications : Des modifications ont été apportées aux caractéristiques de base des patients retenus dans l'analyse. Les valeurs de poids et de surface corporelle telles que présentées dans l'avis aux fabricants d'août 2019 ont été retenues pour l'ajustement des doses en scénario de base. Puisque le MPM affecte majoritairement des hommes (environ 80 %), des valeurs ajustées à la hausse (Poids : 81 kg; Surface corporelle : 1,92 m^2) ont été retenues en analyse de sensibilité afin d'explorer leur impact sur les doses administrées et, ultimement, les coûts de traitement. Finalement, les coûts des traitements ont été ajustés à partir des prix tirés des contrats négociés par le Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé de la région de Montréal (avril 2021).

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'association nivolumab/ipilimumab à l'association pemetrexed/sels de platine pour le traitement de première intention du mésothéliome pleural malin non résécable

Perspective MSSS	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT (ANALYSE DÉTERMINISTE)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a]				
1. Survie globale a) Distribution exponentielle b) Distribution gamma	 0,56 0,43	 0,46 0,37	 136 537 134 866	 294 820 369 609
2. Valeurs d'utilité	0,48	0,37	134 828	364 804
3. Autres modifications (caractéristiques de base des patients et coûts des traitements)	0,48	0,42	144 776	342 657
SCÉNARIO DE BASE DÉTERMINISTE				
1a+2+3	0,56	0,38	146 372	384 759
BORNE INFÉRIEURE				
1a+3	0,56	0,47	146 372	313 923
BORNE SUPÉRIEURE				
1b+2+3	0,43	0,31	144 699	473 150
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est nulle qu'il soit ≤ 100 000 $/QALY gagné			

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

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

b Les résultats ne sont pas influencés par la perspective de l'analyse

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen le plus vraisemblable est de 384 759 $/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité effectuées, il varie de 313 923 à 473 150 $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné est nulle. Il est à noter que selon les données disponibles, le sous-groupe de patients présentant un MPM de type histologique non épithélioïde semble plus à même de bénéficier de l'association nivolumab/ipilimumab que de la chimiothérapie standard. En retenant les données spécifiques à ce sous-groupe, le RCUI de l'association serait plutôt de 212 850 $/QALY gagné, alors qu'il est de 741 944 $/QALY gagné dans le sous-groupe présentant un MPM de type histologique épithélioïde.

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

Comparativement à la chimiothérapie à base d'un sel de platine et de pemetrexed administrée toutes les 3 semaines pendant un maximum de 6 cycles, le nivolumab, en association avec l'ipilimumab, s'administre toutes les 2 semaines pendant un maximum de 24 mois. Ainsi, comparativement à la chimiothérapie, l'administration plus fréquente et prolongée du traitement d'immunothérapie augmenterait les besoins en ressources hospitalières, de même que le nombre de visites en milieu hospitalier pour les patients et leurs proches aidants.

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement d'une nouvelle indication reconnue à l'association nivolumab/ipilimumab pour le traitement de première intention du mésothéliome pleural malin non résécable. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Incidence projetée du MPM au Québec	[redacted] personnes-année	1,28/100 000 personnes-année[a]
Nombre de cas incidents de MPM	[redacted], [redacted] et [redacted]	125, 104 et 104
Proportion dont le MPM est non résécable	[redacted] %	90 %
Proportion de patients recevant un traitement de première intention	[redacted] %	43 %
Patients atteints d'un MPM résécable ayant une récidive et admissibles à un traitement de première intention	[redacted] %	65 %
Nombre total de patients admissible au traitement (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	57, 48 et 48
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché : Sans inscription (annuelles)		
Chimiothérapie standard[b]	[redacted] %	95 %
Bevacizumab+chimiothérapie standard[b]	[redacted] %	s. o.
Études cliniques	[redacted] %	5 %
Parts de marché : Avec inscription (sur 3 ans)		
Nivolumab/ipilimumab	[redacted], [redacted] et [redacted] %	75, 85 et 85 %
Chimiothérapie standard[b]	[redacted], [redacted] et [redacted] %	20, 10 et 10 %
Bevacizumab+chimiothérapie standard[b]	[redacted], [redacted] et [redacted] %	s. o.
Études cliniques	[redacted], [redacted] et [redacted] %	5, 5 et 5 %
COÛT DES TRAITEMENTS		
Nombre moyen d'administrations		
Nivolumab	[redacted]	s. o.
Ipilimumab		
Chimiothérapie standard[b]		
Bevacizumab+chimiothérapie standard[b]		
Introduction des patients dans l'analyse	[redacted]	Progressive
Coût des traitements	Par cycle de traitement	Coût moyen de traitement[c]
Nivolumab	4 493 $	
Ipilimumab	8 883 $	140 634 $
Chimiothérapie standard[b]	[redacted] $	578 $
Bevacizumab+chimiothérapie standard[b]	[redacted] $	s. o.
Traitements subséquents	[redacted]	Considérés

MPM : Mésothéliome pleural malin; PDL1 : *Programmed Death Ligand* 1; s. o. : Sans objet.

a Représente le taux d'incidence moyen sur l'horizon temporel de l'analyse d'impact budgétaire. Une réduction des taux d'incidence suivant la période de 2013-2017 telle que projetée par l'Institut national de santé publique du Québec est considérée.

b La chimiothérapie standard est constituée de pemetrexed et d'un sel de platine.

c Les coûts moyens de traitement sont estimés à l'aide des résultats de l'estimateur Kaplan-Meier de temps en traitement, tirés du modèle pharmacoéconomique du fabricant. Les coûts sont présentés pour l'association nivolumab/ipilimumab et la chimiothérapie standard.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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, pour permettre le traitement de [redacted] patients, un impact budgétaire net de [redacted] $ est estimé sur le budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au nivolumab et à ipilimumab.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. En effet, cette dernière repose sur des données épidémiologiques québécoises, ce qui permet une bonne représentativité de l'analyse au contexte local. L'approche globale retenue par le fabricant a donc été conservée et les taux d'incidence projetés du MPM tirés de l'ouvrage de l'INSPQ ont été utilisés afin d'estimer le nombre de cas incidents pour chacune des années de l'analyse. Toutefois, il a apporté des modifications à certaines hypothèses et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Proportion dont le MPM est non résécable : Selon les experts consultés, l'estimation retenue par le fabricant serait peu représentative de ce qui est observé en pratique au Québec, alors que la quasi-totalité des cas qui leur sont adressés seraient non résécables. En effet, les patients seraient rarement amenés à une résection en raison de la lourdeur de l'intervention et de leur condition générale au diagnostic. Une proportion de 90 % a donc été retenue par l'INESSS. Cette modification augmente le nombre de patients admissibles au traitement.
- Proportion de patients recevant un traitement de première intention : L'hypothèse selon laquelle la totalité des patients diagnostiqués seraient traités semblait également peu plausible selon les experts consultés. En effet, la proportion de patients traités s'apparenterait plutôt à ce qui est observé en CPNPC, soit près de la moitié des patients. Ainsi, une proportion de 43 % a été retenue conformément à de précédentes évaluations réalisées en CPNPC (INESSS 2019). Il n'est pas écarté que l'arrivée de l'association nivolumab/ipilimumab puisse faire augmenter le taux de traitement considérant les bénéfices cliniques comparativement à la chimiothérapie standard. Considérant l'incertitude associée à ce paramètre, une proportion revue à la hausse (54 %) est explorée en analyse de sensibilité. Cette modification réduit le nombre de patients admissibles au traitement.
- Patients atteints d'un MPM résécable ayant une récidive et admissibles à un traitement de première intention : Ces patients sont également considérés dans l'analyse de l'INESSS. Selon la littérature scientifique consultée, malgré la résection, une récidive de la maladie survient dans la grande majorité des cas (53 à 80 %), ce qui est corroboré par l'avis d'experts. En considérant que les patients doivent maintenir tout de même un bon état de santé générale, environ 60 à 70 % de ces patients pourraient être admissibles à un traitement de première intention selon ces derniers. Cette modification augmente le nombre de patients admissibles au traitement.
- Parts de marché sans inscription : Dans le scénario de base du fabricant, il est considéré que [redacted] % des patients seraient traités par un traitement associant le bevacizumab à la chimiothérapie standard. Après vérification avec les experts, les parts de marché attribuées au bevacizumab ont plutôt été redistribuées à la chimiothérapie standard, puisque ce traitement n'est pas remboursé pour cette indication et serait peu ou pas utilisé en pratique. Par ailleurs, considérant le faible nombre d'études cliniques actuellement en cours en MPM non résécable, la proportion attribuée à cette alternative de traitement a été réduite à 5 %. Ces hypothèses sont également retenues dans le scénario avec inscription de l'association nivolumab/ipilimumab. Cette modification augmente l'impact budgétaire net.
- Parts de marché avec inscription : Selon les experts consultés, les parts de marché de l'association nivolumab/ipilimumab semblaient sous-estimées au regard du besoin de santé et ont donc été ajustées à la hausse. En effet, il a été mentionné que la chimiothérapie standard conserverait environ 10 % du marché, notamment pour le traitement des patients ayant des contre-indications

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

à l'immunothérapie ou n'ayant pas une condition générale permettant l'instauration d'un tel traitement. Ainsi, des parts de marché de 75, 85 et 85 % pour l'association nivolumab/ipilimumab sont retenues dans l'analyse de l'INESSS. Cette modification augmente l'impact budgétaire net.

- Coût de traitement : Le fabricant l'estime à partir du nombre moyen d'administrations des traitements observées au sein de l'étude CheckMate 743. L'INESSS l'évalue plutôt à l'aide de la durée moyenne sur trois ans du temps en traitement, provenant de son analyse pharmacoéconomique. Par ailleurs, les valeurs de poids et de surface corporelle telles que présentées dans l'avis aux fabricants d'août 2019 ont été retenues pour l'ajustement des doses en scénario de base. Toutefois, puisque le MPM affecte majoritairement des hommes (environ 80 %), des valeurs ajustées à la hausse (Poids : 81 kg; Surface corporelle : 1,92 m^2) ont été retenues en analyse de sensibilité afin d'explorer leur impact sur les doses administrées et, ultimement, les coûts de traitement. Cette modification augmente l'impact budgétaire net.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Opdivo^MC^ et Yervoy^MC^ sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du mésothéliome pleural malin non résécable (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements – total	3 083 396 $	5 347 653 $	5 720 810 $	14 151 859 $
Établissements – non épithélioïdes	944 136 $	1 664 900 $	1 800 790 $	4 409 826 $
Établissements – épithélioïdes	2 139 260 $	3 682 753 $	3 920 020 $	9 742 033 $
Nombre de personnes – total	43	61	66	124[a]
Nombre de personnes – non épithélioïdes	13	19	21	39[a]
Nombre de personnes – épithélioïdes	30	42	45	85[a]
IMPACT NET				
Établissements – total	3 059 920 $	5 323 247 $	5 696 502 $	14 079 669 $
Établissements – non épithélioïdes	936 948 $	1 657 218 $	1 793 118 $	4 387 284 $
Établissements – épithélioïdes	2 122 972 $	3 666 029 $	3 903 384 $	9 692 385 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[b]			11 233 232 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[c]			22 743 663 $

a Les estimations sont réalisées en tenant compte du fait que certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une prise de parts de marché réduite et croissante (60, 70 et 80 %). Par ailleurs, elles considèrent une réduction des pertes en médicaments des traitements d'immunothérapie.

c Les estimations sont réalisées en considérant un nombre moyen d'administrations et un poids (81 kg) ajusté à la hausse pour le calcul des coûts de traitement. Également, pour l'estimation du nombre de patients, elles considèrent un taux d'incidence du MPM stable et une proportion de patients traités en première intention ajustée à la hausse de 25 % (54 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 14 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue à l'association nivolumab/ipilimumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 124 patients seraient traités au cours de ces années. Notons qu'environ 30 % de cette incidence budgétaire est associé au remboursement de l'association pour le traitement des patients présentant un MPM de type histologique non épithélioïde.

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

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

L'ajout d'une indication reconnue pour le paiement de nivolumab et de l'ipilimumab, dont les coûts de traitements individuels sont élevés, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 4,7 M$ pour le traitement de 57 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouveaux médicaments sur la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication reconnue au nivolumab et à l'ipilimumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens d'au plus 4 693 223 $

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement à long terme d'un trouble du cycle de l'urée	82 337 $ en coût additionnel moyen par patient	57 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 $/heure	56 545 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 $/place	63 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 $/lit	63 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 $/jour	19 474 jours

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue au nivolumab et à l'ipilimumab sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du mésothéliome pleural malin (MPM) non résécable, si certaines conditions sont respectées.

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

Motifs de la position unanime

- L'association nivolumab/ipilimumab permet de prolonger la survie globale des patients atteints d'un MPM non résécable, par rapport à une chimiothérapie à base de pemetrexed et d'un sel de platine, en l'occurrence, le traitement de première intention standard au Québec.
- L'innocuité de l'association nivolumab/ipilimumab apparaît somme toute acceptable et ses effets indésirables peuvent être pris en charge. Son profil d'effets indésirables, quoique d'ampleur similaire, est différent de celui de la chimiothérapie.

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

- L'association nivolumab/ipilimumab constitue une nouvelle option thérapeutique pour les patients atteints d'un MPM de type non épithélioïde, qui pourrait répondre à un besoin de santé très important. Par ailleurs, en raison de son profil de toxicité distinct de la chimiothérapie, elle constitue une option de traitement supplémentaire pour ceux atteints d'une MPM de type épithélioïde.
- Avec un ratio coût-utilité incrémental d'environ 380 000 $/QALY gagné par rapport à la chimiothérapie standard, l'association nivolumab/ipilimumab n'est pas une stratégie de traitement efficiente. Ce résultat est légèrement amélioré pour le MPM de type histologique non épithélioïde.
- L'impact budgétaire net de l'ajout d'une indication reconnue au nivolumab et à l'ipilimumab est d'environ 14 M$ sur trois ans. Il est plutôt de 4,4 M$ pour le MPM de type histologique non épithélioïde.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'association nivolumab/ipilimumab pour le traitement du MPM non résécable constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir des analyses, chaque réduction de 1 % du prix du nivolumab et de l'ipilimumab diminue le RCUI de 2 179 $/QALY gagné et 1 518 $/QALY gagné, respectivement. L'impact budgétaire net sur trois ans diminue quant à lui de 85 210 et 56 161 $, respectivement.
- En l'absence d'une négociation permettant une réduction substantielle du fardeau économique pour le MPM non résécable sans égard au type histologique, les indications reconnues proposées sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du MPM seraient les suivantes :

Opdivo[MC]

- en association avec l'ipilimumab, pour le traitement de première intention du mésothéliome pleural malin de type non épithélioïde et non résécable, 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, confirmée par imagerie.

Yervoy[MC]

- en association avec le nivolumab, pour le traitement de première intention du mésothéliome pleural malin de type non épithélioïde et non résécable, 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.

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

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Alpert N, van Gerwen M, Taioli E.** Epidemiology of mesothelioma in the 21st century in Europe and the United States, 40 years after restricted/banned asbestos use. Transl Lung Cancer Res 2020;9(Suppl 1):S28-S38.
- **Asciak R, George V, Rahman NM.** Update on biology and management of mesothelioma. Eur Respir Rev 2021;30(159):200226.
- **Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et coll.** First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2021;397(10272):375-86.
- **Beasley MB, Galateau-Salle F, Dacic S.** Pleural mesothelioma classification update. Virchows Arch 2021; 478(1):59-72.
- **Byrne MJ, Nowak AK.** Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. Ann Oncol 2004;15(2):257-60.
- **Case BW.** Pathology analysis for mesothelioma study in the United Kingdom: Current practice and historical development. J Toxicol Environ Health B Crit Rev 2016;19(5-6):201-12.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-47.
- **Kindler H, Ismaila N, Armato SG, et coll.** Treatment of malignant pleural mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical practice guideline. J Clin Oncol 2018; 36: 1343–73.
- **Krupoves A, Camus M, De Guire L.** Incidence of malignant mesothelioma of the pleura in Québec and Canada from 1984 to 2007, and projections from 2008 to 2032. Am J Ind Med 2015;58(5):473-82.
- **Nicholson AG, Sauter JL, Nowak AK, et coll.** EURACAN/IASLC proposals for updating the histologic classification of pleural mesothelioma: towards a more multidisciplinary approach. Thorac Oncol 2020;15(1):29-49.
- **Rintoul RC, Ritchie AJ, Edwards JG, et coll.** Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial. Lancet (London, England). 2014 Sep;384(9948):1118-27.
- **Rusch VW, Giroux D, Kennedy C, et coll.** Initial analysis of the International Association for the Study of Lung Cancer Mesothelioma database. J Thorac Oncol 2012;7(11):1631-9.
- **Statistique Canada.** Tableau 13-10-0111-01 Nombre et taux de nouveaux cas de cancer primitif, selon le type de cancer, le groupe d'âge et le sexe.
  Disponible à : https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1310011101. Consulté le 15 mai 2021.
- **Taioli E, Wolf AS, Camacho-Rivera M, et coll.** Women with malignant pleural mesothelioma have a threefold better survival rate than men. Ann Thorac Surg 2014;98(3):1020-4.
- **Verma V, Ahern CA, Berlind CG, et coll.** Survival by histologic subtype of malignant pleural mesothelioma and the impact of surgical resection on overall survival. Clin Lung Cancer 2018;19(6):e901-e912.
- **Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et coll.** Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2003; 21: 2636–44.
- **Yang H, Testa JR, Carbone M.** Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis and pathogenesis. Curr Treat Options Oncol 2008;9:147-57.

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).

TECARTUS[MC]

Lymphome à cellules du manteau

Avis transmis au ministre en juin 2021

Marque de commerce : Tecartus
Dénomination commune : Brexucabtagène autoleucel
Fabricant : Gilead
Forme : Suspension pour perfusion intraveineuse
Teneur : ≤ 200 000 000 cellules CAR-T

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 Tecartus[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome à cellules du manteau (LCM) récidivant ou réfractaire (R/R), selon certaines conditions.

L'INESSS reconnaît, sur la base des données analysées, le caractère prometteur du brexucabtagène autoleucel (brexu-cel) pour le traitement du LCM R/R. De fait, l'efficacité clinique et l'innocuité à long terme de cette thérapie demeurent incertaines, de même que son efficience. Cependant, étant donné que cette condition clinique à ce stade de la maladie est rare, qu'il n'y a actuellement pas d'alternative thérapeutique satisfaisante et qu'il serait difficile d'obtenir un devis d'étude permettant de démontrer avec plus de confiance les effets, il estime que son remboursement pourrait constituer une option juste et raisonnable dans la mesure où les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Réalisation d'un suivi clinique;
- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Considérations liées à l'implantation

À la lumière de nouvelles données, l'INESSS procédera à la réévaluation du brexu-cel dans au plus trois ans. Afin de mitiger les risques, de poursuivre le développement de la preuve relative à la valeur thérapeutique ainsi qu'à l'innocuité à long terme de la thérapie et de contribuer à l'atténuation du fardeau économique, l'INESSS recommande que le fabricant soutienne financièrement cette réévaluation et s'engage à resoumettre de nouvelles données, y compris celles du suivi à long terme de l'étude ZUMA-2, celles de nouvelles études incluant les données de vie réelle (Real World Data) avec le brexu-cel, au Canada et à travers le monde, et applicables au contexte québécois.

Par ailleurs, afin d'optimiser l'implantation et la gestion de l'utilisation de cette thérapie au Québec, l'INESSS recommande que le fabricant soutienne financièrement la collecte de données en contexte réel de soins effectuée par le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS) en collaboration

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 les établissements de santé désignés au Québec pour l'administration des thérapies d'immunothérapie par cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T).

Indication reconnue

- pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau récidivant ou réfractaire après au moins deux traitements systémiques, y compris un traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), chez les personnes :
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;
    et
  - n'ayant jamais reçu de thérapie anti-CD19 au préalable;
    et
  - n'ayant jamais reçu d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques;
    et
  - dont la maladie est réfractaire à un inhibiteur de la BTK ou a progressé pendant ou à la suite d'un traitement par un inhibiteur de la BTK.

  L'autorisation est donnée pour une administration unique. Le retraitement au brexucabtagène autoleucel ou par une autre immunothérapie par cellules T à récepteur antigénique chimérique n'est pas autorisé.

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 experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les cinq aspects prévus à la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences de l'inscription du médicament à 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 la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et d'autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

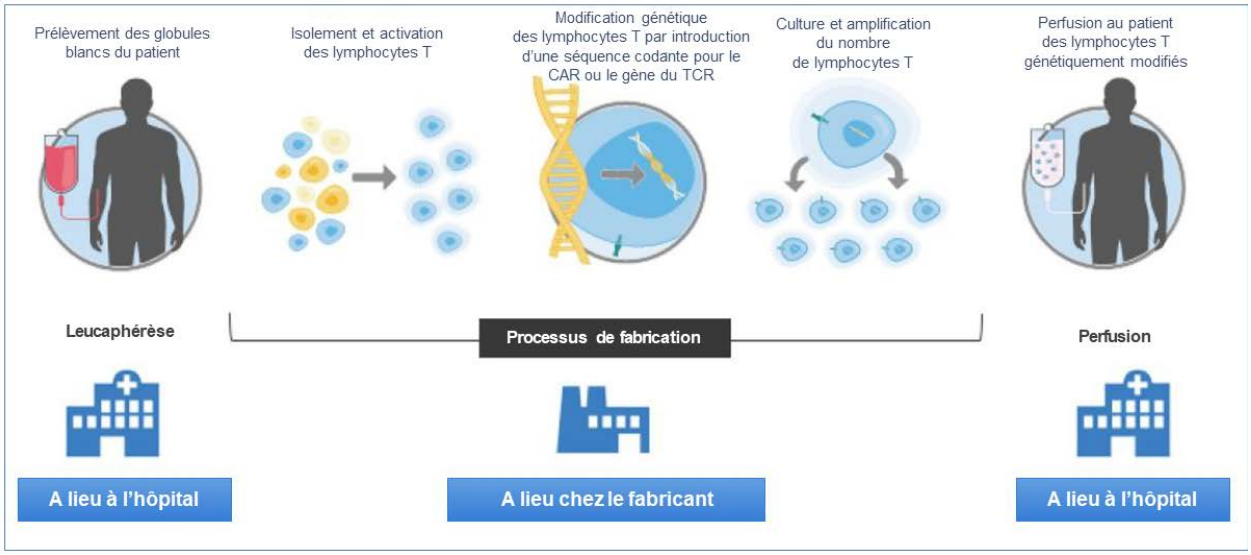
Le brexu-cel est une thérapie CAR-T qui cible la protéine CD19, exprimée à la surface des cellules saines et cancéreuses (Kite 2020). Le traitement est préparé à partir des cellules mononucléées du sang périphérique collectées par leucaphérèse chez le patient auquel le traitement est destiné. Les cellules mononucléées sont enrichies en lymphocytes T et activées à l'aide d'anticorps anti-CD3 et anti-CD28 en présence d'interleukine 2. Les lymphocytes T sont génétiquement modifiés *ex vivo* par transduction rétrovirale afin d'exprimer un récepteur antigène chimérique (CAR) comprenant un fragment variable 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).

chaîne simple anti-CD19 murin couplé aux domaines de costimulation CD28 et CD3-zêta. Les cellules CAR-T anti-CD19 sont amplifiées avant d'être réintroduites chez le patient par perfusion, où elles peuvent reconnaître et détruire les cellules cibles qui expriment l'antigène CD19. À noter que le CAR exprimé par le brexu-cel est le même que celui produit avec l'axicabtagène ciloleucel (axi-cel [Yescarta[MC]]), indiqué pour le traitement du lymphome à grandes cellules B (Reagan 2021). Le brexu-cel se distingue par une étape de fabrication supplémentaire, au cours de laquelle les cellules tumorales en circulation sont séparées des cellules immunitaires. Cet enrichissement en lymphocytes T vise à réduire le risque que le sang du patient soumis à la leucaphérèse renferme des cellules tumorales circulantes exprimant l'antigène CD19. Ces dernières sont à l'origine de l'activation, de l'expansion et de l'épuisement des cellules CAR-T anti-CD19 pendant le processus de fabrication *ex vivo*) (Kite).

Le brexu-cel s'administre par voie intraveineuse (I.V.) et est indiqué « pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) récidivant ou réfractaire après au moins deux traitements systémiques, y compris un traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (iBTK) ».

Figure 1. Étapes de production du brexu-cel



Source : Gilead 2021.
Abréviations : CAR : Récepteur chimérique antigénique; TCR : Récepteur des cellules T.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation du brexu-cel par l'INESSS, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité, dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné avec Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies en santé (ACMTS). Il s'agit du troisième traitement CAR-T évalué par l'INESSS. En effet, le tisagenlecleucel (tisa-cel [Kymriah[MC]]) (INESSS janvier 2019) et l'axi-cel (INESSS août 2019) sont déjà inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissements,* notamment pour le traitement d'un autre type de lymphome.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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

Données épidémiologiques

La Société canadienne du cancer estime qu'au Québec en 2020, 2 400 nouveaux cas de lymphomes non hodgkiniens (LNH) auront été diagnostiqués et que 680 décès auront été enregistrés (Brenner 2020). Le LCM représente de 3 à 6 % des cas de LNH (Cheah 2016). Il affecte plus souvent les hommes que les femmes, avec un ratio de 3 pour 1, et l'âge médian au moment du diagnostic est de 68 ans.

Évolution naturelle de la maladie

Le LCM est une hémopathie maligne qui résulte de la transformation des lymphocytes B matures situés dans la zone du manteau entourant le centre germinatif du ganglion lymphatique. La translocation t(11;14) (q13;q32), qui mène à la surexpression de la cycline D1, est observée dans la majorité des cas de LCM. L'acquisition d'altérations génétiques supplémentaires est toutefois essentielle pour compléter le processus de transformation. Le LCM se décline en deux formes principales, soit classique et leucémique extraganglionnaire (Swerdlow 2016, Bea 2017). Le LCM classique, le plus fréquent, entraîne une lymphadénopathie généralisée et a généralement une évolution clinique agressive avec une histologie blastoïde ou pléomorphe. La forme leucémique extraganglionnaire, qui représente environ 20 % des cas, se manifeste dans le sang périphérique, la moelle osseuse et la rate. Elle est moins instable génétiquement, présente souvent une évolution indolente et ne nécessite habituellement pas de traitement au moment du diagnostic. Cependant, des altérations génétiques additionnelles, impliquant fréquemment le gène *TP53*, peuvent survenir et conduire à une maladie très agressive.

Prise en charge actuelle

Le pronostic des patients atteints de LCM R/R dont la maladie progresse après avoir reçu un inhibiteur de la BTK, tel que l'ibrutinib qui est le seul remboursé au Québec actuellement, est sombre et l'approche thérapeutique optimale à privilégier dans ce contexte n'a pas été clairement définie. Le choix du traitement dépend de plusieurs facteurs, y compris les traitements antérieurs reçus ainsi que la réponse obtenue avec ceux-ci, l'âge des patients, la présence de comorbidités et le statut de performance. Les traitements évalués dans les principales études recensées à ce stade de la maladie incluent notamment le lénalidomide, le vénétoclax, une chimiothérapie R-BAC (rituximab, bendamustine et cytarabine) ou R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone), le bortézomib et la bendamustine, ces deux derniers pouvant être associés ou non avec le rituximab (Cheah 2015, Epperla 2017, Eyre 2019, Jain 2018, Martin 2016, McCulloch 2020, Wang 2017, Zhao 2020). La plupart de ces traitements ne sont toutefois pas homologués par Santé Canada pour traiter le LCM ou sont difficilement accessibles dans les établissements de santé. Lorsque ces résultats sont rapportés, le taux de réponse tumorale objective (TRO) varie entre 25 et 83 %, avec une médiane de survie sans progression (SSP) qui fluctue entre 1,9 et 10,1 mois et une médiane de survie globale (SG) entre 2,5 et 13,5 mois (Cheah 2015, Epperla, Eyre, Jain, Martin, McCulloch, Wang 2017, Zhao). Cependant, la qualité méthodologique de ces études est très faible et l'efficacité des traitements n'a pas été comparée directement entre elles.

Perspective des cliniciens :

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien.

Les experts consultés lors du groupe de travail sont d'avis que les résultats d'efficacité des traitements utilisés actuellement sont peu intéressants, bien que certains semblent

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

présenter des résultats un peu plus favorables que les autres. Ils confirment l'absence de traitement standard et les difficultés d'accès à certains traitements, ce qui contribue à créer des inégalités entre les établissements de santé. Ils soulignent également l'importance de ne pas confondre l'admissibilité à une greffe de cellules souches hématopoïétiques à celle pour un traitement CAR-T. En effet, l'âge serait un facteur beaucoup moins important pour l'admissibilité aux traitements CAR-T, et les experts témoignent d'expériences positives avec le CAR-T à un âge plus avancé, y compris des patients de plus de 80 ans.

Ils soulignent que la très grande majorité des LCM sont incurables et une allogreffe à visée curative peut être offerte à un très faible pourcentage de patients admissibles selon le statut de la maladie, l'âge, l'absence de comorbidités et la disponibilité d'un donneur. Ainsi, le pronostic chez les patients réfractaires ou ayant rechuté après un inhibiteur de la BTK est assez sombre, avec une estimation de la survie entre 3 et 12 mois dont la moyenne se rapproche davantage de la borne inférieure. Dans ce contexte, les résultats d'une étude comme celle de McCulloch, qui évalue le régime R-BAC chez une petite cohorte de patients avec un LCM R/R, *sont jugés particulièrement optimistes avec une SSP médiane de 10,1 mois et une SG médiane de 12,5 mois. Cette différence en faveur du régime R-BAC (McCulloch) pourrait s'expliquer notamment par un nombre de thérapies antérieures plus petit, avec une médiane à deux, et par une proportion importante de patients ayant aussi reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en consolidation.*

Besoin de santé

Le LCM R/R qui progresse en dépit d'un traitement par un inhibiteur de la BTK est associé à un pronostic sombre et est une maladie généralement incurable. À ce stade de la maladie, bien que les taux de réponse puissent varier selon l'agent utilisé, la SSP est généralement courte. Mentionnons également que les rechutes sont fréquentes, et de plus en plus rapides, ce qui fait qu'il n'est souvent plus possible d'utiliser des traitements d'association en raison de la chimiorésistance ou des toxicités cumulatives qui leur sont associées (Dreyling 2014, Smolewski 2015). Il existe donc un besoin important de traitements dotés d'un mécanisme d'action différent, présentant un profil d'innocuité favorable, qui retardent la progression de la maladie et qui augmentent la survie par rapport aux traitements utilisés actuellement.

Perspective du patient :

Au cours l'évaluation du médicament brexu-cel, l'INESSS a reçu une lettre de Lymphome Canada. Cet organisme a mené un sondage auprès de 33 patients atteints d'un LCM, dont la quasi-totalité était des Canadiens (32/33) et n'avait pas reçu le brexu-cel (32/33). Les répondants ont déclaré que leurs symptômes associés au LCM avaient fortement entravé leur capacité de voyager, de faire de l'exercice, de se concentrer, d'effectuer leurs activités quotidiennes et d'accomplir leurs tâches habituelles, dont le travail ou le bénévolat. Ils ont aussi déclaré que leurs deux préférences d'ordre thérapeutique étaient un traitement pouvant mener à la rémission et permettant de prolonger la vie. La majorité des répondants ont déclaré être prêts à accepter des effets indésirables potentiels d'un nouveau médicament s'ils étaient de courte durée.

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

Finalement, la grande majorité des patients (29/33) conviennent qu'il faudrait offrir aux patients un plus grand nombre d'options thérapeutiques efficaces.

Analyse des données

Parmi les données analysées, l'étude ZUMA-2 (Wang avril 2020) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique, complétée par des mises à jour de cette étude après un suivi minimum d'un an (Wang novembre 2020) ainsi que par des données non publiées après un suivi minimum de deux ans. De plus, l'INESSS a apprécié des comparaisons indirectes ajustées par appariement non publiées, soumises par le fabricant.

<u>Étude ZUMA-2</u>

Il s'agit d'un essai de phase II multicentrique, sans insu et sans comparateur. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du brexu-cel sur 74 adultes atteints d'un LCM R/R dont la maladie a progressé pendant ou après l'administration d'un inhibiteur de la BTK. Notons que six patients n'ont pas reçu le brexu-cel, trois en raison d'un échec de fabrication, deux décédés à la suite de la progression de la maladie et un dont les comorbidités ont évolué durant la période de fabrication, ce qui le rendait inadmissible selon les critères d'inclusion. Ainsi, 68 adultes ont reçu le brexu-cel. Pour être admis, les patients devaient notamment avoir reçu un à cinq traitements systémiques, dont minimalement les trois suivants :

- Une chimiothérapie contenant une anthracycline ou de la bendamustine;
- Un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20;
- L'ibrutinib ou l'acalabrutinib.

De plus, les patients devaient avoir un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1, afficher des indicateurs de santé cardiaque, pulmonaire, hépatique et rénale adéquats, ainsi que présenter une maladie active nécessitant un traitement. Ceux ayant déjà été traités par une thérapie qui cible le CD19, ayant reçu une greffe allogénique de cellules souches, ayant reçu une autre thérapie par lymphocytes T génétiquement modifiés ou présentant une atteinte du système nerveux central étaient exclus. Les patients ont reçu les traitements et procédures séquentiels suivants :

- Leucaphérèse;
- Thérapie de transition (optionnelle) chez les patients présentant une atteinte sévère avec :
  - Dexaméthasone ou l'équivalent par voie orale ou I.V. avec ou sans
  - Ibrutinib ou acalabrutinib par voie orale;
- Chimiothérapie de lymphodéplétion les jours -5, -4 et -3 avant l'injection des cellules CAR-T avec :
  - Cyclophosphamide 500 mg/m^2 par voie I.V. et
  - Fludarabine 30 mg/m^2 par voie I.V.;
- Injection unique de cellules CAR-T au jour 0 sous forme de suspension pour perfusion I.V. avec une dose cible de 2 x 10^6 lymphocytes T viables exprimant le CAR-T par kilogramme (kg) de poids corporel, avec une teneur maximale de 2 x 10^8 cellules CAR-T.

Le retraitement par le brexu-cel était permis. Le paramètre d'évaluation principal est le TRO évalué par un comité indépendant chez les 60 premiers patients ayant reçu le brexu-cel, après un suivi minimum de 6 mois. Les paramètres d'évaluation secondaires principaux incluent la SSP et la SG. Le plan statistique du paramètre principal se base sur l'hypothèse selon laquelle le TRO d'une cohorte de 60 patients traités par le brexu-cel sera d'au moins 50 %, différence significative par rapport à un taux historique établi à 25 %. Aucun ajustement n'a été effectué pour la multiplicité des analyses. L'INESSS estime que l'analyse 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).

cohorte de 60 patients traités ne reflète pas les différents traitements et procédures de la thérapie CAR-T et considère qu'une analyse en intention de traitement permet de mieux estimer les impacts cliniques en contexte réel de soins. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter (n = 74), après un suivi médian de 12,3 mois ainsi qu'après un suivi médian de 17,5 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude ZUMA-2 obtenus sur la population en intention de traiter (Wang avril 2020, Wang novembre 2020 et EMA 2021)

Paramètre d'efficacité	Brexucabtagène autoleucel (n = 74)	Intervalle de confiance à 95 %
ANALYSE APRÈS UN SUIVI MINIMUM DE 6 MOIS ET UN SUIVI MÉDIAN DE 12,3 MOIS		
Réponse tumorale objective[a,b]	85 %	75,0 à 92,3 %
Réponse complète[a,c]	59 %	47,4 à 70,7 %
Survie médiane sans progression	Non atteinte	nd
Survie médiane globale	Non atteinte	nd
ANALYSE APRÈS UN SUIVI MINIMUM DE 1 AN ET UN SUIVI MÉDIAN DE 17,5 MOIS		
Survie médiane sans progression	16,2 mois	9,9 mois à non atteinte
Survie médiane globale	Non atteinte	nd

nd : Non disponible.

a Évaluation selon le comité indépendant.

b Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou une réponse partielle selon les critères de classification de Lugano (*Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The Lugano Classification* [Cheson 2014]).

c Pourcentage de patients ayant une réponse complète selon les critères de classification de Lugano (Cheson).

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

- Il s'agit d'une étude de faible qualité méthodologique. Le devis ouvert, le petit nombre de patients et l'absence de comparateur constituent des limites, particulièrement dans le contexte où aucun autre essai ne vient appuyer les résultats du brexu-cel.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des patients ni des investigateurs, ce qui peut entraîner un risque de biais de détection pour ce qui est des paramètres subjectifs tels que l'innocuité. Néanmoins, la réponse au traitement a été évaluée par un comité indépendant selon des critères reconnus, ce qui réduit le biais et permet de confirmer les résultats des investigateurs.
- Le choix du TRO est jugé acceptable comme paramètre d'évaluation principal pour estimer l'activité antitumorale d'un traitement dans les études de phase I ou II qui sont de nature exploratoire et dont le but est de générer des hypothèses. Ce choix représente une limite pour ZUMA-2, comme il s'agit de la seule étude soumise. En effet, l'INESSS considère que, dans le contexte d'une maladie agressive telle que le LCM R/R, la SG aurait été un paramètre d'évaluation préférable.
- Il aurait été souhaitable que le plan statistique de l'analyse principale se base sur la population en intention de traiter, et non sur les 60 premiers patients traités après un suivi minimal de 6 mois.

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

- Les caractéristiques de base des patients ayant reçu le brexu-cel (n = 74) sont suffisamment détaillées. Ceux-ci avaient un âge médian de 65 ans, étaient majoritairement des hommes (84 %) et avaient un statut CD19 positif (92 %), lorsque cette information était disponible (n = 51). Trente-et-un pour cent des patients étaient atteints d'une forme blastoïde ou pléomorphe. La majorité présentait un risque pronostique intermédiaire (41 %) ou élevé (18 %) selon le score au *simplified*

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

Mantle-cell lymphoma International Prognostic Index (sMIPI) et ils avaient reçu en médiane trois traitements (intervalle d'un à cinq traitements). Par ailleurs, la totalité des patients à l'étude avait reçu un inhibiteur de la BTK antérieurement, dont la grande majorité était l'ibrutinib (84 %). La plupart des patients étaient réfractaires à un inhibiteur de la BTK ou avaient eu une récidive pendant ou après celui-ci.

- De l'avis des experts, la population étudiée est globalement représentative de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie.
- Faute de comparateur, il est difficile de statuer sur l'efficacité relative du brexu-cel. Une étude à répartition aléatoire contrôlée aurait été toutefois ardue, puisque le pronostic est sombre et qu'il n'y a pas de traitement standard à ce stade de la maladie. Il aurait été souhaitable du moins de comparer les résultats à ceux d'une cohorte historique.

Après un suivi médian de 12,3 mois, le TRO chez les 60 premiers patients traités est de 93 %, avec un taux de réponse complète de 67 %. Ces taux sont similaires à ceux de la population en intention de traiter, avec respectivement 85 % et 59 %. Ainsi, l'hypothèse nulle d'un TRO de 25 % est rejetée. Après un suivi médian de 17,5 mois, la SSP médiane chez la population en intention de traiter est de 16,2 mois et la SG médiane n'est pas atteinte. Des données non publiées montrent que plus de [redacted] % des patients sont toujours en vie après un suivi minimum de 24 mois. Il est à noter que seulement deux patients ont été retraités par le brexu-cel; l'un a eu une réponse complète et l'autre a vu sa maladie progresser. Globalement, l'efficacité du brexu-cel est cliniquement importante, même en l'absence de comparateur, notamment en considérant les résultats de survie globale après un suivi minimum de deux ans.

En ce qui a trait à l'innocuité, après un suivi minimum de 6 mois et un suivi médian de 12,3 mois, un syndrome de relargage de cytokines a été rapporté chez 91 % des patients de la population traitée (n = 68), dont 15 % de grade 3 ou plus. Cinquante-neuf pour cent des patients traités par le brexu-cel ont reçu du tocilizumab et 22 % un glucocorticoïde pour la prise en charge d'un syndrome de relargage de cytokines. Des événements neurotoxiques ont été observés chez 63 % des patients, dont 31 % de grade 3 ou plus. Vingt-six pour cent des patients traités par le brexu-cel ont reçu du tocilizumab et 38 % un glucocorticoïde pour la prise en charge d'un événement neurotoxique. Par ailleurs, des cytopénies sont survenues chez 96 % des patients, dont 94 % avec grade 3 ou plus. Parmi ces derniers, 60 % avaient toujours une cytopénie de grade 3 ou plus au moins 30 jours suivant la perfusion. Au total, une thérapie par immunoglobulines intraveineuses a été administrée chez 32 % des patients, afin de pallier une aplasie ciblée des lymphocytes B. Finalement, après un suivi minimum d'un an avec un suivi médian de 17,5 mois, aucun nouveau signal n'a été relevé et 26 % des patients traités étaient décédés, 2 de ces décès (3 %) étant liés à des effets indésirables. Globalement, la toxicité du brexu-cel est importante, même si les effets indésirables peuvent être pris en charge d'une manière à en réduire la fréquence et la gravité. Il est à noter que ces effets sont attendus, puisqu'ils sont observés également avec les autres CAR-T actuellement remboursés.

Perspective des cliniciens :
Selon les cliniciens, la thérapie de transition avec un inhibiteur de la BTK serait souhaitable. Toutefois, aucune donnée probante n'appuie son utilisation. En effet, la thérapie de transition était optionnelle dans l'étude ZUMA-2 et une minorité de patients ont reçu un inhibiteur de la BTK comme thérapie de transition. Chez ces patients, il s'agissait de poursuivre le traitement pour plusieurs, mais de le réintroduire

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 certains. Finalement, les données disponibles dans ce contexte ne permettent pas d'évaluer l'efficacité de cette thérapie optionnelle. Il est donc difficile de statuer sur sa pertinence. Ainsi, les cliniciens souhaitent que le recours à cette thérapie de transition soit laissé au jugement du clinicien.

L'option de retraitement par le brexu-cel (n = 2 dans cette étude) demeure hautement incertaine et expérimentale.

Pour ce qui est de l'innocuité, la survenue du syndrome de relargage des cytokines et d'événements neurotoxiques est attendue considérant le mécanisme d'action similaire avec les autres CAR-T évalués antérieurement et l'expérience avec ceux-ci. À cet égard, les experts mentionnent avoir développé leur expertise pour la détection et la prise en charge de ces effets indésirables. Le syndrome peut être prévenu en bloquant le récepteur de l'interleukine-6 (IL-6) avec le tocilizumab. Par ailleurs, ce syndrome survient généralement à court et moyen terme après l'injection unique. Cela diffère de ce qui peut être observé avec les allogreffes, par exemple, où des effets indésirables peuvent survenir à plus long terme, notamment en raison de la prise d'immunosuppresseurs.

<u>Comparaison indirecte entre le brexu-cel et les traitements comparateurs</u>
Comme mentionné, il n'y a pas de traitement standard pour les patients qui sont réfractaires ou dont la maladie a progressé après ou pendant un traitement par un inhibiteur de la BTK. À défaut d'options thérapeutiques satisfaisantes, les cliniciens utilisent plusieurs alternatives de traitements, y compris le lénalidomide, le vénétoclax, une chimiothérapie R-BAC ou R-CHOP, le bortézomib ou la bendamustine, ces deux derniers pouvant être associés ou non avec le rituximab.

En l'absence de données comparant directement ces traitements au brexu-cel, le fabricant a soumis plusieurs comparaisons indirectes ajustées par appariement, non ancrées et non publiées. L'INESSS a retenu deux de ces comparaisons à explorer, selon la disponibilité des données de SG et la pertinence des traitements comparateurs. Dans ces deux cas, les analyses ont été réalisées à partir de données individuelles des patients de l'étude ZUMA-2. Les sources des données des comparateurs sont toutefois différentes pour chacune de ces comparaisons retenues. Il y a eu ajustement en appariant différents facteurs pronostics et modificateurs de l'effet. Les paramètres analysés sont le TRO, la SSP et la SG. Dans le contexte d'une maladie agressive telle que le LCM R/R, la SG est considérée comme étant le paramètre le plus cliniquement pertinent.

Première comparaison indirecte retenue
Les données de l'essai ZUMA-2 sont comparées à celles agglomérées des patients des études de Jain, Martin et McCulloch, qui recevaient des combinaisons de traitements variés, extrapolées à partir d'une méta-analyse, et qui comprenaient notamment le R-CHOP, la bendamustine, le bortézomib et le lénalidomide. La majorité des patients inclus dans ces études étaient atteints de LCM R/R et avaient préalablement reçu un inhibiteur de la BTK.

Après l'appariement pour six variables jugées pertinentes, la taille d'échantillon de l'étude ZUMA-2 a été diminuée de 48 %, ce qui est jugé acceptable. Les résultats suggèrent un gain de SG pour le brexu-cel par

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 aux traitements comparateurs. Notons que certaines variables non appariées sont à l'avantage du brexu-cel, telles que la proportion plus faible de patients ayant un risque élevé selon l'échelle MIPI et le statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1.

Deuxième comparaison indirecte retenue
Cette comparaison fait suite à une demande de l'INESSS au fabricant. Les données de l'essai ZUMA-2 sont comparées uniquement aux données des patients de l'étude de McCulloch qui recevaient une chimiothérapie R-BAC. Ce choix repose sur le constat des cliniciens que l'étude de McCulloch montre des résultats impressionnants, tant pour la SSP que pour la SG. Ainsi, même si ce traitement n'est pas fréquemment utilisé au Québec, considérant les résultats jugés optimistes par les cliniciens, cette comparaison s'avère un scénario conservateur pour juger de l'efficacité comparative du brexu-cel.

Pour cette comparaison, l'appariement en fonction des différentes variables sélectionnées a pour effet de réduire considérablement le nombre de patients du groupe ayant reçu le brexu-cel, soit à seulement 18 % de la population à l'étude. Notons cependant que le déséquilibre principal avant l'appariement, qui concerne le nombre de traitements antérieurs, est en défaveur du groupe ayant reçu le brexu-cel, avec une médiane de deux dans l'essai de McCulloch comparativement à trois dans l'étude ZUMA-2. De plus, la proportion de patients ayant reçu une allogreffe, qui est une variable non appariée, est plus importante dans l'étude de McCulloch, ce qui est en défaveur du brexu-cel. En ventilant les résultats selon les différentes variables d'appariement, ceux obtenus chez une population d'environ 50 % de la taille d'échantillon initiale de l'étude ZUMA-2 suggèrent un gain de SG avec le brexu-cel comparativement au R-BAC. Il est important de mentionner que pour ces analyses ventilées, peu de variables d'appariement ont permis d'atteindre ce seuil, à savoir seulement celles de la proportion de patients ayant préalablement reçu une greffe autologue de cellules souches, la réponse à un traitement antérieur d'inhibiteur de la BTK et la proportion de patients avec un LCM de morphologie blastoïde. Les intervalles de confiance sur les résultats obtenus à partir des autres variables, soit le nombre de thérapies antérieures et la proportion de patients avec un risque élevé selon l'échelle MIPI, sont très larges et font foi du faible nombre de patients provenant de l'étude ZUMA-2 après appariement (entre 16 et 48 %).

Limites
De l'avis de l'INESSS, ces comparaisons comportent d'importantes limites et le niveau d'incertitude des résultats est extrêmement élevé. Parmi les principales limites, notons que toutes les études incluses sont de faible qualité méthodologique. De plus, l'absence de traitement standard nécessite l'inclusion de plusieurs études dans lesquelles les patients ont reçu de nombreux de traitements différents, ce qui accentue l'hétérogénéité des populations. Par ailleurs, n'étant pas ancrées par un comparateur commun, ces comparaisons indirectes reposent sur l'hypothèse selon laquelle tous les facteurs pronostics et les modificateurs d'effet sont pris en compte par les ajustements, ce qui n'est pas possible sans réduire considérablement le nombre de patients du groupe ayant reçu le brexu-cel. Cela diminue le nombre d'événements évaluables, entraîne des biais importants et réduit la puissance des comparaisons. Par ailleurs, l'INESSS a jugé qu'il n'était pas adéquat de retenir les résultats de la SSP, notamment en raison du faible nombre d'études qui rapportaient ce paramètre et des différences entre les études quant à sa définition.

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

Conclusion
Bien que l'incertitude soit très importante, considérant les résultats de SG de l'étude ZUMA-2, jugés impressionnants par les cliniciens, et ceux des comparaisons indirectes, l'INESSS juge que les résultats du brexu-cel suggèrent un bénéfice d'efficacité, mais dont l'ampleur ne peut être quantifiée en raison de la trop grande incertitude des comparaisons. Quant à l'innocuité, aucune conclusion ne peut être tirée sur ce paramètre, car celui-ci n'a pas été évalué.

> ***Perspective des cliniciens :***
> *Bien que l'étude ZUMA-2 ne soit pas comparative, que les données soient encore immatures et que les comparaisons indirectes fournies par le fabricant soient empreintes de beaucoup d'incertitude, les experts consultés jugent que les résultats d'efficacité du brexu-cel sont impressionnants par rapport à ce qu'ils observent dans leur pratique. Ainsi, ils sont d'avis que le brexu-cel apporte des bénéfices cliniques, même si l'ampleur ne peut être évaluée avec précision en raison de la trop grande incertitude des données comparatives. Ils rappellent que la qualité méthodologique du devis de l'étude ZUMA-2 est similaire à celle des études évaluées pour le tisa-cel et l'axi-cel (INESSS janvier 2019, INESSS août 2019).*
>
> *Finalement, ils jugent que le brexu-cel comblerait un besoin de santé d'une grande ampleur chez les patients atteints de LCM R/R. Considérant la grande incertitude entourant les données, ils suggèrent de circonscrire l'utilisation aux patients représentés dans l'étude ZUMA-2. Néanmoins, ils soulignent l'importance de poursuivre la recherche et la collecte des données d'efficacité et d'utilisation du brexu-cel chez certaines populations, y compris les patients ayant subi une allogreffe antérieure. De plus, ils souhaiteraient que la recherche se penche sur la pertinence de commencer plus précocement le brexu-cel, soit avant que la maladie ait progressé à la suite d'un traitement par un inhibiteur de la BTK, notamment chez les patients jugés à haut de risque de rechute.*

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 LCM est un lymphome non hodgkinien rare dont la très grande majorité est incurable. Le pronostic des patients atteints d'un LCM R/R post inhibiteur de la BTK est assez sombre, avec une estimation de la survie entre 3 et 12 mois.
- Il n'y a pas de traitement standard établi pour le LCM R/R après un traitement par un inhibiteur de la BTK. De plus, l'accès aux différents régimes est difficile, parce qu'ils ne sont pas remboursés, voire pas homologués par Santé Canada.
- Il existe un besoin de grande ampleur et non comblé pour des traitements dotés d'un mécanisme d'action différent, présentant un profil d'innocuité favorable, qui retardent la progression de la maladie et qui augmentent la survie des patients par rapport aux résultats des 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).

- Le brexu-cel représente un changement de paradigme dans la prise en charge du LCM. Cette immunothérapie personnalisée consiste en la modification génique des lymphocytes T d'un patient pour qu'ils ciblent la protéine CD19, exprimée à la surface des cellules saines et cancéreuses.
- Le processus de fabrication (aux États-Unis) est d'environ trois semaines, pendant lesquelles les patients sont susceptibles de recevoir d'autres traitements pour limiter la progression de la maladie. Néanmoins, des échecs de fabrication et des complications (p. ex. événements indésirables, décès) peuvent survenir et pourraient empêcher l'administration de la thérapie.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur une seule étude de faible qualité méthodologique (étude ZUMA-2).
- Bien qu'acceptable pour une étude de phase II, le choix du paramètre principal du TRO représente une limite. De plus, la durée de suivi est courte, mais jugée acceptable pour une telle étude qui inclut des patients au pronostic sombre.
- Les résultats d'efficacité sur la population en intention de traiter montrent un TRO de 85 %, une durée médiane de SSP de 16,2 mois et une durée médiane de la SG non atteinte après un suivi de 17,5 mois. Les experts jugent ces résultats cliniquement importants.
- Le profil d'innocuité comporte des effets indésirables fréquents, dont plusieurs sont jugés graves. Cependant, ceux-ci surviennent généralement à court ou moyen terme après le traitement unique et les cliniciens expérimentés sont généralement capables de les prendre en charge.
- Il n'existe aucune donnée chez les patients ayant préalablement reçu une allogreffe, puisqu'ils étaient exclus de l'étude, ni chez les patients n'ayant pas encore progressé sur un inhibiteur de la BTK. Les profils d'efficacité et d'innocuité du brexu-cel chez ces patients sont inconnus.
- L'absence de données comparatives directes limite l'appréciation des résultats de l'étude ZUMA-2. Les résultats de SG des deux comparaisons indirectes sont jugés extrêmement incertains. Néanmoins, sur la base de ces constats, de l'appréciation des cliniciens et des données de l'étude ZUMA-2, l'INESSS juge que le brexu-cel a un bénéfice clinique sur la SG par rapport aux chimiothérapies administrées à ce stade de la maladie. L'ampleur ne peut être toutefois mesurée en raison de la trop grande incertitude des comparaisons.
- Une très grande incertitude demeure sur le maintien à long terme des bénéfices cliniques observés dans ZUMA-2. Par exemple, l'administration observée chez certains patients d'un deuxième traitement après le brexu-cel, l'impact d'une persistance limitée des cellules CAR-T chez les patients sur la durée de la réponse, de même que les risques d'innocuité inhérents à ce type de thérapie cellulaire (p. ex. cancer secondaire, séquelles neurologiques) représentent des enjeux qui ne pourront être dénoués qu'après un suivi à plus long terme.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO ayant exercé leur droit de vote reconnaissent majoritairement, bien que des incertitudes persistent, le caractère prometteur du brexucabtagène autoleucel (brexu-cel) pour le traitement du lymphome à cellules du manteau (LCM) récidivant ou réfractaire (R/R).

Motifs de la position majoritaire

- Bien que la qualité méthodologique de l'étude soit faible, l'ampleur des résultats de l'étude ZUMA-2 dont le taux de réponse tumorale objective, la survie sans progression et la survie globale permettent de reconnaitre le caractère prometteur du brexu-cel.
- Bien que très incertains, les résultats des comparaisons indirectes, jumelés au fait que plus de 50 % étaient toujours en vie après 24 mois, semblent montrer un gain de survie global comparativement à l'estimation du pronostic à ce stade de la maladie.
- Bien que le profil de toxicité soit lourd, notamment pour la survenue du syndrome de relargage des cytokines et des événements de neurotoxicité, les effets indésirables sont jugés acceptables. Cela repose sur la considération du pronostic sombre de la maladie, sur le constat que la majorité des effets indésirables surviennent à court terme et sur le fait que les cliniciens ont acquis de l'expérience pour détecter et prendre en charge ces évènements, puisqu'il s'agit de la troisième thérapie CAR-T évaluée. Ces effets indésirables correspondent aux effets attendus de ce type de thérapie.
- L'ampleur du besoin de santé est importante pour les patients atteints de LCM R/R après un traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton. En prenant de plus en considération la rareté de la maladie à ce stade, l'absence de traitement standard à l'intention visée, les difficultés d'accès à ces traitements, l'efficacité modeste ou la toxicité élevée des options thérapeutiques disponibles et le pronostic sombre de la maladie, le niveau d'incertitude de la preuve est jugé acceptable pour reconnaitre le caractère prometteur du brexu-cel.

Motifs de la position minoritaire

- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur une seule étude de faible qualité méthodologique, sans comparateur et dont les données sont trop immatures pour apprécier la durée de la réponse, la survie globale et le potentiel de guérison du brexu-cel.
- Une étude de phase III avec un comparateur aurait été possible.
- L'absence de données comparatives directes limite l'appréciation des résultats de l'étude ZUMA-2.
- Les résultats de survie globale des comparaisons indirectes sont jugés extrêmement incertains.
- Le profil de toxicité est jugé très lourd.
- Une très grande incertitude demeure sur le maintien à long terme des bénéfices cliniques observés dans ZUMA-2. Par exemple, l'impact d'une persistance limitée des cellules CAR-T sur la durée de la réponse n'est pas encore bien caractérisé, pas plus que les risques relatifs au profil d'innocuité inhérents à ce type de thérapie cellulaire, notamment pour les cancers secondaires et les séquelles neurologiques.

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

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

Le prix soumis d'une dose de brexu-cel est de [redacted] $. Il se présente en sac de perfusion d'environ 68 ml contenant un nombre ciblé de 2×10^6 cellules CAR-T par kg (dose maximale de 2×10^8 CAR-T) et s'administre en une seule fois par voie I.V. À ce coût s'ajoutent ceux inhérents à son administration et à la prise en charge initiale du patient, tel celui de la chimiothérapie de lymphodéplétion (1 012 $) constituée de cyclophosphamide et de fludarabine. Le coût de brexu-cel est supérieur à celui de ses comparateurs, notamment les régimes à base de rituximab (R-CHOP, R-bendamustine, R-BAC et R-bortézomib), dont le coût varie de 2 228 à 4 667 $ par cycle de traitement standardisé de 21 jours. Notons que ces chimiothérapies sont administrées jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, ainsi sur plus d'un cycle. L'ensemble de ces coûts sont calculés pour une personne d'un poids de 76 kg et d'une surface corporelle de 1,85 m^2. Les pertes en médicament sont aussi considérées.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du brexu-cel par rapport à un panier de chimiothérapies pour le traitement des patients atteints d'un LCM R/R qui ont déjà reçu un inhibiteur de la BTK. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée, auquel se greffe une composante de rémission fonctionnelle (*mixture-cure*). Trois états de santé sont considérés, soit la SSP de la maladie, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 50 ans, à raison de cycles mensuels;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude ZUMA-2, ainsi que des comparaisons indirectes ajustées par appariement soumises par le fabricant. Les données de survie sont extrapolées au moyen de distributions paramétriques; au terme des cinq premières années suivant l'administration du brexu-cel, chez les patients dont la maladie n'a pas progressé, la suivie est supposée légèrement inférieure à celle de la population générale ajustée selon l'âge et le sexe puisqu'ils sont considérés comme étant en rémission fonctionnelle;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-dimension* (EQ-5D) administré au sein de l'étude RAY (Hess 2017), laquelle est réalisée sur des patients recevant l'ibrutinib pour le traitement de leur LCM R/R;
- est réalisée selon la perspective sociétale, dans laquelle sont considérés les coûts directs d'acquisition des médicaments (brexu-cel, chimiothérapies de transition, chimiothérapie de lymphodéplétion, panier de chimiothérapies) et de leur administration (leucaphérèse, perfusion et temps de chaise, hospitalisation), du suivi médical, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables ainsi que des soins de fin de vie. À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects en pertes de productivité pour les patients et les proches aidants.

Selon le fabricant, le RCUI du brexu-cel est estimé à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Celui-ci pourrait varier de [redacted] à [redacted] $/QALY gagné en fonction des différentes analyses de scénarios présentées. Selon une approche probabiliste, son RCUI est estimé en moyenne à [redacted] $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] %.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est jugée adéquate. La structure et les hypothèses du modèle pharmacoéconomique sont dans l'ensemble acceptables, mais certains intrants cliniques l'alimentant sont empreints d'une trop grande incertitude, ce qui rend hasardeuse

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'interprétation des résultats générés. De fait, les données disponibles informant de l'efficacité des traitements pouvant être administrés à ce stade de la maladie sont de faible qualité, la plupart provenant d'études observationnelles de petite taille et non comparatives. Par ailleurs, le faible nombre de patients et le court suivi de l'étude ZUMA-2 permettent difficilement d'appuyer certains des bénéfices potentiels modélisés par le fabricant, telle la rémission fonctionnelle pour une proportion des patients traités. Suivant ces constats, l'INESSS ne peut évaluer adéquatement l'efficience du brexu-cel. Cependant, il juge plausible qu'un gain de survie globale se dégage pour ce dernier par rapport aux traitements comparateurs. Puisque l'ampleur exacte de ce gain ne peut être quantifiée, observation à laquelle s'ajoutent les limites entourant la trop petite taille d'échantillon pour l'analyse comparative de la survie sans progression, il s'est servi du modèle pharmacoéconomique afin de générer des scénarios exploratoires qui traduisent l'incertitude entourant ces paramètres. Parmi les modifications effectuées, qui ont le plus d'influence sur le RCUI, on compte les suivantes :

- Efficacité du brexu-cel : Dans l'analyse de base du fabricant, l'efficacité relative des traitements repose sur les données non ajustées de la comparaison indirecte initialement soumise. L'INESSS, quant à lui, retient les données ajustées de cette même comparaison puisque, même si elles portent sur un nombre plus restreint de patients, elles ont l'avantage d'être plus homogènes, étant appariées pour différents facteurs pronostics et modificateurs de l'effet. Par ailleurs, l'application aux données cliniques disponibles de diverses distributions paramétriques, ayant une bonne correspondance et permettant d'explorer des gains de SG et de SSP plus conservateurs, a été retenue par l'Institut.
- Rémission fonctionnelle : L'approche de modélisation qui intègre la composante de rémission chez les patients dont la maladie est stable depuis cinq ans est conservée seulement dans le scénario exploratoire optimiste réalisé par l'NESSS. De plus, par rapport au fabricant, une variation à la baisse de 15 % de la proportion de patients en rémission a été appliquée, ce qui a permis d'obtenir des résultats cliniques plus plausibles et de recouper les données de l'étude ZUMA-2. De plus une modification a été apportée au ratio de mortalité standardisé (RMS) pour ces patients. Selon le fabricant, leur risque serait supérieur de 9 % à celui de la population générale, ce que vient appuyer une étude réalisée sur le lymphome diffus à grandes cellules B (Maurer 2014). Selon les experts consultés, ces observations seraient difficilement applicables en LCM et l'ajustement par rapport à la population générale est jugé optimiste. Ainsi, l'INESSS retient un risque supérieur de décès se traduisant par un RMS de 2,4 et tiré de l'étude de Smeland (2016) qui évalue notamment la survie à 5 ans et le RMS chez ces patients atteints d'un LCM.

Pour traduire cette incertitude, l'INESSS a retenu les trois scénarios exploratoires suivants, lesquels intègrent notamment les modifications précitées :

- Scénario optimiste : L'hypothèse d'une rémission fonctionnelle est explorée à l'aide du modèle de type *mixture-cure*; cela permet à une proportion considérable de patients (28 %) de demeurer en vie plus de 15 ans. Les distributions retenues pour extrapoler les données d'efficacité du brexu-cel engendrent des médianes non actualisées de SSP et de SG de 17 mois et de 5 ans, respectivement. Le RCUI pour ce scénario est de 151 390 $/QALY gagné.
- Scénario alternatif : Pour ce scénario, l'hypothèse d'une rémission fonctionnelle est écartée et seul le modèle de survie cloisonnée est utilisé. Les distributions retenues pour extrapoler les données d'efficacité du brexu-cel engendrent des médianes non actualisées de SSP et de SG de 17 mois et de 4 ans, respectivement. À noter que dans ce scénario, une faible proportion de patients (13 %) demeure en vie après 15 ans. Le RCUI pour ce scénario est de 217 759 $/QALY gagné.

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

- Scénario pessimiste : L'hypothèse d'une rémission fonctionnelle est également écartée pour ce scénario. Les distributions retenues engendrent des médianes non actualisées de SSP et de SG de 17 mois et de 3 ans, respectivement. Plus précisément, concernant la SG, une distribution plus conservatrice est retenue par rapport au scénario alternatif, afin de réduire davantage le gain sur ce paramètre en comparaison des chimiothérapies utilisées à ce stade de la maladie. Cette modification reflète également la grande incertitude entourant ce paramètre. De plus, il est à noter que dans ce scénario, seule une faible proportion de patients (11 %) demeure en vie après 10 ans. Le RCUI pour ce scénario est de 338 510 $/QALY gagné.

Il ressort globalement de ces scénarios exploratoires que le brexu-cel ne serait pas une option efficiente comparativement au panier de chimiothérapies pouvant être administrées à ce stade de la maladie. Il est important de rappeler qu'en raison des nombreuses sources d'incertitude, les RCUI estimés constituent des mesures imparfaites de l'efficience et l'INESSS ne peut donc pas apprécier adéquatement cet aspect pour le brexu-cel chez les patients atteints d'un LCM R/R ayant reçu un inhibiteur de la BTK.

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

Enjeux liés aux tests pour la détection du statut CD19

L'analyse du marquage CD19 est inscrite au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Néanmoins, la réalisation de cette analyse comporte plusieurs difficultés techniques et la pertinence clinique de l'exiger pour le LCM R/R ne semble pas avérée selon les experts consultés.

D'abord, il est attendu que la quasi-totalité des LCM soit positive pour le marqueur CD19. Ensuite, le marquage CD19 n'est pas effectué au moment du diagnostic du LCM et la grande majorité des échantillons sont des spécimens solides sur lesquels il est plus difficile d'effectuer le marquage. De plus, les résultats sur les spécimens solides semblent plus erratiques, aucun consensus sur le seuil à utiliser ne semble établi et la présence de résultats faux-négatifs ne peut être exclue. Par ailleurs, le marquage CD19 sur des échantillons solides ne semble pas accessible dans tous les établissements de santé et des délais parfois longs pour obtenir le spécimen dans un centre spécialisé peuvent survenir. Considérant que des délais dans l'accès au traitement CAR-T peuvent compromettre l'admissibilité des patients en raison de la progression rapide du LCM sous-jacent, que le statut CD19 ne faisait pas partie des critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude ZUMA-2 et des éléments mentionnés précédemment, le marquage CD19 n'est pas jugé essentiel pour l'accès au brexu-cel pour le traitement des personnes atteintes d'un LCM R/R après un traitement par un inhibiteur de la BTK.

Contexte de l'intervention et faisabilité

Afin de pouvoir recevoir le brexu-cel, les patients doivent être dirigés vers une équipe de soins spécialisée et certifiée pour l'utilisation des traitements CAR-T. Au Québec, deux centres sont actuellement certifiés pour l'administration des thérapies CAR-T chez les adultes. Il s'agit de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont et du Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval. Il est à noter qu'un centre supplémentaire au Québec est en attente d'une telle certification. Les centres certifiés administrent déjà l'axi-cel, autre traitement CAR-T produit par le même fabricant. Ainsi, il est attendu qu'ils n'aient besoin d'aucune qualification supplémentaire pour administrer le brexu-cel, bien qu'une étude d'impact doive

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

préalablement être réalisée. La trajectoire d'approvisionnement des deux produits est la même, ce qui simplifie le processus de commande et d'acheminement. Cependant, il est à noter que chaque CAR-T a un profil de toxicité légèrement différent, ce qui nécessite une adaptation de sa gestion et de la formation continue du personnel des unités d'urgence, des soins intensifs et d'hématologie.

> ***Perspective des cliniciens***
> *La sélection des patients jugés aptes à recevoir une thérapie par CAR-T s'appuie sur plusieurs facteurs liés à l'état de santé du patient, par exemple la présence de comorbidités, mais aussi aux caractéristiques de la maladie. L'objectif est de permettre aux patients les plus susceptibles d'en bénéficier de recevoir la thérapie tout en minimisant les risques d'échec d'administration du traitement ou de survenue d'événements indésirables importants.*
>
> *La pratique actuelle en LCM préconise souvent un suivi clinique plutôt que par imagerie, particulièrement une fois que la réponse à un traitement a été confirmée par imagerie. De façon générale, un scan ou une tomographie par émission de positrons est effectué environ tous les 3 à 4 mois, et ces examens sont espacés de 6 mois si une rémission complète est atteinte. Advenant l'inscription du brexu-cel, il est possible que ces tests soient effectués plus fréquemment pour déceler une progression. Néanmoins, à ce stade la maladie, la progression est rapide et s'accompagne généralement de symptômes cliniques qui permettent de l'objectiver avant d'avoir les résultats d'imagerie. De plus, advenant le remboursement du brexu-cel, il est possible qu'une proportion plus grande de patients atteigne une rémission complète à ce stade de la maladie et qu'elle puisse ainsi espérer recevoir une allogreffe. Par conséquent, une augmentation du nombre d'allogreffes pourrait théoriquement survenir, bien que cette tendance n'ait pas été observée dans l'étude ZUMA-2. Notons également que l'âge médian des patients au moment du diagnostic de LCM et le fait que l'allogreffe serait au-delà de la troisième intention de traitement rendent cette possibilité peu probable.*

L'administration du brexu-cel nécessite l'utilisation d'un ensemble de ressources de soins de santé. Afin de recevoir le traitement, les patients admissibles doivent se soumettre à une phase de prétraitement comprenant notamment une leucaphérèse ainsi que l'administration d'une chimiothérapie de lymphodéplétion. Les ressources requises pour cette phase comprennent le temps infirmier, la supervision par un médecin ainsi que les analyses sanguines. À la suite de l'administration du brexu-cel, les patients doivent être hospitalisés pour une durée minimale de sept jours, afin de déceler tout signe ou symptôme de libération de cytokines ou d'effet neurologique, et doivent demeurer à proximité de la clinique ou de l'établissement de santé certifié pendant au moins quatre semaines après la perfusion. À titre de référence, la durée moyenne d'hospitalisation suivant l'administration du traitement observée dans l'étude ZUMA-2 est de 21,2 jours, en raison d'effets indésirables nécessitant une prolongation du séjour en établissement de santé. De plus, l'utilisation de thérapies telles que le tocilizumab et les immunoglobulines est nécessaire afin de traiter certains effets indésirables du brexu-cel. Les coûts relatifs à chacune des précédentes étapes de traitement sont détaillés 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).

Coût moyen associé à l'usage du brexucabtagène autoleucel pour un patient

Principale étape	Coût
Prétraitement	
Leucaphérèse	1 037 $
Chimiothérapie de lymphodéplétion	1 012 $
Coût d'acquisition du brexu-cel	[redacted] $
Hospitalisation associée au brexu-cel	52 631 $[b]
Effets indésirables	
Syndrome de relargage des cytokines	3 278 $[c]
Aplasie des cellules B	2 339 $[d]
Total	[redacted] $

Brexu-cel : Brexucabtagène autoleucel.

a Elle est constituée de la fludarabine et de la cyclophosphamide par voie intraveineuse, et administrée en clinique externe.

b Le coût est estimé à partir de la durée moyenne observée dans l'étude ZUMA-2 (Wang avril 2020) de 21,2 jours, laquelle inclut des prolongations d'hospitalisation en raison d'effets indésirables. Par ailleurs, le coût tient compte du fait que 30 % du séjour requiert des soins intensifs.

c Ce coût représente celui d'acquisition du tocilizumab, administré chez 59 % des patients (selon les observations de l'étude ZUMA-2), pour un nombre moyen de 4 doses.

d Ce coût représente celui d'acquisition des immunoglobulines, pour une durée de traitement de 11 mois, administrées chez 10 % des patients. Ce pourcentage provient de l'opinion des experts consultés.

Considérations éthiques

Différents enjeux éthiques et sociaux liés au contexte de développement et d'évaluation des traitements de type CAR-T ont été relevés dans la littérature.

Événements indésirables graves et incertitudes

Le brexu-cel présente des taux importants d'effets indésirables, dont certains potentiellement mortels. Ces événements peuvent être difficilement supportés par les populations malades et fragilisées par les traitements antérieurs (Kanesvaran 2018), et ce, pour une efficacité non garantie. De surcroît, faute de données sur les impacts à long terme, il existe des incertitudes quant à la présence de préjudices à long terme et à leur nature (Miliotou 2018). La gravité de l'impasse thérapeutique et le sombre pronostic des patients admissibles au traitement pourraient néanmoins rendre plus acceptables les effets indésirables et les incertitudes liés à la thérapie.

Prise de décision volontaire et éclairée

Le contexte de dernier recours dans lequel est proposé le traitement va généralement de pair avec une grande vulnérabilité des patients et des proches. De plus, dans le cas de thérapies médiatisées, des attentes irréalistes peuvent être générées en partie par les médias (Bach 2017, Madden 2018, Zheng 2018), ainsi que par une compréhension incomplète du traitement (Madden, Dominici 2016). Il appartient donc aux intervenants, aux groupes scientifiques et aux associations de patients d'être une source d'informations précises (Dominici). Certains patients évitent de discuter de leur intérêt pour les thérapies avancées avec leurs médecins, ce qui pourrait signifier que certains craignent que ces derniers minimisent ou rejettent les avantages potentiels (Aiyebusi 2020). Par conséquent, s'il est important de gérer des attentes irréalistes, il est également nécessaire que les avantages potentiels ne soient pas minimisés. La communication du médecin avec les intéressés joue en effet un rôle clé dans la formulation d'une décision volontaire et éclairée (Imbach 2018). La transmission de l'ensemble des éléments incluant les risques et incertitudes, ainsi que certaines informations sur le contexte de la thérapie elle-même (telle l'utilisation

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

des cellules à d'autres fins si cela est prévu), dans le cadre de la réception d'une nouvelle technologie comme le CAR-T, est essentielle à la prise de décision volontaire et éclairée du patient, et au respect de son autonomie (Imbach, Mahadeo 2018, McConville 2017).

Accessibilité variable

Un autre enjeu concerne les contraintes d'accès géographiques, financières et organisationnelles non négligeables pour le patient et ses proches, que l'administration du traitement CAR-T implique (Maschke 2017). En premier lieu, le nombre limité de centres pouvant administrer le brexu-cel peut compliquer l'accès au traitement pour certains patients ne demeurant pas à proximité. Il faut, entre autres, considérer que certains patients et leurs proches devront voyager pour recevoir la thérapie, mais également qu'il sera exigé d'eux qu'ils restent près du centre de traitement pendant au moins quatre semaines suivant l'infusion des cellules CAR-T. En deuxième lieu, les dépenses associées à cette situation peuvent rendre l'accès au traitement plus contraignant, favorisant de ce fait les populations plus aisées ou celles vivant à proximité d'un centre (Imbach). En troisième lieu, l'administration du traitement en temps voulu peut être compromise en raison des risques pouvant survenir lors des étapes de production et de transport des cellules CAR-T. Le délai d'administration du CAR-T est long et des dégradations de l'état de santé, voire des décès, pourraient être observées pendant cette période et empêcher les patients de recevoir le traitement.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du brexu-cel pour les patients atteints d'un LCM R/R ayant reçu un traitement par un inhibiteur de la BTK. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Taux de prévalence sur cinq ans du LNH	0,07 %	s. o.
Proportion de patients atteints d'un LCM et traités	[redacted] %	s. o.
Proportion de patients atteints d'un LCM R/R	[redacted] %	s. o.
Proportion des patients atteints d'un LCM R/R traités par un inhibiteur de la BTK (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	s. o.
Proportion de patients R/R à un inhibiteur de la BTK	[redacted] %	s. o.
Nombre de patients exposés à l'ibrutinib et l'ayant cessé (sur 3 ans)	s. o.	25, 28 et 29
Proportion de patients admissibles à une thérapie CAR-T[a]	[redacted] %	35 %
Taux de couverture de la portion publique du régime d'assurance médicaments	s. o.	72 %
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	13, 14 et 15
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du brexu-cel (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	15, 37 et 46 %
Provenance de ses parts de marché	Chimiothérapies	Chimiothérapies
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût moyen de traitement par patient		
Brexu-cel	[redacted] $[b]	[redacted] $[b]
Chimiothérapies	[redacted] $[c]	[redacted] $[d]

Brexu-cel : Brexucabtagène autoleucel; BTK : Tyrosine kinase de Bruton; CAR-T : Cellules T à récepteur antigénique chimérique; LCM : Lymphome à cellules du manteau; LNH : Lymphome non hodgkinien; R : Rituximab; R-BAC : Rituximab/bendamustine/cytarabine; R-CHOP : Rituximab/doxorubicine/cyclophosphamide/vincristine/prednisone; R/R : Récidivant et réfractaire; s. o. : Sans objet.

a Cette estimation tient compte des patients toujours en vie après leur traitement à l'ibrutinib et ayant maintenu un état physique général permettant le traitement par une thérapie CAR-T (notamment un ECOG de 0 ou 1).

b Ce coût inclut aussi celui de la chimiothérapie de lymphodéplétion (constituée de fludarabine et cyclophosphamide).

c Ce coût inclut celui du rituximab, de la bendamustine, du lénalidomide, du bortézomib et des anthracyclines.

d Ce coût correspond au coût moyen pondéré des options de traitement, selon la pondération suivante : R-CHOP (33 %), R-bendamustine (33 %), R-BAC (11 %), R-bortézomib (11 %) et protocoles expérimentaux (11 %).

Selon le fabricant, un impact budgétaire net d'environ [redacted] $ est estimé sur le budget des établissements de santé, pour permettre le traitement de [redacted] patients au cours des 3 premières années suivant l'inscription du brexu-cel.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. En effet, l'approche épidémiologique, les principales références de même que les différentes hypothèses ont été jugées bien documentées et plausibles. Toutefois, une approche reposant sur les statistiques de facturation des patients ayant été traités par l'ibrutinib est privilégiée par l'Institut. Un ensemble de modifications ont également été apportées à certaines hypothèses mises de l'avant par le fabricant. Celles ayant le plus d'effets sur les résultats sont les suivantes :

- Nombre de patients exposés à l'ibrutinib et l'ayant cessé : Le fabricant estime ce nombre à partir d'hypothèses épidémiologiques, notamment la prévalence du LNH et la proportion de ces lymphomes qui seraient à cellules du manteau. Selon l'indication retenue pour le remboursement, les patients admissibles au brexu-cel doivent avoir reçu un inhibiteur de la BTK antérieurement 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).

avoir une maladie R/R. Ainsi, le nombre de patients atteints d'un LCM traités par l'ibrutinib et ayant cessé le traitement, tiré des statistiques de facturation de la RAMQ, a plutôt été retenu. Cette approche permet de réduire l'incertitude associée à l'utilisation de plusieurs hypothèses épidémiologiques.

- Taux de couverture de la portion publique du régime d'assurance médicaments : L'approche employée par l'INESSS permet de connaître le nombre de patients assurés par celle-ci et ayant été traités avec l'ibrutinib. Selon les estimations réalisées, ils représentent environ 72 % des patients du régime général d'assurance médicaments (RGAM). Cette proportion est utilisée afin de dériver le nombre total de patients qui seraient admissibles au traitement dans les établissements de santé désignés.
- Marché et traitements comparateurs : Selon le fabricant, les chimiothérapies utilisées en pratique à ce stade de la maladie correspondent à une combinaison de traitements, dont le rituximab, la bendamustine, le lénalidomide, le bortézomib et les anthracyclines. Toutefois, selon les experts consultés, les régimes plus utilisés actuellement seraient les polychimiothérapies R-CHOP ainsi que R-bendamustine, qui détiendraient chacune environ le tiers des parts de marché des traitements du LCM R/R suivant un inhibiteur de la BTK. Le tiers restant des parts de marché serait attribué aux régimes R-BAC et R-bortézomib, ainsi qu'à des protocoles d'études cliniques. Cette modification a pour effet d'augmenter les estimations budgétaires.
- Parts de marché du brexu-cel : Le fabricant estime que ses parts de marché, parmi les patients atteints de LCM R/R précédemment traités par un inhibiteur de la BTK, seraient de [redacted], [redacted] et [redacted] % durant les trois premières années. Selon les experts, les parts de marché proposées [redacted] semblent sous-estimées. Bien qu'il n'y aurait vraisemblablement pas de bolus de patients en attente du traitement, il est raisonnable de croire qu'en raison du caractère prometteur des données et du sombre pronostic des patients à cette intention de traitement, les parts de marché du brexu-cel seraient plus élevées. Par ailleurs, ils mentionnent que les procédures entourant ce type de traitement sont déjà bien établies dans les centres désignés, ce qui facilite l'accès au traitement. Le changement apporté aux parts de marché a pour effet d'augmenter le nombre attendu de patients qui recevra le brexu-cel.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 Tecartus[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau récidivant ou réfractaire et ayant reçu un traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $[a]
Nombre de personnes	2	5	7	14
IMPACT NET				
Établissements	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Autres coûts sur le système de soins de santé[b]	118 568 $	296 421 $	414 989 $	829 978 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[c]			[redacted] $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[d]			[redacted] $

Brexu-cel : Brexucabtagène autoleucel; CAR-T : Cellules T à récepteur antigénique chimérique.

a Ce coût inclut aussi celui de la chimiothérapie de lymphodéplétion (constituée de fludarabine et cyclophosphamide). Lorsque seul celui du brexu-cel est retenu, des coûts de [redacted] $ sur 3 ans sont attendus.

b Ces coûts incluent ceux associés à la leucaphérèse, aux frais d'hospitalisation ainsi qu'à la gestion des effets indésirables (syndrome de relargage des cytokines et aplasie des cellules B).

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction des prises de parts de marché du brexu-cel (11, 28 et 35 % sur 3 ans) et d'une proportion de patients admissibles à une thérapie CAR-T réduite de 25 % (26 %).

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation des prises de parts de marché du brexu-cel (19, 46 et 58 % sur 3 ans) et d'une proportion de patients admissible à une thérapie CAR-T augmentée de 25 % (44 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ [redacted] $ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des trois premières années suivant l'inscription du brexu-cel, selon la perspective qui ne prend en compte que le coût des médicaments. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 14 patients recevraient le brexu-cel sur 3 ans. L'administration de la thérapie CAR-T engendre également d'autres coûts sur le système de soins de santé, non négligeables et non compris dans la perspective médicaments de la présente analyse, y compris les frais d'hospitalisation, de leucaphérèse et de gestion des effets indésirables (syndrome de relargage des cytokines et aplasie des cellules B). Ces coûts sont estimés à environ 830 000 $ sur 3 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

- Il existe un besoin non comblé important.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur une seule étude de faible qualité méthodologique.
- Le profil d'innocuité comporte des effets indésirables fréquents, dont plusieurs sont jugés graves. Cependant, ceux-ci surviennent généralement à court ou moyen terme après le traitement unique et les cliniciens expérimentés sont généralement capables de les prendre en charge.
- L'absence de données comparatives directes limite l'appréciation des résultats de l'étude ZUMA-2. Les résultats de SG des deux comparaisons indirectes sont jugés extrêmement incertains. Néanmoins, sur la base de ces constats, de l'appréciation des cliniciens et des données de l'étude

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

ZUMA-2, l'INESSS juge que le brexu-cel a un bénéfice clinique sur la SG par rapport aux chimiothérapies administrées à ce stade de la maladie. L'ampleur ne peut être toutefois mesurée en raison de la trop grande incertitude des comparaisons.

- Une très grande incertitude demeure sur le maintien à long terme des bénéfices cliniques observés dans ZUMA-2.

Effets sur la santé de la population

- Différents enjeux éthiques et sociaux liés au brexu-cel ont été relevés, y compris la survenue potentielle d'effets indésirables graves et les contraintes liées à l'accès au traitement pour le patient. Considérant le contexte de dernier recours et la grande vulnérabilité des patients et des proches, il est nécessaire de porter une attention particulière à la prise de décision volontaire et éclairée.
- Par ailleurs, l'accès à une thérapie CAR-T est limité actuellement à deux centres au Québec, ce qui peut entraîner des inégalités d'accès régionales susceptibles d'être lourdes de conséquences, particulièrement considérant l'urgence d'amorcer le traitement à ce stade de la maladie.

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

- Le coût d'acquisition du brexu-cel est de [redacted] $, auquel s'ajoute celui de la chimiothérapie de lymphodéplétion, estimé à 1 012 $. Il est supérieur à celui des chimiothérapies utilisées à ce stade de la maladie, tels les régimes à base de rituximab (2 228 à 4 667 $ par cycle standardisé de 21 jours, administrés jusqu'à la progression de la maladie).
- Notamment, en raison de la grande incertitude entourant les données disponibles étayant l'efficacité relative du brexu-cel par rapport aux chimiothérapies, l'INESSS considère que l'interprétation des résultats de l'analyse coût-utilité est hasardeuse. Toutefois, selon une approche par scénarios exploratoires, il appert que le ratio cout-utilité incrémental pourrait être de 151 390 $/QALY gagné, advenant que certains patients puissent évoluer vers une rémission fonctionnelle, mais pourrait s'élever à 338 510 $/QALY gagné si des gains plus conservateurs, mais plausibles en termes de survie, sont plutôt retenus.

Fardeau budgétaire

- Des coûts de [redacted] $ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé dans les trois premières années suivant l'inscription du brexu-cel. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 14 patients auraient reçu le traitement au cours de cette période.
- L'administration de la thérapie CAR-T engendre également d'autres coûts sur le système de soins de santé, non négligeables et non compris dans la perspective médicaments de la présente analyse. Ces coûts sont estimés à environ 830 000 $ sur 3 ans.

Capacité organisationnelle

- Les traitements CAR-T sont actuellement exclusivement administrés dans des centres désignés, au personnel formé. Ainsi, les cliniciens jugent que ce constat est rassurant quant à la sélection des patients qui recevront le traitement et à la gestion des effets indésirables. Les processus et la formation du personnel sont déjà en place par rapport aux précédentes évaluations de CAR-T, mais une formation continue est essentielle du fait du profil de toxicité propre à chaque thérapie.
- Considérant qu'il est attendu que la quasi-totalité des LCM soit CD19+, que le marquage CD19 est complexe pour les échantillons solides (soit la majorité des échantillons pour le LCM) et qu'il ne

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

s'agissait pas d'un critère d'inclusion de l'étude ZUMA-2, il est suggéré de ne pas exiger une preuve que la maladie exprime le CD19 advenant l'inscription du brexu-cel.

- Il est possible que l'introduction du brexu-cel entraîne des changements de prise en charge des patients à ce stade de la maladie, que ce soit au niveau de la fréquence du suivi par imagerie ou encore au niveau du nombre d'allogreffes administrées.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ayant exercé leur droit de vote sont unanimement d'avis d'inscrire Tecartus[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome à cellules du manteau (LCM) récidivant ou réfractaire (R/R).

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

Motifs de la position unanime

- Malgré la très grande incertitude, les résultats rapportés avec le brexucabtagène autoleucel (brexu-cel) sont suffisamment prometteurs pour justifier son remboursement. En effet, pour ce cancer rare, le besoin de santé est important, peu ou pas d'options thérapeutiques sont disponibles, le nombre de patients recrutés est raisonnable et le taux de réponse tumorale objective obtenu est d'une ampleur importante. Par ailleurs, la survie globale après un suivi minimum de 24 mois est prometteuse. Cette position pourrait évoluer dans le temps, selon la publication de nouvelles données.
- Faute de données démontrant le bénéfice de l'administration du brexu-cel après une allogreffe ou chez les patients dont la maladie n'a pas progressé pendant ou après le traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton, il est préférable de ne pas la permettre.
- Bien qu'associé à des toxicités importantes et significatives, le profil d'innocuité de brexu-cel est jugé acceptable en raison du pronostic sombre de la maladie, du constat que la majorité des effets indésirables surviennent à court terme et du fait que les cliniciens ont acquis de l'expérience pour détecter et prendre en charge ces effets indésirables.
- En l'absence de données comparatives valides permettant d'apprécier et de quantifier l'effet du brexu-cel par rapport aux chimiothérapies administrées à ce stade de la maladie, et parce que les scénarios exploratoires ne démontrent pas qu'il pourrait s'agir d'une stratégie de traitement efficiente, son coût de traitement très élevé ne peut être justifié.
- L'impact budgétaire net de l'inscription du brexu-cel, assumé par seulement deux établissements de santé désignés, est important, et ce, pour le traitement d'un petit nombre de patients.
- La mise en place d'un suivi clinique en contexte réel de soins, à la charge du fabricant, pourrait permettre d'optimiser l'implantation et la gestion de l'utilisation de cette thérapie et de corroborer certains résultats observés dans l'étude clinique.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'INESSS considère que le remboursement du brexu-cel pour le traitement du LCM R/R constituerait une décision responsable, juste et équitable, s'il était inscrit sur la *Liste 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).

médicaments – Établissements avec une indication reconnue encadrant son utilisation, si le fabricant poursuivait le développement de la preuve qui devra faire l'objet d'une réévaluation par l'INESSS dans un délai d'au plus trois ans, s'il y avait suivi des patients traités, accompagné d'une collecte de données en contexte réel de soins, et si le fabricant contribuait à réduire le fardeau économique pour le système de santé.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir de la présente analyse, chaque baisse de 1 % du prix du brexu-cel réduit l'impact budgétaire net sur trois ans de [redacted] $.
- Il est à noter que la mise en place d'un suivi clinique en contexte réel de soins pour, notamment, confirmer les résultats observés en clinique en contexte réel de soins nécessitera des ressources additionnelles qui seront à la charge du centre hospitalier. Les investissements et démarches nécessaires à la mise en œuvre d'un tel suivi pourraient être en partie facilités par la présence d'un centre de référence.
- Comme relevé dans l'état des connaissances portant sur l'implantation des technologies innovantes (INESSS 2020), il existe un coût d'opportunité irrévocable lorsque les coûts initiaux d'un traitement ne sont compensés que par des avantages de santé observables dans un avenir éloigné, ce qui constitue le cas présent. Des modèles de paiement alternatifs pourraient être considérés afin de répartir le risque financier dans le temps. Le modèle de paiement retenu pourrait ne pas exiger du payeur de prendre la totalité du risque dès l'administration du traitement. Une méthode de mitigation du risque autre que l'estimation du juste prix à l'administration ou d'un rabais associé au volume de patients traités pourrait donc être explorée, par exemple, en étalant le prix sur plusieurs années jusqu'à un montant maximal.
- Il est à noter que le comité national du réseau de thérapie immunocellulaire, en collaboration avec le Programme québécois de cancérologie et les établissements de santé désignés pour l'administration de thérapies CAR-T, chapeauté par le MSSS, organise la collecte de données et la mise en place d'un suivi clinique en contexte réel de soins pour les thérapies CAR-T au Québec. Cette collecte et ce suivi nécessiteront des ressources additionnelles. Par ailleurs, l'INESSS est disposé à collaborer à la détermination des indicateurs de suivi.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bach PB, Giralt SA, Saltz LB.** Fda approval of tisagenlecleucel: Promise and complexities of a $475 000 cancer drug. JAMA 2017;318(19):1861-2.
- **Bea S and Amador V.** Role of SOX11 and Genetic Events Cooperating with Cyclin D1 in Mantle Cell Lymphoma. Curr Oncol Rep 2017;19(6):43.
- **Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll**. Projected estimates of cancer in Canada in 2020. CMAJ 2020;192(9):E199-E205.
- **Cheah CY, Chihara D, Romaguera JE, et coll.** Patients with mantle cell lymphoma failing ibrutinib are unlikely to respond to salvage chemotherapy and have poor outcomes. Ann Oncol 2015;26(6):1175-9.
- **Cheah CY, Seymour JF, and Wang ML.** Mantle Cell Lymphoma. J Clin Oncol 2016;34(11):1256-69.
- **Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et coll**. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68.
- **Dominici M, Nichols KM, Levine AD, et coll.** Science, ethics and communication remain essential for the success of cell-based therapies. Brain Circ 2016;2(3):146-51.
- **Dreyling M, Ferrero S, Hermine O**. How to manage mantle cell lymphoma. Leukemia 2014;28(11):2117-30.

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

- **European Medicines Agency (EMA).** 25 janvier 2021. Tecartus : EPAR - Public assessment report. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecartus-epar-public-assessment-report_en.pdf
- **Epperla N, Hamadani M, Cashen AF, et coll.** Predictive factors and outcomes for ibrutinib therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma-a "real world" study. Hematol Oncol 2017;35(4):528-35.
- **Eyre TA, Walter HS, Iyengar S, et coll.** Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. Haematologica 2019;104(2):e68-e71.
- **Gilead Sciences Canada Inc.** Sommaire des études cliniques Tecartus[MC] (brexucabtagène autoleucel). Janvier 2021.
- **Hess G et coll.** Health-related quality of life data from a phase 3, international, randomized, open-label, multicenter study in patients with previously treated mantle cell lymphoma treated with ibrutinib versus temsirolimus. Leuk Lymphoma. 2017 Dec;58(12):2824-2832.
- **Imbach KJ, Patel A, Levine AD.** Ethical considerations in the translation of CAR-T cell therapies. Cell Gene Ther 2018;4(4):295-307.
- **Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS).** Axicabtagene ciloleucel pour le traitement des lymphomes à grandes cellules B récidivants ou réfractaires. Québec, Qc : INESSS; 2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Therapies_cellulaires/INESSS_Yescarta_Avis_Cav.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS).** Tisagenlecleucel pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire. Québec, Qc : INESSS; 2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Therapies_cellulaires/INESSS_Avis_Kymriah_LDGCB.pdf.
- **Jain P, Kanagal-Shamanna R, Zhang S, et coll.** Long-term outcomes and mutation profiling of patients with mantle cell lymphoma (MCL) who discontinued ibrutinib. Br J Haematol 2018;183(4):578-87.
- **Kanesvaran R, Cordoba R, Maggiore R.** immunotherapy in older adults with advanced cancers: implications for clinical decision-making and future research. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2018;38:400-14.
- **Kite Pharma Inc.** Manufactured for Gilead Science Canada Inc. Product monograph : TECARTUS (brexucabtagene autoleucel). Santa Monica, CA 90404; December 2020 (draft).
- **Madden DL.** From a patient advocate's perspective: does cancer immunotherapy represent a paradigm shift? Current Oncology Reports 2018;20 (1):8.
- **Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Azim H, et coll.** Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. Nat Rev Clin Oncol 2019;16(1):45-63.
- **Martin P, Maddocks K, Leonard JP, et coll.** Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. Blood 2016;127(12):1559-63.
- **Maschke KJ, Gusmano MK, Solomon MZ.** Breakthrough cancer treatments raise difficult questions. Health Aff (Millwood) 2017;36(10):1698-700.
- **Maurer MJ et coll.** Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. J Clin Oncol. 2014 Apr 1;32(10):1066-73.
- **McConville P.** Presuming patient autonomy in the face of therapeutic misconception. Bioethics 2017;31(9):711-5.
- **McCulloch R, Visco C, Eyre TA, et coll.** Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy. Br J Haematol 2020;189(4):684-8.
- **Miliotou AN et Papadopoulou LC.** CAR T-cell therapy: a new era in cancer immunotherapy. Curr Pharm Biotechnol 2018;19(1):5-18.
- **Reagan PM and Friedberg JW.** Axicabtagene ciloleucel and brexucabtagene autoleucel in relapsed and refractory diffuse large B-cell and mantle cell lymphomas. Future Oncol 2021;17(11):1269-83.
- **Smeland KB, Kiserud CE, Lauritzsen GF, et coll**. A national study on conditional survival, excess mortality and second cancer after high dose therapy with autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2016;173(3):432-43.
- **Smolewski P, Witkowska M, Robakt T.** Treatment options for mantle cell lymphoma. Expert Opin Pharmacother 2015;16(16):2497-501.

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

- **Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et coll.** The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016;127(20):2375-90.
- **Wang M, Munoz J, Goy A, et coll.** (Avril 2020) KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 2020;382(14):1331-42.
- **Wang M, Munoz J, Goy AH, et coll.** (Novembre 2020) One-year follow-up of ZUMA-2, the multicenter, registrational study of KTE-X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. Blood 2020;136 (Supplement 1):20-2.
- **Wang M, Schuster SJ, Phillips T, et coll.** Observational study of lenalidomide in patients with mantle cell lymphoma who relapsed/progressed after or were refractory/intolerant to ibrutinib (MCL-004). J Hematol Oncol 2017;10(1):171.
- **Zheng PP, Kros JM, Li J.** Approved CAR T cell therapies: ice bucket challenges on glaring safety risks and long-term impacts. Drug Discov Today 2018;1(17):12.
- **Zhao S, Kanagal-Shamanna R, Navsaria L, et coll.** Efficacy of venetoclax in high risk relapsed mantle cell lymphoma (MCL) - outcomes and mutation profile from venetoclax resistant MCL patients. Am J Hematol 2020;95(6):623-9.

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).

TRUXIMA[MC]

Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique graves

Avis transmis au ministre en juin 2021

Marque de commerce : Truxima[MC]
Dénomination commune : Rituximab
Fabricant : Teva Innov
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneurs : 10 mg/ml (10 ml et 50 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Truxima[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement des patients atteints de la forme grave de la granulomatose avec polyangéite (GPA) et de la polyangéite microscopique (PAM), si les conditions suivantes sont respectées.

Condition

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

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement des adultes atteints de la forme grave de la granulomatose avec polyangéite ou de la polyangéite microscopique, c'est-à-dire qui pourrait entraîner une défaillance d'organe ou mettre la vie en danger.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Truxima[MC] est un médicament biosimilaire du rituximab, dont le produit de référence est Rituxan[MC]. Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain dirigé contre l'antigène CD20 fixé à la surface des lymphocytes B. Cet antigène est notamment surexprimé à la surface des lymphocytes B des patients souffrant de la GPA ou de la PAM. De plus, les lymphocytes de type B joueraient un rôle déterminant dans la pathogenèse de la GPA et de la PAM.

Truxima[MC], en association avec des glucocorticoïdes, est notamment indiqué « chez les adultes comme traitement d'induction de la rémission de la granulomatose avec polyangéite (aussi connue sous le nom de granulomatose de Wegener) et de la polyangéite microscopique actives et graves ». Il s'administre par voie intraveineuse (I.V.). Le produit de référence, Rituxan[MC], est homologué pour le traitement de la forme

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

grave de la GPA et de la PAM depuis 2011, toutefois, il n'a jamais fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS pour ces conditions. Il s'agit de la première évaluation de Truxima[MC] par l'INESSS pour le traitement de la forme grave de la GPA et de la PAM.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La GPA et la PAM, deux formes graves de vasculites, sont des maladies rares. Bien qu'elles soient plus présentes chez les adultes, elles sont rapportées à tous les âges. Il y a une légère prépondérance masculine et l'incidence augmente avec l'âge (Geetha 2019). Selon des études réalisées notamment en Amérique du Nord, Europe et Asie, le taux de prévalence annuel estimé de la GPA varie de 23,7 à 160 par million de personnes et celui de la PAM varie de 9 à 94 par million de personnes (Gibelin 2011). Certains auteurs suggèrent que ces taux seraient comparables à ceux du Canada (Anderson 2013, Famorca 2015).

Les vasculites sont définies par la présence d'un infiltrat inflammatoire de la paroi vasculaire conduisant à une ischémie, puis à une nécrose tissulaire. C'est au sein des vasculites touchant les vaisseaux sanguins de petit calibre que l'on retrouve notamment les vasculites à anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA). Ces dernières appartiennent à un groupe de maladies chroniques auto-immunes hétérogènes imprévisibles ayant des manifestations multi-systémiques (par ex. atteintes pulmonaires et rénales) potentiellement mortelles. Les vasculites à ANCA incluent notamment la GPA, la PAM et les vasculites à ANCA limitées à un seul organe, par exemple, une vasculite à ANCA limitée à une atteinte rénale (Jennette janvier 2013). La vasculite à ANCA limitée à une atteinte rénale est considérée comme faisant partie d'un continuum, puisque les résultats histopathologiques dans le rein sont souvent indiscernables de ceux chez les patients atteints de la GPA ou de la PAM (Hauer 2002).

Les rechutes sont fréquentes, et ce, malgré les traitements, en survenant chez environ 50 % des patients dans les 5 années suivant le premier épisode de vasculite et elles sont associées à une accumulation de dommages aux organes (de Joode 2017). Les reins étant une cible fréquente, une insuffisance rénale progressive est souvent observée (Geetha). Des suites des complications liées à la maladie et à ses traitements, les patients atteints de la GPA ou de la PAM ont 2,7 fois plus de chance de décéder comparativement à la population générale (Tan 2017). Jusqu'à un tiers des décès, un an après le diagnostic, peut être attribué aux effets indésirables associés aux traitements (Tanna 2015).

Le diagnostic doit s'appuyer sur les caractéristiques clinico-pathophysiologiques de la maladie, mais les anticorps spécifiques (sérotype ANCA protéinase 3 (PR3) ou myéloperoxydase (MPO)) pourraient être une information complémentaire pertinente (Jennette octobre 2013). Le sérotype ANCA est un outil facilitant la stratification des patients, notamment quant au pronostic, au risque de rechute et à la réponse au traitement. La GPA, la PAM et la vasculite à ANCA limitée à une atteinte rénale sont actuellement considérées ensemble pour la prise en charge, puisqu'elles partagent plusieurs manifestations cliniques et histologiques (Hauer). Cependant, la PAM se distingue de la GPA sur le plan clinique par l'absence de manifestations granulomateuses et sur le plan sérologique par son association plus fréquente avec le sérotype MPO-ANCA (Geetha). Quant à elle, la GPA est plus souvent associée au sérotype PR3-ANCA. En ce qui concerne la vasculite à ANCA limitée à une atteinte rénale, elle se distingue de la GPA et de la PAM par l'absence de symptômes de vasculite extra-rénaux.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 n'y a pas de traitement curatif de la GPA et de la PAM. L'approche utilisée pour la prise en charge est similaire à celle d'autres maladies rhumatismales auto-immunes et comporte généralement trois phases : l'induction de la rémission, le maintien de la rémission et la surveillance. Les agents conventionnels consistent notamment en des traitements qui permettent de réduire l'inflammation, tels des glucocorticoïdes et des immunosuppresseurs. Plusieurs immunosuppresseurs couramment utilisés sont inscrits à la section régulière des listes des médicaments, notamment l'azathioprine (Imuran[MC] et versions génériques), la cyclophosphamide (Procytox[MC]), le léflunomide (versions génériques), le méthotrexate (versions génériques) et le mycophénolate mofétil (Cellcept[MC] et versions génériques). Aucun de ceux-ci n'est approuvé au Canada pour le traitement de la GPA et de la PAM. Le rituximab est également un traitement présentement utilisé en pratique clinique. Bien que celui-ci ne soit pas inscrit sur les listes pour ces conditions, il peut être remboursé par la mesure du patient d'exception de la RAMQ ou autorisé par les comités de convenance en centre hospitalier.

Lors de l'induction de la rémission chez les patients atteints de la forme grave de la maladie, les lignes directrices canadiennes (Mendel 2020) et européennes (Yates 2016) actuelles recommandent la cyclophosphamide ou le rituximab, en association avec des glucocorticoïdes, comme traitement de première intention. Le rituximab est une option de traitement privilégiée notamment chez les patients à qui la cyclophosphamide est contre-indiquée (ex. : risque d'infertilité), chez ceux qui ont préalablement été traités par la cyclophosphamide et chez ceux présentant une rechute de leur maladie. Durant le maintien de la rémission, les lignes directrices canadiennes recommandent le rituximab comme traitement de première intention et, lorsqu'il ne peut être utilisé, des immunosuppresseurs tels l'azathioprine ou le méthotrexate.

Besoin de santé

Il n'existe pas de traitement curatif pour la GPA et la PAM, qui peuvent être hautement invalidantes avec des taux de morbidité et mortalité élevés. Bien que plusieurs traitements non spécifiques inscrits sur les listes, dont des immunosuppresseurs, soient utilisés en pratique afin de réduire l'inflammation et induire et maintenir la rémission, ils peuvent être associés à des effets indésirables non négligeables. Par ailleurs, le taux de rechute demeure élevé malgré une thérapie optimisée, ce qui augmente les risques de dommages aux organes. Ainsi, en l'absence d'un traitement curatif, et compte tenu de la nature récidivante de la maladie, il existe un besoin de traitements additionnels efficaces et bien tolérés afin de prévenir les rechutes et de limiter l'accumulation de dommages aux organes et les décès. Finalement, les patients atteints de la forme grave de la GPA ou de la PAM ont généralement une certaine perte de fonctionnalité et de qualité de vie. Ainsi, un traitement aux répercussions positives sur ces aspects est souhaitable.

Analyse des données

Parmi les données analysées, les études RAVE (Stone 2010) et MAINRITSAN (Guillevin 2014), de même que des données de prolongation de ces études (Specks 2013 et Terrier 2018), ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Toutes les études cliniques décrites ci-dessous ont été effectuées avec le produit biologique de référence (Rituxan[MC]). En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Truxima[MC] et Rituxan[MC] I.V. sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre

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

les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. Par conséquent, les résultats obtenus peuvent être extrapolés au biosimilaire.

Induction de la rémission

L'étude RAVE est un essai multicentrique de non-infériorité de phase II/III à répartition aléatoire, à double insu et à double placebo, d'une durée de six mois. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du rituximab à celles de la cyclophosphamide, tous deux en association avec des glucocorticoïdes, chez 197 personnes âgées de 15 ans ou plus, atteintes de la forme grave de la GPA ou de la PAM selon la définition des recommandations de Chapel Hill Consensus Conference (Jennette 1994). Les patients des deux groupes ont reçu quotidiennement 1000 mg de méthylprednisolone par bolus intraveineux pendant 1 à 3 jours, suivis par de la prednisone par voie orale (1 mg/kg/jour, sans dépasser 80 mg/jour). Il importe de mentionner que la dose de prednisone devait être graduellement diminuée de telle sorte que six mois après le début du traitement, tous les patients ayant obtenu une rémission sans rechute l'avaient complètement cessée. Par ailleurs, les patients du groupe contrôle en rémission étaient admissibles à un transfert de la cyclophosphamide vers l'azathioprine, trois à six mois après le début du traitement. Les sujets admis devaient être ANCA-positif (sérotype PR3 ou MPO), avoir un score d'au moins trois points au questionnaire *Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis* (BVAS/WG) et pouvaient être nouvellement diagnostiqués ou en rechute. Il y a eu stratification, notamment selon le sérotype ANCA (PR3-ANCA ou MPO-ANCA). Les patients ont été répartis pour recevoir soit :

- Groupe rituximab
  - 375 mg/m^2 de rituximab par voie I.V. toutes les semaines pendant quatre semaines.
- Groupe contrôle
  - 2 mg/kg de cyclophosphamide par voie orale quotidiennement pendant trois à six mois;
  - Si en rémission : 2 mg/kg d'azathioprine par voie orale quotidiennement.

Le paramètre principal d'évaluation est la proportion de patients ayant atteint une rémission complète à six mois, laquelle est définie par un score de 0 au questionnaire BVAS/WG et l'arrêt de la prednisone. L'analyse de la non-infériorité pour ce paramètre a été effectuée sur la population en intention de traiter et s'est appuyée sur la différence de pourcentage de participants ayant atteint une rémission complète entre les deux groupes. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque deux conditions sont remplies : 1) la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence est supérieure à -20 % et 2) advenant que la proportion de patients ayant une rémission complète dans le groupe rituximab soit inférieur à celui du groupe contrôle, la proportion de patients ayant une rémission dans le groupe contrôle est de 40 % ou plus. De plus, si la non-infériorité est démontrée, une analyse de supériorité est réalisée sur la population en intention de traiter pour ce même paramètre d'évaluation. Étant donné que l'évaluation de la non-infériorité et de la supériorité a été basée sur la même analyse, il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses. Les principaux résultats sont les suivants.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude RAVE (Stone 2010 et Specks 2013)

Paramètre d'évaluation[a] (à 6 mois)	**Rituximab[b]** (n = 99)	**Cyclophosphamide[c]** (n = 98)	**Différence (IC95 %) Valeur p**
PARAMÈTRE PRINCIPAL			
Rémission complète[d,e]	64 %	53 %	10,6 % (-3,2 à 24,3) p < 0,001 (non-infériorité) p = 0,09 (supériorité)
ANALYSE DE SOUS-GROUPE SELON LE PARAMÈTRE PRINCIPAL			
Rémission complète[d] chez les patients en rechute à l'entrée	(n = 51) 67 %	(n = 50) 42 %	25 % (6 à 44) p = 0,01 (supériorité)[f]
PARAMÈTRE SECONDAIRE			
Rémission[g] avec prednisone < 10 mg/jour	71 %	62 %	8,5 % (-4,7 à 21,7) p < 0,001 (non-infériorité) p = 0,10 (supériorité)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Résultats exprimés en proportion de patients.

b Les patients du groupe rituximab ont reçu une dose de 375 mg/m^2 administrée par perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant quatre semaines.

c Les patients du groupe cyclophosphamide ont reçu une dose de 2 mg/kg de cyclophosphamide par voie orale quotidiennement. Les patients ayant une rémission entre trois à six mois étaient admissibles à un transfert de la cyclophosphamide vers l'azathioprine.

d Une rémission complète est définie par un score de 0 au questionnaire *Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis* (BVAS/WG) et l'élimination de la prednisone.

e La dose a été diminuée de sorte que, six mois après le début du traitement, tous les patients ayant obtenu une rémission sans rechute avaient complètement cessé la prednisone.

f Analyse de sous-groupe préspécifiée. L'analyse statistique est exploratoire, puisqu'il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité.

g Une rémission est définie par un score de 0 au questionnaire BVAS/WG.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Le nombre total de patients inclus est satisfaisant et la répartition aléatoire est adéquate. Le respect du double insu est favorisé par l'usage d'un double placebo.
- La répartition des patients a été stratifiée notamment en fonction du sérotype d'ANCA, ce qui est pertinent, puisque les caractéristiques clinico-pathophysiologiques des patients diffèrent selon celui-ci (Geetha). Par ailleurs, le sérotype ANCA est informatif notamment quant au pronostic, au risque de rechute et à la réponse au traitement.
- En moyenne, les patients étaient âgés de 53 ans, 75 % étaient atteints de GPA et 66 % avaient un sérotype PR3-ANCA. À l'inclusion, environ la moitié des patients étaient en rechute et 78 % de ceux-ci avaient déjà reçu de la cyclophosphamide pour traiter une rechute. De plus, les patients avaient des formes actives et graves (score moyen de 8,35 points au questionnaire BVAS/WG) de la GPA ou de la PAM, avec notamment des atteintes rénales et pulmonaires. Le ratio homme/femme est équilibré. Les caractéristiques des patients sont représentatives de celles des patients atteints de la forme grave de la GPA ou de la PAM au Québec.
- Bien qu'environ 75 % des patients étaient atteints de GPA, les résultats peuvent être extrapolés à ceux atteints de PAM. En effet, les deux maladies ont une présentation clinique différente, mais leur présentation vasculitique est phénotypiquement très semblable et souvent indissociable.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 d'intérêt, puisqu'il représente un objectif de traitement en clinique. Par ailleurs, la définition utilisée pour considérer une rémission complète est adéquate.
- Le choix des autres paramètres d'évaluation est approprié. Il est pertinent d'avoir inclus la proportion de patients ayant un score de 0 au BVAS/WG tout en recevant une faible dose de prednisone (moins de 10 mg/jour), puisqu'en pratique, plusieurs patients ayant atteint une rémission continuent de prendre des glucocorticoïdes pour contrôler des symptômes mineurs (ex. : arthralgie).
- Le choix de la thérapie immunosuppressive standard comme comparateur est jugé adéquat.
- Il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses, ce qui limite l'interprétation des paramètres d'évaluation secondaires.

Les résultats montrent qu'à six mois, le rituximab est non inférieur à la cyclophosphamide pour entraîner une rémission complète sans prednisone. L'analyse de supériorité pour ce paramètre d'évaluation ne démontre toutefois pas que le rituximab est plus efficace que la cyclophosphamide. À noter qu'environ 23 % des patients ayant reçu du rituximab et 25 % de ceux ayant reçu de la cyclophosphamide n'ont pas pu arrêter complètement la prednisone. Par ailleurs, malgré le fait que plus de patients avec un sérotype PR3-ANCA comparativement à ceux avec un sérotype MPO-ANCA aient été inclus, ils ont été stratifiés selon cette caractéristique et on ne note pas de différence entre les sous-groupes dans l'analyse du paramètre principal. Similairement aux résultats obtenus sur le paramètre d'évaluation principal, le rituximab est non inférieur, mais non supérieur à la cyclophosphamide pour entraîner une rémission chez les patients qui ont continué de recevoir la prednisone à une dose quotidienne inférieure à 10 mg.

De plus, bien qu'il s'agisse de résultats exploratoires, une analyse de sous-groupe préspécifiée chez les patients en rechute à l'inclusion suggère que le rituximab est supérieur à la cyclophosphamide pour entraîner une rémission complète. En terminant, il n'y a aucune différence notable entre les groupes quant aux scores du questionnaire *Vasculitis Damage Index* (VDI), qui évalue les conséquences d'avoir développé une vasculite et les conséquences de son traitement, et du questionnaire *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36), qui évalue l'état fonctionnel et le bien-être du patient.

Quant à l'innocuité, les effets indésirables de tous grades rapportés sont similaires entre les deux groupes en termes de pourcentage. Cependant, on note que plus de patients ayant reçu de la cyclophosphamide ont présenté une leucopénie de grade 2 ou plus, alors que plus de patients ayant reçu du rituximab ont présenté une hypogammaglobulinémie. Toutefois, aucune différence entre les groupes n'a été rapportée du côté des infections. Il demeure qu'en raison de la courte durée de l'étude, il est difficile de tirer des conclusions fermes sur le profil d'innocuité. Il importe de mentionner que beaucoup d'effets indésirables, dont les maladies infectieuses, métaboliques, cardiovasculaires et endocriniennes ainsi que l'ostéoporose, peuvent être associés à l'utilisation concomitante des glucocorticoïdes. En terminant, environ 15 % des patients ont abandonné l'étude en raison d'effets indésirables.

La publication de Specks présente les résultats d'une étude de prolongation à 18 mois. Durant cette prolongation, les patients du groupe rituximab n'ont pas reçu de doses de cet agent et ceux du groupe contrôle ont reçu de l'azathioprine en continu jusqu'à 18 mois. Aucun glucocorticoïde n'était permis dans cette prolongation. Similairement aux résultats obtenus à six mois, le rituximab reçu lors de l'induction sans agent de maintien supplémentaire durant la prolongation demeure non inférieur à la thérapie immunosuppressive standard continue (cyclophosphamide et azathioprine) pour maintenir la rémission 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).

18 mois. En effet, 39 % des patients du groupe rituximab ont atteint une rémission complète, comparativement à 33 % des patients du groupe contrôle pour une différence de 7 % (IC95% -7 à 20; $p < 0,001$ en non-infériorité et $p = 0,32$ en supériorité). De plus, le profil d'innocuité est toujours comparable à celui observé à six mois et aucun signal d'innocuité particulier n'a été rapporté.

Maintien de la rémission

L'étude MAINRITSAN est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert d'une durée de 28 mois. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du rituximab à celles de l'azathioprine, tous deux en association avec des glucocorticoïdes, dans le maintien de la rémission chez 115 adultes atteints d'une vasculite à ANCA limitée à une atteinte rénale ou d'une forme grave de la GPA ou de la PAM. Les sujets admis pouvaient être nouvellement diagnostiqués ou en rechute et devaient être ANCA-positif ou avoir une confirmation histologique du diagnostic. De plus, ils devaient être en rémission complète (score de 0 au questionnaire BVAS) après une phase de préinclusion pouvant varier de quatre à six mois pendant laquelle tous les patients ont été induits avec de la cyclophosphamide et des glucocorticoïdes. Il y a eu une stratification selon que les patients étaient nouvellement diagnostiqués ou en rechute. Les patients ont été répartis pour recevoir soit :

- Groupe rituximab
  - 500 mg de rituximab par voie I.V. aux jours 0 et 14, puis;
  - 500 mg de rituximab par voie I.V. aux 6e, 12e et 18e mois.
- Groupe azathioprine (contrôle)
  - 2 mg/kg d'azathioprine par voie orale quotidiennement pendant 12 mois, puis;
  - 1,5 mg/kg d'azathioprine par voie orale quotidiennement pendant 6 mois, puis;
  - 1 mg/kg d'azathioprine par voie orale quotidiennement pendant 4 mois.

L'étude comprenait 18 mois de traitement et 10 mois de suivi dans le groupe rituximab, et 22 mois de traitement et 6 mois de suivi dans le groupe azathioprine. Les patients des 2 groupes recevaient tous une faible dose de prednisone d'environ 5 mg/jour pendant au moins 18 mois et celle-ci pouvait être cessée par la suite, à la discrétion de l'investigateur.

Le paramètre principal d'évaluation est la proportion de patients ayant une rechute majeure à 28 mois. Celle-ci est définie par la réapparition ou l'aggravation de la maladie, avec un score supérieur à 0 au questionnaire BVAS, en plus de l'atteinte d'au moins un organe majeur avec ou sans manifestation clinique potentiellement mortelle. Il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses pour les paramètres secondaires. Les principaux résultats, selon une analyse sur la population en intention de traiter, sont les suivants.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude MAINRITSAN (Guillevin 2014) et de sa prolongation à 60 mois (Terrier 2018)

Paramètre d'évaluation	**Rituximab**[a,b] (n = 57)	**Azathioprine**[b,c] (n = 58)	**RRI** (IC95 %) Valeur p
Proportion de patients ayant une rechute majeure[d] à 28 mois	5,3 %	29,3 %	6,61 (1,56 à 27,96) p = 0,002
Taux de survie sans rechute majeure[d] à 60 mois[e]	71,9 %	49,4 %	2,51 (1,35 à 4,69) p = 0,003

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; I.V. : Intraveineuse; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Les patients du groupe rituximab ont reçu une dose de 500 mg administrée par perfusion I.V. aux jours 0 et 14, puis au 6e, 12e et 18e mois.

b Tous les patients ont reçu une faible dose de prednisone d'environ 5 mg/jour pendant au moins 18 mois et celle-ci pouvait être cessée par la suite, à la discrétion de l'investigateur.

c Les patients du groupe azathioprine ont reçu une dose de 2 mg/kg d'azathioprine par voie orale quotidiennement pendant 12 mois, puis 1,5 mg/kg pendant 6 mois et 1 mg/kg pendant 4 mois.

d Une rechute majeure est définie par la réapparition ou l'aggravation de la maladie, avec un score supérieur à 0 au questionnaire *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS), en plus de l'atteinte d'au moins un organe majeur avec ou sans manifestation clinique potentiellement mortelle.

e La prolongation de l'étude est un suivi et les patients n'ont pas reçu de rituximab ou d'azathioprine après leur traitement de maintien initial.

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

- Bien qu'à devis ouvert, cette étude a été considérée comme de bonne qualité méthodologique. Le nombre total de patients inclus est satisfaisant et leurs caractéristiques de base sont relativement comparables entre les groupes. De plus, les patients ont été stratifiés selon que la maladie était nouvellement diagnostiquée ou en rechute, ce qui est adéquat.
- La durée de suivi de 10 mois après la dernière dose de rituximab est relativement courte sachant que 50 % ou plus des patients ont une rechute dans les deux années de la phase de maintien. Toutefois, le suivi à 60 mois est présenté dans une autre publication (Terrier 2018).
- À l'inclusion, les patients étaient en moyenne âgés de 55 ans et 76 % étaient atteints de la GPA, 20 % de la PAM et 4 % de vasculite à ANCA limitée à une atteinte rénale. En moyenne, 80 % des patients étaient nouvellement diagnostiqués. Avant la phase de préinclusion d'induction de la rémission, 94 % étaient ANCA-positif et 70 % avaient un sérotype PR3-ANCA.
- Bien que plus de trois quarts des patients étaient atteints de GPA, les résultats peuvent être extrapolés au reste de la cohorte pour les mêmes raisons mentionnées précédemment.
- Les caractéristiques des patients sont représentatives de celles des patients atteints de la forme grave de GPA ou de PAM ainsi que de vasculite à ANCA limitée à une atteinte rénale au Québec.
- Le paramètre d'évaluation principal est d'intérêt, puisqu'une rémission soutenue est un objectif de traitement en clinique. La définition utilisée pour considérer une rechute majeure est adéquate.
- Le choix de la thérapie immunosuppressive standard comme comparateur est jugé adéquat.
- Il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses, ce qui limite l'interprétation des paramètres d'évaluation secondaires.

En association avec une faible dose de prednisone, les résultats montrent que le rituximab est plus efficace que l'azathioprine pour réduire la proportion de patients ayant une rechute majeure à 28 mois. L'ampleur de l'efficacité a été jugée statistiquement et cliniquement significative. La valeur du rapport des risques

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

instantanés (6,61) est très fortement en faveur du rituximab. De plus, le taux de rechute majeure observé dans le groupe azathioprine (29,3 %) est plus faible que le taux attendu (40 %), comme le rapporte l'étude WEGENT (Pagnoux 2008).

En ce qui concerne les patients en rechute à l'inclusion, ils ne représentent qu'un faible pourcentage de la cohorte (20 %). Toutefois, cela est compensé par le fait que la majorité des patients sont atteints de GPA et les patients qui en sont atteints sont reconnus pour faire plus de rechutes. Mentionnons cependant qu'une autre étude, RITAZAREM (Smith 2019), a évalué l'efficacité du rituximab comparativement à l'azathioprine dans le maintien de la rémission à 24 mois chez des patients exclusivement en rechute. Cette étude a démontré que le rituximab est supérieur à l'azathioprine pour prévenir les rechutes chez cette population, ce qui est rassurant. D'autre part, en dépit du fait que la cohorte contient plus de patients avec un sérotype PR3-ANCA, les experts sont d'avis que les résultats de l'étude peuvent être extrapolés aux patients ayant un sérotype MPO-ANCA. La documentation scientifique appuie principalement le traitement selon le diagnostic GPA ou PAM et non selon le sérotype. En terminant, une majorité des patients inclus étaient ANCA-positif. En pratique, la majorité des patients atteints de la forme grave de la GPA ou de la PAM sont ANCA-positif, mais une minorité est ANCA-négatif. Bien que certaines différences des manifestations cliniques puissent être présentes chez les patients ANCA-négatif comparativement aux ANCA-positif, l'évolution de la maladie et la réponse au traitement seraient similaires (Geetha). Cela dit, les résultats de l'étude peuvent être extrapolés aux patients ANCA-négatif, puisqu'ils sont traités de la même façon en clinique, selon les experts.

Malgré le fait que certains facteurs inhérents au devis de l'étude puissent limiter les conclusions pouvant être tirées sur une éventuelle épargne cortisonique, on note qu'à 28 mois, les patients du groupe rituximab reçoivent une dose quotidienne numériquement plus faible que celle reçue dans le groupe azathioprine. D'autre part, un résultat exploratoire suggère qu'il n'y a aucune différence entre les groupes à 28 mois quant au score au questionnaire VDI, qui évalue les dommages aux organes.

Quant au profil d'innocuité, il est similaire entre les groupes et cela est représentatif de ce qui est observé en clinique. Les effets indésirables graves les plus fréquemment observés incluent les infections et la leucopénie. Les infections graves sont numériquement plus élevées chez les patients ayant reçu du rituximab. Cependant, comme mentionné précédemment, il est difficile d'isoler un effet indésirable et de l'associer directement à la prise du rituximab, puisque plusieurs effets indésirables sont associés aux glucocorticoïdes pris pendant au moins 18 mois et à la cyclophosphamide utilisée pour induire tous les patients. De plus, on note que l'évolution du taux moyen d'immunoglobuline (IgG et IgM) est comparable entre les groupes et aucune diminution n'a été rapportée. Selon les experts, cela est rassurant, puisque les cas d'hypogammaglobulinémie seraient plus nombreux en vasculite à ANCA qu'en polyarthrite rhumatoïde (PAR). De plus, aucun patient du groupe rituximab n'a présenté de leucopénie, contre six patients du groupe azathioprine, ni aucun décès n'a été rapporté chez les patients ayant reçu du rituximab, contre deux du groupe azathioprine.

La publication de Terrier présente les résultats d'un suivi ayant pour but d'évaluer la rémission soutenue après un traitement de maintien (18 mois de traitement de maintien dans le groupe rituximab et 22 mois dans le groupe azathioprine). Après cette période de traitement, les patients ont été suivis jusqu'à 60 mois, et ce, sans prendre d'agent de maintien. À 60 mois, les résultats montrent que les patients ayant reçu du rituximab ont un taux de survie sans rechute majeure plus élevé que ceux ayant reçu 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).

l'azathioprine. De plus, le profil d'innocuité est relativement similaire à celui observé à 28 mois. Les cancers étaient peu fréquents, mais il y a eu davantage de cas rapportés dans le groupe azathioprine comparativement au groupe rituximab (6 contre 2, respectivement).

Jusqu'à présent, les données disponibles quant à l'innocuité du rituximab corroborent ce qui a été observé durant son usage pour le traitement d'autres conditions médicales, telle la PAR.

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

Perspective du clinicien
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre de l'Association des néphrologues du Québec. Les éléments mentionnés proviennent de cette lettre ainsi que de l'opinion des cliniciens qu'il a consultés.

Chez les patients atteints d'une forme grave de GPA ou de PAM, la cyclophosphamide et l'azathioprine font partie des traitements conventionnels utilisés respectivement pour induire et maintenir la rémission. Bien que le rituximab ne soit pas inscrit sur les listes pour le traitement de ces maladies, il est utilisé depuis maintenant plusieurs années en pratique et est devenu un standard de soin. Le rituximab est par ailleurs privilégié, notamment chez les patients en situation de rechute, à risque de néoplasie, qui ont préalablement été traités par la cyclophosphamide ou chez les patients avec une présentation grave de la maladie accompagnée de dysfonction d'organe importante (dommage) et à risque élevé de rechute. Chez les patients dépendants de la dialyse ou en hémorragie alvéolaire grave nécessitant une ventilation mécanique entre autres, la cyclophosphamide est toutefois encore utilisée en raison d'un manque de données sur le rituximab dans cette population.

Bien que les lignes directrices canadiennes actuelles recommandent le rituximab comme traitement de première intention pour le maintien de la rémission, certains patients ne le reçoivent pas en raison du fait qu'il n'est pas inscrit sur les listes des médicaments; ils sont donc contraints à recevoir un traitement dont l'efficacité est inférieure. Les données probantes disponibles et l'expérience clinique acquise au cours des quelque 10 dernières années démontrent que le rituximab est un traitement supérieur aux autres thérapies actuellement utilisées dans le maintien de la rémission, et ce, peu importe le traitement choisi lors de l'induction. En effet, l'azathioprine, le méthotrexate, le mycophénolate mofétil ou le léflunomide sont associés à un plus haut taux de rechutes que le rituximab. Il importe de rappeler que les rechutes peuvent entraîner de graves complications chez certains patients.

Le choix du traitement d'induction dépendra d'un ensemble de facteurs, dont la gravité de la présentation clinique, l'historique et les comorbidités. En pratique, environ deux tiers des patients hospitalisés reçoivent du rituximab dans la phase d'induction de la rémission. Chez les patients ayant reçu du rituximab dans la phase d'induction, les cliniciens optent de plus en plus pour poursuivre le rituximab en phase de maintien. Ceci est d'autant plus vrai pour les patients avec un sérotype PR3-ANCA, puisque ces derniers ont un risque plus élevé de rechute.

Quant aux glucocorticoïdes, ils sont la pierre angulaire du traitement de la GPA et de la PAM, mais leur utilisation concomitante est associée à de nombreux effets indésirables. Un objectif important en clinique est de maintenir la rémission en arrêtant les glucocorticoïdes, ou, à tout le moins, en utilisant la plus faible

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

dose possible. Les résultats de données cliniques obtenues avec le rituximab, notamment l'étude MAINRITSAN, suggèrent que les patients recevant le rituximab pourraient nécessiter une dose inférieure de glucocorticoïdes comparativement aux patients recevant un immunosuppresseur standard. Étant donnée la toxicité cumulative des glucocorticoïdes, ces données fournissent un argument supplémentaire à l'utilisation prioritaire du rituximab dans la phase de maintien.

Le profil d'innocuité du rituximab semble similaire aux autres traitements présentement inscrits. Selon les experts, toutefois, le risque de cancer est probablement plus élevé à long terme avec l'emploi d'immunosuppresseurs tels que l'azathioprine. Jusqu'à présent, les données disponibles quant à l'innocuité du rituximab sont rassurantes, comme son profil d'innocuité différent des agents conventionnels. Le rituximab pourrait être un meilleur choix chez certains patients, notamment en ce qui a trait à la préservation de la fertilité. En effet, chez les patients ayant reçu une dose cumulative de cyclophosphamide supérieure à 6 à 8 g, des problèmes de fertilité pourraient survenir et ceux-ci augmentent exponentiellement avec l'âge du patient.

Finalement, le mode et la fréquence d'administration du rituximab pourraient être plus pratiques pour certains patients.

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 Truxima^MC^ (rituximab) est démontrée pour le traitement de la forme grave de la granulomatose avec polyangéite et de la polyangéite microscopique chez les adultes.

Motifs de la position unanime

- Le rituximab est non inférieur à la cyclophosphamide, tous deux en association avec des glucocorticoïdes, pour induire une rémission complète.
- Lorsqu'il est utilisé comme traitement pour le maintien de la rémission, une proportion plus faible de patients ayant reçu du rituximab a eu une rechute majeure comparativement à ceux ayant reçu de l'azathioprine. L'ampleur de la différence entre les traitements est statistiquement et cliniquement significative.
- Après un suivi de 60 mois, les patients ayant reçu du rituximab comme traitement de maintien de la rémission ont un taux de survie sans rechute majeure plus élevé que ceux ayant reçu de l'azathioprine comme traitement de maintien de la rémission.
- Le profil d'innocuité du rituximab est acceptable et considéré comme globalement similaire à celui observé durant son usage pour le traitement d'autres conditions médicales, telle la polyarthrite rhumatoïde.
- Les études d'efficacité et d'innocuité ont été réalisées avec le produit biologique de référence Rituxan^MC^. Cependant, l'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Truxima^MC^ et Rituxan^MC^ I.V. 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. Les données cliniques obtenues avec Rituxan^MC^ peuvent être extrapolées à Truxima^MC^.
- Le rituximab représente un choix de traitement supplémentaire pour les patients atteints de la forme grave de la granulomatose avec polyangéite et de la polyangéite microscopique. Il

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

pourrait cependant combler un besoin de santé en induction chez les patients qui ont des antécédents d'échec de la cyclophosphamide ou lorsque celle-ci est contre-indiquée, chez les patients ayant une maladie récidivante et chez un sous-groupe avec une présentation grave de la maladie accompagnée de dysfonction d'organe importante (dommage) et à risque élevé de rechute. Quant au traitement de maintien, le rituximab représente une option de traitement d'efficacité supérieure à celle du standard de soins pour prévenir les rechutes. Par ailleurs, le rituximab, du fait de son profil d'innocuité différent, pourrait être un meilleur choix chez certains patients.

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

Le prix de vente garanti d'une fiole de Truxima[MC] contenant 100 ou 500 mg de rituximab est respectivement de 297 et 1 485 $. Son coût d'acquisition pour l'induction de la rémission, à raison d'une dose de 375 mg/m^2 par voie I.V. toutes les semaines pendant quatre semaines, est de 8 242 $. Ce coût est supérieur à celui de la cyclophosphamide, administrée par voie I.V. ([redacted] à [redacted] $) ou orale (116 à 254 $), lequel repose sur une durée d'induction de la rémission qui s'étend sur trois à six mois. Pour le maintien de la rémission, le coût d'acquisition de Truxima[MC], à raison d'une administration de 500 à 1 000 mg par voie I.V. tous les 4 à 6 mois sur une durée moyenne de 20 à 24 mois, varie de 4 455 à 17 820 $. Ce coût est supérieur à celui de l'azathioprine (144 à 481 $), du léflunomide (1 584 à 1 901 $), du méthotrexate administré par voie sous-cutanée (95 à 321 $) ou orale (318 à 633 $) et du mycophénolate mofétil (1 332 à 3 197 $), également administré sur une durée de traitement moyenne de 20 à 24 mois. Ces coûts sont calculés pour une personne d'un poids de 76 kg ou d'une surface corporelle de 1,85 m^2 et ne tiennent pas compte des pertes en médicament.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-conséquences non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif de comparer Truxima[MC] à Rituxan[MC], à la cyclophosphamide et à l'azathioprine pour le traitement des patients atteints de la forme grave de la GPA ou de la PAM. La comparaison réalisée porte entre autres sur l'efficacité clinique de ces traitements, leur profil d'innocuité (principaux effets indésirables, contre-indications et précautions d'utilisation), leur modalité d'administration, les suivis et la qualité de vie des patients ainsi que sur le coût d'acquisition des médicaments et de perte de productivité des patients. Il en ressort globalement que Truxima[MC] se démarque favorablement en termes d'efficacité comparativement à l'azathioprine, que chacun des produits a un profil d'innocuité qui lui est propre, mais que le suivi des patients pourrait être plus lourd avec la cyclophosphamide et l'azathioprine, puisque Truxima[MC] serait moins coûteux que Rituxan[MC].

<u>Induction de la rémission</u>

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, notamment à la lumière des résultats l'étude RAVE et de sa prolongation, il est d'avis que l'efficacité du rituximab est à tout le moins comparable à celle de la cyclophosphamide pour le traitement d'induction de la rémission et qu'en dépit des différences sur le plan de l'innocuité, le fardeau des effets indésirables est similaire. Ces particularités, inhérentes aux médicaments, ne sont pas considérées comme étant des avantages pour l'un ou l'autre, mais bien comme des caractéristiques permettant d'individualiser la thérapie en fonction des caractéristiques des patients. De plus, les données démontrent qu'aucune différence statistiquement significative ne ressort de la comparaison entre ces traitements pour la qualité de vie. Ainsi, il juge qu'une analyse de minimisation des coûts est davantage adéquate dans ce contexte.

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

Cette analyse repose notamment sur l'hypothèse selon laquelle les patients reçoivent la totalité de leur traitement d'induction par Truxima[MC] en établissement de santé.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Truxima[MC] aux différentes formulations de cyclophosphamide pour le traitement d'induction de la rémission de la forme grave de la granulomatose avec polyangéite et de la polyangéite microscopique (INESSS)

Médicament	Truxima[MC]	Cyclophosphamide (par voie I.V.)	Cyclophosphamide (par voie orale)
SCÉNARIO DE BASE			
Coûts d'acquisition en médicament[a]	8 316 $	[redacted] $	190 $
Services professionnels du pharmacien et marge bénéficiaire du grossiste	s. o.	s. o.	54 $
Coûts d'administration[b]	469 $	703 $	s. o.
Coûts indirects[c]	407 $	813 $	s. o.
Coût moyen total	9 192 $	[redacted] $	244 $
Différence de coût par rapport à Truxima[MC]	s. o.	[redacted] $	8 948 $
BORNE INFÉRIEURE[d]			
Coût moyen total	6 753 $	[redacted] $	151 $
Différence de coût par rapport à Truxima[MC]	s. o.	[redacted] $	6 602 $
BORNE SUPÉRIEURE[e]			
Coût moyen total	9 254 $	[redacted] $	416 $
Différence de coût par rapport à Truxima[MC]	s. o.	[redacted] $	8 838 $

I. V. : Intraveineuse; s. o. : Sans objet.

a Les coûts d'acquisition proviennent de la *Liste des médicaments* (cyclophosphamide par voie orale) et des contrats négociés par le Centre d'acquisitions gouvernementales pour les établissements de santé de la région de Montréal (cyclophosphamide par voie I.V.). Ils incluent les pertes en médicaments et ont été calculés pour une posologie de 375 mg/m² par semaine pendant 4 semaines pour Truxima[MC], 12,5 mg/kg toutes les 2 semaines pour 3 doses, puis toutes les semaines pendant 4,5 mois pour la cyclophosphamide I.V., et 1,75 mg/kg par jour pendant 4,5 mois pour la cyclophosphamide orale.

b La durée moyenne d'une perfusion I.V. de Truxima[MC] est de 3,75 heures et de 2,5 heures pour la cyclophosphamide.

c Une perte d'une demi-journée de travail par administration I.V. est retenue.

d Les estimations ont été réalisées en tentant compte d'une dose inférieure (s'établissant à 1 g toutes les 2 semaines pour 2 doses pour Truxima[MC], 10 mg/kg toutes les 2 semaines pour 3 doses, puis toutes les semaines pendant 3 mois pour la cyclophosphamide I.V. et 1,5 mg/kg par jour pendant 3 mois pour la cyclophosphamide orale) ainsi que d'une durée d'administration I.V. inférieure (3,25 heures pour Truxima[MC] et 1 heure pour la cyclophosphamide I.V.).

e Les estimations se basent sur une dose supérieure pour la cyclophosphamide (15 mg/kg toutes les 2 semaines pour 3 doses, puis toutes les semaines pour 6 mois pour la forme I.V. et 2 mg/kg par jour pendant 6 mois pour la forme orale) et sur une durée d'administration I.V. supérieure (4,25 heures pour Truxima[MC] et 4 heures pour la cyclophosphamide).

Il en ressort, selon une perspective sociétale, que le coût de traitement par Truxima[MC] pour l'induction de la rémission est supérieur à celui de la cyclophosphamide administrée par voie I.V. ou orale, ce qui s'explique principalement par son coût d'acquisition plus élevé. Ainsi, bien que l'ampleur soit moindre, il demeure malgré tout plus coûteux lorsque la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux est considérée.

Il convient de mentionner que, bien que tous les patients reçoivent leur première dose de cyclophosphamide en établissement de santé et que la majorité vont y poursuivre leur traitement pour la totalité de l'induction de la rémission, certains patients vont poursuivre leur traitement en milieu

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

ambulatoire; il est toutefois difficile d'estimer la proportion de chacun. Ainsi, il serait hasardeux de calculer un coût qui pondère les voies I.V. et orale. Cependant, peu importe la pondération utilisée, la conclusion demeure à l'effet que Truxima[MC] est plus coûteux.

Maintien de la rémission

Selon l'INESSS, bien que la méthodologie du fabricant soit jugée adéquate, il aurait été préférable de réaliser une analyse coût-utilité comparant le rituximab à l'azathioprine sur la base de l'étude MAINRITSAN pour le traitement du maintien de la rémission. Il importe de préciser que plusieurs enjeux se seraient toutefois présentés avec une telle analyse, notamment en raison de données cliniques reposant sur une étude de relativement courte durée et du fait que seule la première rechute majeure était considérée. Cela aurait fait qu'une grande incertitude aurait été attribuée à la modélisation, incertitude liée au moment de survenue et à la fréquence des rechutes subséquentes (pendant la phase d'induction, de maintien ou de surveillance active) sur un horizon temporel adéquat, au traitement entrepris à la suite de ces rechutes et aux complications pouvant survenir à moyen et long terme. Ainsi, en l'absence de modèle pharmacoéconomique et compte tenu des enjeux énumérés, l'INESSS juge adéquate l'analyse coût-conséquences, laquelle permet de mettre en parallèle les données cliniques et économiques du rituximab comparativement à l'azathioprine; il a cependant réalisé sa propre analyse, sur la base de l'étude MAINRITSAN.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 coût-conséquences comparant Truxima[MC] à l'azathioprine pour le traitement de maintien de la rémission de la forme grave de la granulomatose avec polyangéite et de la polyangéite microscopique (INESSS)

	Truxima[MC]	**Azathioprine**
Données cliniques[a]		
Proportion de patients ayant une rechute majeure à 28 mois[b]	5 %	29 %
	Diminution du risque de rechute majeure jugée cliniquement et statistiquement significative	
Profil d'innocuité	Le fardeau des effets indésirables à court et moyen terme est jugé similaire	
Avantage Truxima[MC]		
Autres données		
Voie d'administration	Intraveineuse	Orale
Fréquence d'administration	Tous les 4 à 6 mois	Quotidienne
Modalités d'administration	Perfusion d'au moins 3 heures par administration	s. o.
Suivis médicaux additionnels	Selon l'avis d'experts, un dépistage de néoplasies supplémentaire pourrait être effectué chez les patients traités par l'azathioprine, en raison du risque accru de cancer à long terme	
Données économiques[c]		
Coût de traitement[d]	6 133 à 18 110 $	407 à 771 $
Coûts d'administration – système de soins	406 à 796 $[e]	s. o.
Coûts indirects	407 à 610 $[f]	s. o.
Coût de traitement total	6 946 à 19 516 $	407 à 771 $
Avantage l'azathioprine		

BVAS : *Birmingham Vasculitis Activity Score*; s. o. : Sans objet.

a Les données proviennent de l'étude MAINRITSAN (Guillevin 2014), dans laquelle les patients ont reçu en concomitance des glucocorticoïdes.

b Une rechute majeure est définie par la réapparition ou l'aggravation de la maladie, avec un score > 0 au questionnaire BVAS, et l'atteinte d'au moins un organe majeur ou une manifestation clinique potentiellement mortelle.

c Ces coûts sont calculés pour une durée de traitement de 24 mois. De plus, faute de données, les coûts, les pertes de productivité et le gain en années de vie pondérées par la qualité en lien avec les rechutes n'ont pu être calculés.

d Ce coût inclut celui d'acquisition du médicament, qui provient de la *Liste des médicaments*, le coût moyen en services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

e La durée d'une perfusion intraveineuse varie de 3,25 à 4,25 heures.

f La perte de productivité du patient est d'une demi-journée par administration, au taux horaire moyen au Québec.

Il ressort de cette analyse que Truxima[MC] démontre une supériorité du point de vue de l'efficacité comparativement à l'azathioprine, s'accompagne d'un fardeau d'effets indésirables comparables, de modalités d'administration différentes, mais présenterait un risque de néoplasies à long terme possiblement moins important que l'azathioprine, et ce, pour un coût supérieur lorsque l'on considère le médicament et son administration.

Il convient de préciser que la perte de productivité de l'analyse concerne uniquement celle en lien avec l'administration intraveineuse du médicament. Bien que cette perte soit en défaveur de Truxima[MC], son efficacité supérieure quant à la réduction du risque de rechutes pourrait s'accompagner d'une réduction de la fréquence d'hospitalisations et d'une amélioration de la qualité de vie des patients. Ainsi, les coûts de perte de productivité pourraient être favorables à Truxima[MC] dans ce contexte. Toutefois, en l'absence de données à long terme et d'une modélisation permettant de simuler l'évolution de la condition du

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

patient ainsi que sa trajectoire de soins, il demeure une incertitude importante autour de ces paramètres. Dans ce contexte, il serait hasardeux pour l'INESSS de se prononcer sur les coûts différentiels qui tiennent compte de l'efficacité incrémentale et sur la possibilité qu'ils soient compensés par un gain suffisant en années de vie pondérées par la qualité.

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

Lorsque graves, la GPA et la PAM sont des maladies chroniques au potentiel de dommage aux organes et au taux de morbidité et de mortalité élevés. Les dommages peuvent être permanents et invalidants, telle la progression d'une insuffisance rénale grave vers la dialyse ou la transplantation, ou une sclérite qui peut compromettre la vue. Les patients atteints de la forme grave de la GPA ou de la PAM graves requièrent plusieurs visites chez le médecin et plusieurs d'entre eux sont hospitalisés en raison de la maladie.

Le traitement de ces conditions s'accompagne presque toujours de glucocorticoïdes. Leur utilisation concomitante peut comporter cependant des effets indésirables et des complications qui ne sont pas souhaitables, surtout s'ils sont utilisés à long terme. Un objectif important en clinique est de maintenir la rémission en cessant les glucocorticoïdes ou, à tout le moins, en utilisant la plus faible dose possible. Le rituximab semble associé à une plus faible utilisation de glucocorticoïdes que les agents conventionnels dans le maintien de la rémission. Par ailleurs, la diminution ou l'arrêt de la prise de corticothérapie orale serait bénéfique à l'ensemble des composantes du système de santé.

Les conséquences de la forme grave de la maladie peuvent grandement affecter la qualité de vie du patient et sa productivité, et avoir un impact sur ses proches. Par ailleurs, certains patients, bien qu'en rémission clinique, doivent composer avec des symptômes persistants et suffisamment dérangeants pour affecter leur fonctionnement sur le plan tant personnel que professionnel.

La diminution des rechutes, la préservation des organes, la diminution de la toxicité cumulative des traitements ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des patients constitueraient des bénéfices tangibles pour l'ensemble des composantes du système de santé.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de Truxima[MC] pour le traitement de la forme grave de la GPA et de la PAM. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques et des écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Prévalence de la GPA	0,0044 %	s. o.
Prévalence de la PAM	0,0020 %	s. o.
Proportion de patients atteints de la forme active de la maladie sévère ou grave	[redacted] %	s. o.
Proportion de patients séropositifs PR3-ANCA ou MPO-ANCA	[redacted] %	s. o.
Proportion de patients qui ont subi un échec thérapeutique de la cyclophosphamide	[redacted] %	s. o.
Taux de couverture de la portion publique du RGAM	[redacted] %	48 %
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	206, 250 et 303[a]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du médicament (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	100 %
Provenance des parts de marché	Rituxan[MC]	Rituxan[MC]
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Intégration des patients dans l'analyse	En début d'année	Graduelle
Prise en charge des patients Induction Maintien	 Ambulatoire s. o.	 Établissements de santé Ambulatoire
Durée moyenne de traitement par le rituximab	[redacted] mois	25 mois[b]
Coût moyen de traitement par patient Truxima[MC] Rituxan[MC]	 [redacted] $ [redacted] $	 8 316 et 4 849 $[c] [redacted] et 7 402 $[c,d]

ANCA : Anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles; GPA : Granulomatose avec polyangéite; MPO : Myéloperoxydase; PAM : Polyangéite microscopique; PR3 : Protéinase 3; RGAM : Régime général d'assurance médicaments; s. o. : Sans objet.

a Nombre estimé à partir de la banque de Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ÉCHO) et des données de facturation de la RAMQ relatives au rituximab pour le traitement de la forme grave de la GPA et de la PAM, du 1er janvier 2015 au 31 décembre 2020.

b La durée de traitement est de 1 mois pour l'induction de la rémission, puis de 24 mois pour le maintien de celle-ci.

c Correspond au coût de traitement pour l'induction de la rémission et pour le maintien de celle-ci, respectivement.

d Rituxan[MC] est présentement remboursé hors indication, par la mesure du patient d'exception et l'approbation du comité de convenance des établissements de santé. Pour le scénario excluant ces mesures, un coût de 0 $ lui est attribué afin de tenir compte du fait qu'il ne possède pas l'indication de paiement faisant l'objet de cette évaluation.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. En effet, l'approche épidémiologique a été jugée bien documentée et plausible, en dépit du fait que certaines données ne sont pas canadiennes. Il a toutefois apporté un ensemble de modifications et celles présentées ci-dessous ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre de patients admissibles au traitement : Bien que l'approche du fabricant soit adéquate pour estimer ce nombre, des données portant sur les codes diagnostiques ainsi que des statistiques de facturation de la RAMQ s'échelonnant sur la période du 1er janvier 2015 au 31 décembre 2020 sont disponibles, ce qui permet de mieux circonscrire la population admissible. Par ailleurs, l'INESSS considère que tous les patients aux prises avec une forme grave de la GPA ou de la PAM seraient admissibles à Truxima[MC], et non exclusivement ceux ayant eu un échec thérapeutique de la cyclophosphamide. Cette approche augmente le nombre de patients ciblés.

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

- Provenance des parts de marché : Le fabricant retient que les parts de marché de Truxima[MC] proviendront exclusivement de Rituxan[MC]. Or, bien que ce dernier possède l'indication de Santé Canada et qu'il soit considéré comme étant un standard de soins en pratique, étant approuvé par les comités de convenance des établissements de santé et par la mesure du patient d'exception de la RAMQ, il n'est présentement pas inscrit sur les listes pour le traitement de la forme grave de la GPA et de la PAM. Il en résulte deux scénarios possibles, qui se basent sur l'hypothèse selon laquelle l'utilisation actuelle qui est faite du rituximab en pratique ne serait pas modulée à la suite de l'ajout d'une indication reconnue sur les listes, ainsi que sur l'hypothèse selon laquelle les patients ayant commencé un traitement par Rituxan[MC] seraient tous transférés vers Truxima[MC] advenant son inscription. Le premier scénario tient compte du fait que, puisque Rituxan[MC] n'est pas inscrit sur les listes, aucun coût n'est déboursé par le système de santé pour ce traitement. Le deuxième tient compte du fait que, bien que le remboursement du Rituxan[MC] ait lieu par des mesures de dernier recours, des dépenses sont actuellement engrangées pour son utilisation actuelle.
- Prise en charge des patients : Les patients reçoivent la première dose en établissement de santé et, de l'avis des experts consultés, la grande majorité d'entre eux vont y poursuivre leur traitement durant toute la durée du traitement d'induction de la rémission. Puisque la proportion exacte est difficile à estimer, il est supposé pour la présente analyse que la totalité des patients reçoit l'induction complète en établissement de santé. Pour le maintien de la rémission, il est toutefois supposé que le traitement se poursuit en clinique externe. Ces modifications ont pour effet de diminuer les économies générées.

Par ailleurs, une limite de cette analyse est soulevée concernant le nombre de patients qui reçoivent un traitement d'induction en établissement de santé. Tout au long de leur traitement ou de la phase de surveillance active, les patients sont à risque de rechute et ceux qui en subiront une devront commencer une nouvelle phase d'induction. Bien que les patients en rechute soient considérés dans l'analyse, par l'entremise de la phase de maintien (perspective RAMQ), il a été jugé hasardeux de considérer que ceux-ci devront recevoir des doses pour l'induction de la rémission (perspective établissements). Ainsi, le nombre de patients en établissement de santé est sous-estimé, mais d'ampleur difficilement estimable.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 Truxima[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la forme grave de la granulomatose avec polyangéite et de la polyangéite microscopique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	978 912 $	1 188 000 $	1 439 856 $	3 606 768 $
Nombre de personnes	206	250	303	303[b]
Établissements[c]	216 216 $	241 164 $	282 744 $	740 124 $
Nombre de personnes	26	29	34	89
IMPACT NET – EXCLUANT L'USAGE DU RITUXIMAB[MC] HORS INDICATION[d]				
RAMQ[e]	998 803 $	1 212 140 $	1 469 114 $	3 680 057 $
Établissements	216 216 $	241 164 $	282 744 $	740 124 $
Total	1 215 019 $	1 453 304 $	1 751 858 $	4 420 181 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[f]			2 856 179 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[g]			7 878 860 $
IMPACT NET – INCLUANT L'USAGE DU RITUXIMAB[MC] HORS INDICATION[h]				
RAMQ[e]	-525 926 $	-638 260 $	-773 571 $	-1 937 757 $
Établissements	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Total	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles[f]			[redacted] $
	Sur 3 ans, économies les plus élevées[g]			[redacted] $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Elles tiennent compte uniquement du traitement de maintien de la rémission.

b Le nombre total de patients, au terme des trois années, tient compte du fait que les patients poursuivent leur traitement de maintien sur plus d'une année (jusqu'à un maximum de 24 mois). Cependant, il est sous-estimé, puisqu'il ne tient pas compte du fait que certains patients cesseront le traitement au cours d'une année et que d'autres, en raison d'une récidive ou en tant que patients nouvellement traités, commenceront une phase de maintien.

c Les estimations tiennent compte seulement du traitement d'induction de la rémission.

d Cette analyse tient compte du fait que, tant en établissement de santé qu'en milieu ambulatoire, aucun coût n'est actuellement déboursé pour l'utilisation du Rituxan[MC], puisqu'il n'est pas inscrit sur les listes pour ces indications.

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

f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une dose plus faible de rituximab (tant pour Truxima[MC] que pour Rituxan[MC]), soit de 1 g toutes les deux semaines pour deux doses pour l'induction de la rémission et de 500 mg tous les six mois pour le maintien de la rémission.

g Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une croissance plus importante du nombre de patients incidents et d'une dose de rituximab plus élevée s'établissant à 1 g tous les 4 mois (Benard 2020). Cette analyse tient compte du fait que, bien que Rituxan[MC] ne soit pas inscrit sur les listes pour ces indications, des coûts sont actuellement déboursés pour son utilisation.

h Cette analyse tient compte du fait que, même s'il n'est pas inscrit sur les listes pour ces indications, des coûts sont actuellement déboursés pour l'utilisation du Rituxan[MC], par le biais de mesures de dernier recours.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 4,4 M$ pourraient s'ajouter sur le budget du système de santé dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue à Truxima[MC], si l'on retient un scénario dans lequel l'usage actuel hors indication du Rituxan[MC] est exclu. Si au contraire, on venait à l'inclure, des économies de [redacted] $ pourraient être observées. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle plus de 303 patients seraient traités au cours de ces années.

Il convient de préciser qu'il demeure une incertitude quant au produit de rituximab utilisé actuellement en pratique. Dans les scénarios présentés ci-dessus, il est estimé que le Rituxan[MC] serait celui privilégié. Toutefois, différents biosimilaires du rituximab sont inscrits sur les listes et il est également possible que

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

ceux-ci soient utilisés pour ces indications. Si tel était le cas, les économies générées dans le scénario incluant l'usage hors indication seraient inférieures.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication de paiement reconnue à Truxima^MC sur les listes des médicaments pour le traitement de la forme grave de la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique, si certaines conditions sont respectées.

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

Motifs de la position unanime

- Lorsqu'il est utilisé comme traitement d'induction de la rémission, le rituximab est non inférieur à la cyclophosphamide, tous deux pris en concomitance avec des glucocorticoïdes.
- Le rituximab est supérieur à l'azathioprine, tous deux en association avec des glucocorticoïdes, pour maintenir la rémission, et ce, sur une période allant jusqu'à 60 mois.
- Le profil d'innocuité est acceptable et considéré comme globalement similaire à celui observé durant son usage pour le traitement d'autres conditions médicales, telle la polyarthrite rhumatoïde.
- Truxima^MC est un médicament biosimilaire du rituximab, dont le produit de référence est Rituxan^MC. Bien que les études d'efficacité et d'innocuité évaluées aient été réalisées avec le produit de référence, les données cliniques obtenues avec Rituxan^MC peuvent être extrapolées à Truxima^MC. En effet, l'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Truxima^MC et Rituxan^MC I.V. 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.
- Le rituximab représente un choix supplémentaire chez les patients atteints de la forme grave de la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique. Toutefois, il pourrait combler un besoin de santé chez plusieurs patients, dont ceux chez qui il est suspecté que les agents conventionnels seraient moins efficaces, ceux ayant une maladie récidivante et ceux avec une présentation grave de la maladie accompagnée de dysfonction d'organe importante (dommage) et à risque élevé de rechute. Quant au traitement de maintien, le rituximab représente une option de traitement d'efficacité supérieure à celle des agents conventionnels pour prévenir les rechutes. D'autre part, du fait de son profil d'innocuité différent, le rituximab pourrait être un meilleur choix chez certains patients.
- Pour l'induction de la rémission, Truxima^MC ne constitue pas une option efficiente en comparaison de la cyclophosphamide, puisque son coût de traitement est supérieur, et ce, pour une efficacité et une innocuité jugées comparables.
- Pour le maintien de la rémission, Truxima^MC réduit de façon cliniquement et statistiquement significative le risque de rechutes majeures, présente un fardeau d'effets indésirables comparable et serait possiblement associé à un risque de néoplasies à long terme inférieur à l'azathioprine, mais ce, pour un coût de traitement supérieur. En l'absence d'un modèle pharmacoéconomique permettant d'estimer le rapport entre les coûts globaux et l'efficacité

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 effets sur la durée de vie et la qualité de vie), il n'est cependant pas possible de statuer sur l'efficience de Truxima[MC] comparativement à l'azathioprine.

- Il est attendu que Truxima[MC] entraîne des coûts supplémentaires d'environ 4,4 M$ sur le budget du système de santé dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue, si l'on retient un scénario dans lequel l'usage actuel hors indication du Rituxan[MC] est exclu. Si, au contraire, on venait à l'inclure, des économies d'environ [redacted] $ seraient plutôt observées.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Truxima[MC] pour le traitement de la forme grave de la granulomatose avec polyangéite et de la polyangéite microscopique constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Il est important de rappeler que Truxima[MC] est négocié de manière confidentielle pour d'autres indications reconnues et que les présentes analyses ne tiennent pas compte de son entente d'inscription. À partir de l'analyse qui exclut la mesure du patient d'exception, chaque réduction de 1 % du prix de Truxima[MC] diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 43 469 $.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis ainsi que ceux provenant des contrats négociés par le Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé de la région de Montréal et ne tiennent pas compte d'ententes d'inscription confidentielles. Un rabais ou une ristourne sur Rituxan[MC] se traduirait par une diminution des économies estimées dans le scénario d'impact budgétaire net qui inclut son usage. De fait, chaque baisse de prix de 1 % du prix de Rituxan[MC] diminue les économies attendues de l'inscription de Truxima[MC] de [redacted] $.
- Bien qu'ils soient homologués par Santé Canada, Rituxan[MC] et Ruxience[MC] ne sont présentement pas inscrits sur les listes pour le traitement de la forme grave de la GPA et de la PAM. C'est pourquoi ils n'ont pu être considérés dans les analyses pharmacoéconomiques principales, même si le rituximab constitue un standard de soins et qu'il représente le comparateur le plus pertinent à Truxima[MC]. Comme mentionné précédemment, l'avis de conformité émis par Santé Canada confirme qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre Truxima[MC] et Rituxan[MC] I.V. aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité; le même constat comparatif au Rituxan[MC] I.V. a été rapporté lors de l'évaluation de Ruxience[MC] (INESSS 2020). Par conséquent, rien ne porte à croire que les bénéfices cliniques des différentes formulations de rituximab puissent être distincts. Puisque, sur la *Liste des médicaments*, le coût d'acquisition de Truxima[MC] est inférieur à celui de Rituxan[MC] et identique à celui de Ruxience[MC], il constitue une stratégie efficiente. Un rabais ou une ristourne sur Rituxan[MC], ou Ruxience[MC], aurait toutefois pour effet de réduire cette efficience.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Anderson K, Klassen J, Stewart SA, et coll.** Does geographic location affect incidence of ANCA-associated renal vasculitis in northern Saskatchewan, Canada? Rheumatology (Oxford) 2013;52(10):1840-4.
- **Benard V, Farhat C, Zarandi-Nowroozi M, et coll.** Comparison of two rituximab regimens for induction of remission in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: Systematic review and meta-analysis [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2020; 72 (suppl 10). [En ligne. Page consultée le 6 mai 2021] Disponible au

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

https://acrabstracts.org/abstract/comparison-of-two-rituximab-regimens-for-induction-of-remission-in-antineutrophil-cytoplasm-antibody-associated-vasculitis-systematic-review-and-meta-analysis/
- **de Joode AAE, Sanders JSF, Puéchal X, et coll.** Long term azathioprine maintenance therapy in ANCA-associated vasculitis: combined results of long-term follow-up data. Rheumatology (Oxford) 2017;56(11):1894-901.
- **Famorca L, Twilt M, Barra L, et coll.** Development of Canadian recommendations for the management of ANCA-associated vasculitides: Results of the national needs assessment questionnaire. Open Rheumatol J 201514;9:16-20.
- **Geetha D, Jefferson JA.** ANCA-associated vasculitis: Core curriculum 2020. Am J Kidney Dis 2020;75(1):124-37.
- **Gibelin A, Maldini C, Mahr A.** Epidemiology and etiology of wegener granulomatosis, microscopic polyangiitis, churg-strauss syndrome and goodpasture syndrome: vasculitides with frequent lung involvement. Semin Respir Crit Care Med 2011;32(3):264-73.
- **Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et coll.** Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2014;371:1771-80.
- **Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC, et coll.** Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. Kidney Int. 2002;61(1):80-9.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Ruxience[MC]- Lymphome non hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique et polyarthrite rhumatoïde. Québec,Qc: INESSS;2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2020/Ruxience_2020_06.pdf.
- **Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et coll.** 2012 revised International Chapel Hill Consensus conference nomenclature of vasculitides. Arthritis Rheum. 2013 Jan;65(1):1-11.
- **Jennette JC.** Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. Clin Exp Nephrol 2013 Oct;17(5):603-6.
- **Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et coll**. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994;37(2):187-92.
- **Mendel A, Ennis D, Go E, et coll.** CanVasc consensus recommendations for the management of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: 2020 Update. J Rheumatol 2021;48(4):555-66.
- **Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et coll.** Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2008;359(26):2790-803.
- **Smith R, Jayne D, Merkel P.** A Randomized, controlled trial of rituximab versus azathioprine after induction of remission with rituximab for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease [abstract]. Arthritis Rheumatol 2019; 71 (suppl 10). [En ligne. Page consultée le 27 avril 2021] Disponible au: https://acrabstracts.org/abstract/a-randomized-controlled-trial-of-rituximab-versus-azathioprine-after-induction-of-remission-with-rituximab-for-patients-with-anca-associated-vasculitis-and-relapsing-disease
- **Smith RM, Jones RB, Specks U, et coll**. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2020;79(9):1243-9.
- **Specks U, Merkel PA, Seo P, et coll.** Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2013;369(5):417-27.
- **Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et coll.** Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2010;363(3):221-32.
- **Tan JA, Dehghan N, Chen W, et coll.** Mortality in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. Ann Rheum Dis 2017;76(9):1566-74.
- **Tanna A, Pusey C.** Clinical trials. Rituximab for maintenance of remission in AAV. Nat Rev Nephrol 2015;11(3):131-2.
- **Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, et coll.** Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. Ann Rheum Dis 2018;77(8):1150-6.
- **Yates M, Watts RA, Bajema IM, et coll.** EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2016;75(9):1583-94.

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

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

VELTASSA[MC]

Hyperkaliémie

Avis transmis au ministre en juin 2021

Marque de commerce : Veltassa
Dénomination commune : Patiromer
Fabricant : Otsuka Can
Forme : Poudre orale
Teneurs : 8,4 g et 16,8 g

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le patiromer est une résine échangeuse de cations non absorbée qui contient un complexe calcium-sorbitol comme contre-ion. Le potassium est ainsi lié dans la lumière du tractus gastro-intestinal, puis éliminé par excrétion fécale, ce qui réduit les concentrations sériques de potassium. Le patiromer s'administre par voie orale et est indiqué « pour le traitement de l'hyperkaliémie chez les adultes atteints de néphropathie chronique (DFGe égal ou supérieur à 15 mL/min/1,73 m^2) ». Deux autres résines échangeuses de cations, aussi appelées chélateurs du potassium, sont inscrites à la section régulière des listes des médicaments, soit le sulfonate de polystyrène sodique (Kayexalate[MC], Solystat[MC]) et le sulfonate de polystyrène calcique (Resonium Calcium[MC]). Il importe de mentionner que l'INESSS n'a pas reconnu la valeur thérapeutique du cyclosilicate de zirconium (Lokelma[MC]), autre résine homologuée récemment (INESSS 2020). Il s'agit de la première évaluation de Veltassa[MC] par l'INESSS. Le fabricant demande l'évaluation du patiromer pour le traitement de l'hyperkaliémie chez les patients atteints de néphropathie chronique de stade 3 à 4 avec une prescription d'inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (ISRAA).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Les données épidémiologiques canadiennes précises de l'hyperkaliémie sont inconnues. Les patients diabétiques et ceux atteints de maladies cardiovasculaires ou d'insuffisance rénale chronique risquent davantage de développer l'hyperkaliémie. Certaines classes médicamenteuses sont associées à un risque accru d'hyperkaliémie, dont les diurétiques qui épargnent le potassium et les ISRAA.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'hyperkaliémie peut augmenter la repolarisation ventriculaire et mener à des bradyarythmies, de la fibrillation ventriculaire et de l'asystole (Kovesdy 2017). Le risque de mortalité augmente selon la sévérité de l'hyperkaliémie (Kovesdy). Plusieurs algorithmes de traitement sont disponibles pour la prise en charge de l'hyperkaliémie, mais il ne semble pas avoir de consensus établi (Peacock 2018). De plus, le seuil de la kaliémie, la vitesse de correction requise et les traitements optimaux afin de réduire la mortalité et les complications cardiaques ne sont pas clairement définis (Rossignol 2016, Rafique 2019). En général, les hyperkaliémies sévères (kaliémie supérieure à 6,0 ou 6,5 mmol/l ou en présence de manifestations cliniques) nécessitent une prise en charge urgente (Rossignol 2016, Dépret 2019, Rafique 2019, Alfonzo 2020). Les médicaments administrés dans ce contexte sont le calcium intraveineux pour son effet cardioprotecteur et l'insuline par voie intraveineuse associée au glucose (avec ou sans agoniste-β2 par voie inhalée ou bicarbonate de sodium intraveineux) pour permettre une redistribution rapide du potassium dans les cellules. Des résines échangeuses de cations, des diurétiques intraveineux ou la dialyse peuvent également être utilisés afin d'éliminer le potassium. Les hyperkaliémies légères à modérées et l'hyperkaliémie chronique sont, quant à elles, généralement traitées en contexte ambulatoire par une diète faible en potassium, des diurétiques, des résines et la cessation ou la diminution de doses de certains médicaments pouvant augmenter la kaliémie, tels les ISRAA (Ezekowitz 2017, Kovesdy, Palmer 2017, Rosano 2018). Certaines études suggèrent toutefois qu'une diminution de dose d'un ISRAA pourrait réduire les bienfaits de ce traitement chez certains patients à risque élevé de complications cardiovasculaires ou rénales (Epstein 2015). D'ailleurs, des lignes directrices britanniques (Alfonzo) recommandent l'ajout des nouveaux chélateurs (patiromer et cyclosilicate de zirconium) en présence de kaliémie de 6,0 à 6,4 mmol/l chez des patients atteints de néphropathie chronique de stade 3b à 5 ou d'insuffisance cardiaque, et recevant une dose sous-optimale d'ISRAA. Les lignes directrices de la société internationale de néphrologie (KDIGO 2020) suggèrent de ne diminuer la dose d'un ISRAA en présence d'hyperkaliémie qu'en dernier recours, soit après avoir fait l'essai, entre autres, de diurétiques ou de chélateurs.

Les résines utilisées en pratique depuis plusieurs décennies n'ont pas fait l'objet d'études cliniques de grande envergure (Palaka 2018). Une étude récente a montré une diminution de la kaliémie après un suivi d'une semaine de 1,04 mmol/l en moyenne (IC95% 1,37 à 0,71 mmol/l) en faveur du sulfonate de polystyrène sodique comparativement à un placebo (Lepage 2015). Il importe de mentionner toutefois qu'une mise en garde de lésions gastro-intestinales graves figure notamment à la monographie de produit de Kayexalate[MC]. En effet, des cas de nécrose intestinale et autres effets indésirables gastro-intestinaux graves (saignement, colite ischémique et perforation) ont été rapportés, surtout lorsque ce produit est associé au sorbitol. Toutefois, ces effets indésirables sont peu fréquents et, selon une étude observationnelle canadienne récente, l'incidence est estimée à 23 cas par 1 000 personnes-année (Noel 2019). Le risque absolu est augmenté d'environ 0,001 % comparativement à une cohorte de patients ne recevant pas cette résine. Un risque absolu similaire est observé dans une étude observationnelle suédoise (Laureati 2019). De plus, une étude de cohorte française récente n'a pas trouvé d'association entre l'utilisation d'une dose moyenne de sulfonate de polystyrène sodique de 15 g tous les deux jours et un risque augmenté d'effets gastro-intestinaux (composé d'occlusion gastro-intestinale, de perforation ou thrombose incluant un décès de ces causes) (Ferreira 2021). Finalement, une revue systématique récente a conclu que les chélateurs sont efficaces pour réduire la kaliémie comparativement à un placebo, mais leur effet sur la mortalité cardiovasculaire ou de toute cause, les arythmies cardiaques et la qualité de vie des patients est incertain (Natale 2020). Les auteurs de cette revue mentionnent également que

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 ne permettent pas d'effectuer de comparaison entre les résines homologuées depuis plusieurs années et celles qui l'ont été récemment.

Besoin de santé
Les traitements actuels de l'hyperkaliémie comblent généralement le besoin de santé en permettant une diminution du potassium sérique. Toutefois, il existe un besoin d'alternatives de traitements bien tolérées et sécuritaires, qui permettent le maintien de doses optimales d'ISRAA et dont l'efficacité sur la prévention des complications, telles que les hospitalisations et la mortalité, est démontrée.

Analyse des données
Parmi les publications analysées, les études OPAL-HK (Weir 2015) et AMETHYST-DN (Bakris 2015) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Les données provenant des études de phase II AMBER (Agarwal 2019) et PEARL-HF (Pitt 2011) n'ont pas été considérées, notamment en raison du devis des études dont l'objectif est d'évaluer l'effet du patiromer pour prévenir l'hyperkaliémie, ce qui diffère de l'indication homologuée.

<u>OPAL-HK</u>
L'étude OPAL-HK est un essai multicentrique de phase III à simple insu qui comprend deux phases, soit une phase initiale de quatre semaines sans comparateur et une phase de maintien contre placebo d'une durée de huit semaines. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du patiromer pour le traitement de l'hyperkaliémie chez des patients atteints de maladie rénale chronique de stade 3 à 4. Pour être admis, les sujets devaient avoir une kaliémie moyenne de deux mesures locales comprise entre 5,0 et 6,5 mmol/l exclusivement et recevoir au moins un ISRAA à dose stable pendant au moins 28 jours. Les patients présentant un désordre gastro-intestinal sévère et ceux ayant eu certains événements cardiovasculaires récents étaient exclus. Les sujets étaient stratifiés selon la kaliémie obtenue dans le laboratoire central avant le début de la phase initiale (5,5 à 5,8 mmol/l ou au moins 5,8 mmol/l) et la présence ou non de diabète de type 2. Les 237 patients inclus ont tous reçu du patiromer par voie orale pendant la phase initiale, à une dose initiale de 4,2 g deux fois par jour pour ceux ayant une kaliémie inférieure à 5,5 mmol/l et de 8,4 g deux fois par jour en présence d'une kaliémie minimale de 5,5 mmol/l. La dose pouvait être titrée jusqu'à un maximum quotidien de 50,4 g. Il importe de mentionner que cette dose dépasse la dose maximale homologuée par Santé Canada qui est de 25,2 g. Les patients qui ont obtenu une kaliémie normale (3,8 à 5,0 mmol/l inclusivement) à la fin de la quatrième semaine ont ensuite été répartis, pour recevoir soit un placebo ou du patiromer à la dose prise à la fin de la phase initiale de l'étude. Pour être admissibles à cette deuxième phase, ils devaient également avoir eu une kaliémie minimale de 5,5 mmol/l au début de la phase initiale, mesurée par le laboratoire central, avoir reçu une dose quotidienne de patiromer de 8,4 à 50,4 g et avoir maintenu leur ISRAA à la fin de la phase initiale. Ainsi, seuls 107 patients ont été inclus dans la phase à répartition aléatoire. Aucun régime alimentaire n'était imposé aux patients pendant l'étude et la dose de l'ISRAA était ajustée dans les deux groupes selon différents critères. Le paramètre d'évaluation principal de la phase initiale est la variation moyenne du potassium sérique après quatre semaines de traitement, comparativement à la valeur initiale. Pour la deuxième phase de l'étude, il s'agit de la différence entre les groupes de la variation médiane du potassium sérique au moment de la répartition aléatoire et la valeur obtenue après quatre semaines de traitement durant la phase de maintien (ou à la première visite si la kaliémie se situe alors hors de la cible, ce qui nécessite une intervention). Il y a eu un ajustement statistique pour certains paramètres d'évaluation secondaires permettant de contrôler l'inflation du risque alpha causée par la multiplicité des analyses. Les principaux

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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, selon une analyse sur une population en intention de traitement modifiée, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude OPAL-HK (Weir 2015)

Phase initiale		
Paramètre d'évaluation	**Patiromer [a] n = 237 (valeur p)**	
Variation moyenne du potassium sérique après 4 semaines (mmol/l)	-1,01 (p < 0,001)	
Phase à répartition aléatoire		
Paramètre d'évaluation	**Patiromer [a] n = 55 (valeur p)**	**Placebo n = 52**
Variation médiane du potassium sérique après 4 semaines (mmol/l)	0,00 p < 0,001	0,72
Proportion de patients avec potassium sérique ≥ 5,1 mmol/l[b]	43 % p < 0,001	91 %
Proportion de patients avec potassium sérique ≥ 5,5 mmol/l[b]	15 % p < 0,001	60 %

a La dose initiale est déterminée selon la sévérité de l'hyperkaliémie, soit 4,2 g si kaliémie inférieure à 5,5 mmol/l, et 8,4 g si kaliémie de 5,5 à 6,5 mmol/l selon laboratoire local. La dose est administrée deux fois par jour. Elle peut être ajustée à un maximum de 50,4 g par jour. La dose de départ de la phase à répartition aléatoire est celle que le sujet a reçue à la fin de la phase initiale.

b À n'importe quel moment durant les huit semaines de la phase à répartition aléatoire.

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

- Les résultats de l'étude OPAL-HK sont soutenus par un devis méthodologique acceptable, bien que l'absence du double insu soit déplorée.
- La répartition aléatoire est adéquate, la population étant comparable entre les groupes. De plus, il y a eu stratification pour des variables importantes telles que les valeurs initiales de la kaliémie.
- Les deux phases de l'étude incluent un nombre suffisant de sujets selon le calcul effectué au préalable et les caractéristiques des patients sont bien détaillées. Les patients sont âgés de 64 ans en moyenne et présentent initialement une kaliémie moyenne de 5,6 mmol/l. Tous les patients sont atteints d'insuffisance rénale chronique et le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) moyen est de 35 ml/min. Dans l'ensemble, 57 % des patients sont des diabétiques de type 2 et 42 % sont atteints d'insuffisance cardiaque. Tous les patients reçoivent au moins un ISRAA, toutefois, seulement 44 % sont traités à une dose maximale. Finalement, il y a plus de la moitié des patients qui reçoivent soit un diurétique thiazidique ou de l'anse.
- En général, la population étudiée est représentative de celle qui est traitée au Québec mis à part une sur-représentativité de Caucasiens et la faible proportion de patients recevant un diurétique.
- L'absence de comparateur dans la phase initiale et le choix du placebo comme comparateur dans la phase à répartition aléatoire sont inadéquats, puisque des traitements sont disponibles pour traiter l'hyperkaliémie. Selon les experts consultés, une étude comparative entre le patiromer et une autre résine aurait pu être effectuée. De plus, le fait que seuls les répondants de la phase initiale sont admissibles à la phase à répartition aléatoire constitue un biais en faveur du patiromer.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 adéquat, puisque la kaliémie est un marqueur de substitution accepté. Toutefois, l'étude n'a pas évalué l'effet du traitement sur des paramètres jugés importants, telles les hospitalisations, la mortalité et la qualité de vie.
- L'effet du traitement sur le maintien des ISRAA est un paramètre de nature exploratoire seulement. De plus, le protocole d'ajustement posologique des ISRAA s'est effectué de façon différentielle entre les groupes patiromer et placebo, ce qui limite l'interprétation du résultat obtenu. Toutefois, mentionnons que l'étude DIAMOND – étude de phase III de longue durée à répartition aléatoire contre placebo, évaluant si le patiromer permet notamment le maintien d'ISRAA et, conséquemment, s'il diminue le temps écoulé avant le décès de nature cardiovasculaire ou une hospitalisation pour cette même cause – est en cours.
- La durée de l'étude est insuffisante pour évaluer l'innocuité et l'effet à long terme du traitement sur le maintien d'une kaliémie normalisée.

Les résultats de la phase initiale obtenus à quatre semaines montrent que le patiromer diminue de façon statistiquement et cliniquement significative la kaliémie. La variation moyenne du taux de potassium est plus importante dans le sous-groupe de patients ayant une kaliémie initiale comprise entre 5,5 et 6,5 mmol/l comparativement à celui des patients dont la kaliémie est inférieure à 5,5 mmol/l, soit -1,23 mmol/l contre -0,65 mmol/l, respectivement. De plus, il y a une proportion importante de patients (environ 75 %) qui obtient une valeur de kaliémie normale à la fin de la phase initiale. Toutefois, la portée clinique de ces résultats est limitée par l'absence de groupe contrôle. Il importe de mentionner que les deux tiers des patients ont reçu une dose initiale quotidienne de 16,8 g, ce qui diffère de la posologie initiale de 8,4 g recommandée dans la monographie du produit.

Les résultats obtenus après quatre semaines de la phase à répartition aléatoire montrent que les patients traités par placebo ont une augmentation significative de leur kaliémie comparativement à ceux qui reçoivent le patiromer. En ce qui concerne les paramètres d'évaluation secondaires, les proportions de patients ayant présenté une kaliémie ≥ 5,1 et ≥ 5,5 mmol/l à tout moment au cours des huit semaines de cette phase sont significativement plus importantes dans le groupe placebo comparativement au groupe ayant maintenu le patiromer. Il est intéressant de noter qu'à la fin de cette phase de l'étude, 44 % des patients du groupe placebo et 94 % des patients du groupe patiromer ont maintenu leur ISRAA. Toutefois, il s'agit d'un paramètre de nature exploratoire qui peut s'expliquer en partie par le protocole d'ajustement différentiel entre les groupes. Il importe de mentionner que la dose moyenne reçue de patiromer au cours de la phase de maintien est de 21,2 g par jour divisée en deux prises.

En ce qui concerne l'innocuité, 47 % des patients ont rapporté au moins un événement indésirable durant la phase initiale de l'étude. Parmi les effets les plus fréquemment rapportés, il y a la constipation (11 %), la diarrhée (3 %), les nausées (3 %) et l'hypomagnésémie (3 %). Il y a 6 % des patients qui ont interrompu le traitement en raison d'un effet indésirable et une kaliémie inférieure à 3,5 mmol/l est survenue chez 3 % des patients. Il n'y a pas eu de décès durant cette phase de l'étude. De plus, environ la moitié des patients des deux groupes ont rapporté au moins un événement indésirable dans la phase à répartition aléatoire. Les effets les plus fréquemment rapportés avec le patiromer comparativement au placebo sont les troubles gastro-intestinaux (13 % contre 6 %). Il y a eu 5 % des patients traités au patiromer et 2 % par placebo qui ont présenté une kaliémie inférieure à 3,8 mmol/l. Finalement, il y a eu un décès dans le groupe placebo. Ainsi, le profil d'innocuité à court terme semble acceptable.

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

AMETHYST-DN

L'étude AMETHYST-DN est un essai multicentrique de phase II, à devis ouvert, d'une durée de 52 semaines et sans traitement comparateur. Son objectif principal est de déterminer la dose initiale idéale de patiromer chez des diabétiques atteints d'insuffisance rénale chronique et qui reçoivent un ISRAA. Il vise également à évaluer l'efficacité et l'innocuité du patiromer pour diminuer la kaliémie. Au total, 306 patients étaient inclus et ils ont été répartis dans deux groupes selon leur kaliémie initiale, soit l'hyperkaliémie légère (5,1 à 5,5 mmol/l) ou modérée (5,6 à 5,9 mmol/l). Ils ont reçu des doses initiales quotidiennes qui oscillaient entre 8,4 g et 33,6 g.

Les principaux résultats de cette étude (Bakris 2015) indiquent que la variation moyenne de la kaliémie après quatre semaines de traitement par le patiromer est significative dans tous les groupes (p.ex. -0,35 mmol/l pour les patients recevant la dose la plus faible dans le groupe avec hyperkaliémie légère à -0,97 mmol/l pour les patients recevant la dose quotidienne de 25,2 g dans le groupe avec hyperkaliémie modérée). L'ampleur de la variation globale dans le groupe avec hyperkaliémie légère, soit -0,47 mmol/l, est jugée modeste comparativement à celle obtenue dans le groupe avec hyperkaliémie modérée, soit -0,92 mmol/l. En ce qui concerne les résultats à long terme, la variation moyenne de la kaliémie après 52 semaines de traitement par le patiromer est de -0,49 mmol/l dans le groupe avec hyperkaliémie légère et de -1,03 mmol/l dans le groupe avec hyperkaliémie modérée. Finalement, le pourcentage de patients ayant une kaliémie normale (3,8 à 5,0 mmol/l) à la 52e semaine de traitement est de 86 % dans le groupe avec hyperkaliémie légère et de 90 % dans le groupe avec hyperkaliémie modérée.

Les principaux constats et résultats de cette étude sont les suivants :

- Les résultats de l'étude AMETHYST-DN sont soutenus par un devis méthodologique de faible qualité.
- Les caractéristiques des patients sont similaires à celles de l'étude OPAL-HK, mis à part une kaliémie initiale moyenne de 5,1 mmol/l.
- En général, la population étudiée est représentative de celle qui est traitée au Québec.
- Le paramètre d'évaluation principal, soit la variation de la kaliémie, est adéquat pour une étude de phase II. De plus, la durée de l'étude est suffisante pour évaluer l'effet à long terme du traitement sur le maintien d'une kaliémie normalisée.
- Le taux d'abandons, soit approximativement le tiers des sujets, limite grandement l'interprétation des résultats à 52 semaines.

Cette étude suggère que le patiromer est efficace pour diminuer la kaliémie à court et moyen terme, peu importe la dose initiale utilisée. De plus, l'effet du patiromer se maintient dans le temps. La portée clinique des résultats est toutefois limitée, notamment par l'absence de traitement comparateur.

En ce qui concerne l'innocuité, 69 % des patients ont rapporté au moins un événement indésirable durant les 52 semaines de traitement. De plus, environ 20 % des patients ont rapporté un effet indésirable lié au patiromer. Les plus fréquents sont l'hypomagnésémie (7 %), la constipation (5 %), la diarrhée (3 %) et l'hypokaliémie (2 %). Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 15 % des patients, mais aucun n'a été considéré comme lié au patiromer. Il en va de même pour les 15 décès rapportés. Finalement, 9 % des patients ont quitté prématurément l'étude en raison de la survenue d'un événement indésirable.

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

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre d'un organisme de bienfaisance provincial, La Fondation du rein – division du Québec. Les principaux éléments relevés du sondage effectué auprès de personnes atteintes d'insuffisance rénale ou de leurs proches aidants sont les suivants :

- Il y a 70 % des répondants qui sont atteints d'hyperkaliémie. Parmi ceux-ci, plusieurs mentionnent que leur appétit est affecté et que le régime alimentaire pour traiter l'hyperkaliémie nécessite une grande adaptation.
- Certains patients mentionnent avoir des crampes dans les jambes et beaucoup de démangeaisons liées à leur pathologie.
- Les proches sont affectés émotionnellement et rapportent une fatigue accumulée. Pour certains, cela est causé notamment par leur présence lors des traitements de dialyse trois fois par semaine des patients, en plus de l'aide apportée dans la gestion de la médication.
- Il y a la moitié des répondants qui reçoivent des médicaments pour traiter l'hyperkaliémie et 43 % de ceux-ci sont insatisfaits de leur thérapie. Les patients et leurs proches souhaitent des options efficaces, bien tolérées, faciles à prendre, agréables au goût et provoquant peu d'interactions médicamenteuses.
- Les résultats du sondage révèlent que 21 % des patients reçoivent le patiromer et 67 % d'entre eux rapportent un taux de kaliémie normal. De plus, la majorité rapporte une amélioration de l'œdème et le tiers, une diminution de la nausée.

Perspective du clinicien

Dans le cadre de l'évaluation présente, l'INESSS a reçu des lettres de six cliniciens. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion de ceux-ci et des experts qu'il a consultés.

L'hyperkaliémie est un problème fréquent et récidivant dans la population de patients atteints d'insuffisance rénale chronique et chez ceux atteints d'insuffisance cardiaque. Celle-ci est associée à une mortalité accrue. Les hyperkaliémies chroniques sont traitées généralement de façon séquentielle, soit par une restriction alimentaire en potassium, un diurétique, l'arrêt ou la réduction de dose de l'agent causal et une résine. Tout d'abord, selon les cliniciens, les diètes faibles en potassium sont souvent difficiles à suivre par les patients. De plus, bien qu'ils rapportent généralement une bonne efficacité du sulfonate de polystyrène sodique ou calcique, celle-ci est aux dépens d'une intolérance non négligeable. Les patients n'adhèrent pas aux traitements actuels, notamment en raison de problèmes de palatabilité. Certains cliniciens observent une meilleure tolérance au traitement à des doses moindres que celles préconisées. Toutefois, ces faibles doses ne permettent pas toujours de maintenir la kaliémie en dessous de 5 mmol/l. Certains néphrologues soutiennent toutefois qu'ils ne traitent pas les hyperkaliémies chroniques légères (5,0 à 5,4 mmol/l). Ainsi l'ajout d'un chélateur de potassium, à la dose minimale efficace, s'effectue après les interventions nutritionnelles et lorsque la kaliémie est égale ou supérieure à 5,5 mmol/l. Des cliniciens mentionnent qu'il y a peu d'études cliniques de grande envergure ayant évalué l'efficacité du sulfonate de polystyrène sodique ou calcique. Les complications gastro-intestinales des chélateurs sont plus fréquentes que le risque de nécrose intestinale en pratique, bien qu'elles soient rares avec les doses quotidiennes de 15 g ou moins. Bien que le sulfonate de polystyrène sodique soit la résine la plus couramment utilisée en pratique, le sulfonate de polystyrène calcique est privilégié par certains cliniciens lors d'utilisation chronique vu la présence non négligeable de sodium dans le sulfonate de polystyrène sodique. Les cliniciens mentionnent qu'il est possible que le patiromer soit associé à 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).

complications gastro-intestinales à long terme vu l'exclusion de patients à risque dans les études cliniques et l'absence de données à long terme de grande envergure. De plus, bien que le patiromer ne soit pas associé à un risque d'hypernatrémie, il peut engendrer d'autres désordres électrolytiques, dont l'hypomagnésémie et l'hypercalcémie.

Un expert estime qu'environ 10 à 15 % de ses patients ne peuvent maintenir une dose optimale d'un ISRAA lors d'hyperkaliémie chronique. Une dose non optimale d'un ISRAA peut empêcher certains patients de profiter de son bénéfice cardiovasculaire ou de son effet néphroprotecteur. Toutefois, selon d'autres experts, les résines sont couramment utilisées comme thérapies de maintien chez des patients atteints de néphropathie chronique et une évaluation du rapport des risques et des bénéfices est effectuée avant de modifier la dose d'un ISRAA lors d'hyperkaliémie chronique. Ainsi, l'utilisation de petites doses de résines permet généralement à ces patients de maintenir des doses optimales d'un ISRAA, à moins d'intolérance.

Selon les experts, les stratégies thérapeutiques actuelles comblent en majeure partie le besoin de santé des patients atteints de néphropathie chronique qui ont de l'hyperkaliémie chronique. Toutefois, ils notent qu'en pratique, certains patients n'adhèrent pas aux résines, notamment à cause de la texture du médicament et des effets gastro-intestinaux, telle la constipation ou la diarrhée. Ainsi, certains cliniciens estiment qu'il y a un besoin de santé qui n'est pas comblé par les chélateurs actuellement inscrits sur les listes de médicaments.

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 du patiromer pour le traitement de l'hyperkaliémie n'est pas démontrée.

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

Motifs de la position majoritaire

- Les données d'utilisation du patiromer à court et moyen terme proviennent d'études dont la qualité méthodologique est acceptable, mais qui comportent des lacunes limitant l'interprétation des résultats ou la transposition de ceux-ci à la population québécoise.
- Ces données démontrent que le patiromer est plus efficace qu'un placebo pour réduire la kaliémie et pour maintenir la kaliémie normale à court et moyen terme. Toutefois, le fait que l'efficacité et l'innocuité du patiromer soient comparées au placebo est déploré, car en pratique, des chélateurs du potassium (sulfonate de polystyrène sodique, sulfonate de polystyrène calcique) sont utilisés pour traiter l'hyperkaliémie et pour prévenir sa récurrence, bien que leur efficacité ne soit pas démontrée par des études de grande envergure. À cela s'ajoutent d'autres approches thérapeutiques telles que l'utilisation de diurétiques, la restriction alimentaire en potassium et la diminution de dose ou l'arrêt des traitements causals, lorsque cela est jugé approprié. Les données d'utilisation du patiromer à long terme proviennent d'une étude de faible qualité méthodologique.
- L'effet du patiromer sur la qualité de vie, les hospitalisations et la mortalité n'a pas été évalué dans les études soumises.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 analyse exploratoire de l'étude pivot indique que le patiromer pourrait permettre le maintien des doses optimales d'un ISRAA chez une population à risque d'événements cardiovasculaires. Toutefois, ces données sont empreintes d'incertitude. Une étude de phase III, qui vise à évaluer, notamment, l'efficacité du patiromer à maintenir un ISRAA à long terme et à prévenir la mortalité et les hospitalisations de nature cardiovasculaire, est en cours. Ces données sont considérées comme nécessaires pour reconnaître les bienfaits du patiromer sur ces paramètres.
- L'innocuité à court et moyen terme du patiromer est acceptable, bien que la survenue d'hypomagnésémie ait été rapportée chez quelques sujets des études cliniques et que l'hypercalcémie puisse survenir également, puisque le calcium agit comme contre-ion. De plus, il y a peu de données à long terme et les patients présentant certaines affections gastro-intestinales étaient exclus des études cliniques. Ainsi, une incertitude demeure quant à son innocuité en contexte de vie réelle. Il importe de rappeler qu'il existe un risque de nécrose intestinale et d'autres effets gastro-intestinaux graves avec les chélateurs inscrits sur les listes, mais le risque absolu est somme toute plutôt faible. De plus, le risque serait encore plus faible avec les doses quotidiennes de sulfonate de polystyrène sodique de 15 g ou moins, qui sont les doses utilisées le plus fréquemment en pratique.
- Les données cliniques ne permettent pas de conclure que le patiromer comblerait le besoin de santé observé chez les patients atteints d'hyperkaliémie, et son attrait à titre d'option de traitement supplémentaire est limité.

Motifs de la position minoritaire

- Bien que la portée clinique des résultats de l'essai de phase III soit limitée par le choix du placebo à titre de traitement comparateur, il y a peu d'études de grande envergure qui comparent les chélateurs entre eux. Ceux inscrits sur les listes des médicaments ont, par ailleurs, été comparés à un placebo.
- Il est considéré, compte tenu, notamment, de l'effet du mécanisme d'action, que le patiromer baisse la kaliémie de façon similaire à celle des autres résines.
- Son ajout représenterait une option supplémentaire dans l'arsenal thérapeutique, notamment pour certains patients présentant une intolérance aux résines inscrites sur les listes. L'hyperkaliémie est une condition médicale prévalente et parfois chronique; la disponibilité de plusieurs choix de traitement est donc toujours souhaitable.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et coll.** Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet 2019;394(10208):1540-50.
- **Alfonzo A, Soar J, MacTier R, et coll.** Clinical practice guidelines treatment of acute hyperkalaemia in adults. UK Renal Association juin 2020. [En ligne. Page consultée le 13 avril 2021] : https://renal.org/sites/renal.org/files/RENAL%20ASSOCIATION%20HYPERKALAEMIA%20GUIDELINE%202020.pdf
- **Bakris GL, Pitt B, Weir MR, et coll.** Effect of patiromer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial. JAMA 2015;14(2):151-61.
- **Dépret F, Peacock F, Liu KD, et coll.** Management of hyperkalemia in the acutely ill patient. Ann Intensive Care 2019;9(32):1-16.

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

- **Epstein M, Reaven NL, Funk SE, et coll.** Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. Am J Manag Care 2015;21(Suppl):S212–20.
- **Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, et coll.** 2017 comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of heart failure. Can J Cardiol 2017;33(11):1342-433.
- **Ferreira JP, Couchoud C, Edet S. et coll.** Adverse gastrointestinal events with sodium polystyrene sulphonate and calcium polystyrene sulphonate use in dialysis patients: a nationwide registry study. Nephrol Dial Transplant 2021;36:339–45.
- **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group**. KDIGO 2020 Clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. Kidney Int 2020;98(4S):S1-S115.
- **Kovesdy CP, Appel LJ, Grams ME, et coll**. Special Report. Potassium homeostasis in health and disease: A scientific workshop cosponsored by the National Kidney Foundation and the American Society of Hypertension. J Am Soc Hypertens 2017;11(12):783-800.
- **Laureati P, Xu Y, Trevisan M, et coll.** Initiation of sodium polystyrene sulphonate and the risk of gastrointestinal adverse events in advanced chronic kidney disease: a nationwide study. Nephrol Dial Transplant 2019:1–9.
- **Lepage L, Dufour AC, Doiron J, et coll**. Randomized clinical trial of sodium polystyrene sulfonate for the treatment of mild hyperkalemia in CKD. Clin J Am Soc Nephrol 2015;10(12):2136-42.
- **Natale P, Palmer SC, Ruospo M, et coll.** Potassium binders for chronic hyperkalaemia in people with chronic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 6. Art. No.: CD013165.DOI: 10.1002/14651858.CD013165.pub2.
- **Noel JA, Bota SE, Petrcich W, et coll.** Risk of hospitalization for serious adverse gastrointestinal events associated with sodium polystyrene sulfonate use in patients of advanced age. JAMA Intern Med. 2019;179(8):1025-33.
- **Palaka E, Leonard S, Buchanan-Hughes A, et coll.** Evidence in support of hyperkalaemia management strategies: A systematic literature review. Int J Clin Pract 2018;72(2).
- **Palmer BF, Clegg DJ.** Treatment of abnormalities of potassium homeostasis in CKD. Adv Chronic Kidney Dis 2017;24(5):319–24.
- **Peacock WF, Rafique Z, Clark CL, et coll.** Real world evidence for treatment of hyperkalemia in the emergency department (REVEAL-ED): A multicenter, prospective, observational study. J Emerg Med 2018;55(6):741-50.
- **Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, et coll.** Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. Eur Heart J 2011;32(7):820-8.
- **Rafique Z, Chouihed T, Mebazaa A, et coll.** Current treatment and unmet needs of hyperkalaemia in the mergency department. European Heart J Suppl 2019; 21(Suppl A):A12-19.
- **Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, et coll.** Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2018;4(3):180-8.
- **Rossignol P, Legrand M, Kosiborod M, et coll**. Emergency management of severe hyperkalemia: Guideline for best practice and opportunities for the future. Pharmacol Res 2016;113(Pt A):585-91.
- **U.S Food and Drug Administration.** Kayexalate (sodium polysterene sulfonate). [En ligne. Page consultée le 17 mai 2021]: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/011287s022lbl.pdf
- **Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et coll**. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. N Engl J Med 2015;372(3):211-21.

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).

VYZULTA[MC]

Glaucome à angle ouvert ou hypertension oculaire

Avis transmis au ministre en juin 2021

Marque de commerce : Vyzulta
Dénomination commune : Latanoprostène bunod
Fabricant : B. & L.
Forme : Solution ophtalmique
Teneur : 0,024 %

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Vyzulta[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du glaucome à angle ouvert ou de l'hypertension oculaire, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Vyzulta[MC] est une solution ophtalmique de latanoprostène bunod dont la teneur est de 0,024 %. Le latanoprostène bunod est un analogue de la prostaglandine F2-alpha qui, appliqué sur la surface oculaire, exerce un effet hypotenseur en favorisant l'écoulement de l'humeur aqueuse. Vyzulta[MC] est indiqué « pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire ». D'autres préparations d'analogue de la prostaglandine F2-alpha utilisées pour cette indication figurent sur les listes des médicaments, soit le bimatoprost à la teneur de 0,01 % (Lumigan[MC] RC), le latanoprost à la teneur de 0,005 % (Xalatan[MC] et versions génériques) ainsi que le travoprost à la teneur de 0,003 % (Izba[MC]) et de 0,004 % (Travatan[MC] Z et versions génériques).

Comparativement aux autres analogues de la prostaglandine, un second mécanisme d'action pourrait contribuer à l'effet hypotenseur du latanoprostène bunod. Il serait métabolisé d'une part en acide de latanoprost, d'autre part en mononitrate de butanediol, molécule qui libère de l'oxyde nitrique. Cependant, lors de l'examen de sa demande d'homologation, Santé Canada a jugé que les données étaient insuffisantes pour appuyer l'hypothèse selon laquelle le mononitrate de butanediol libère de l'oxyde nitrique à une concentration locale suffisante pour détendre le trabéculum de l'œil et ainsi contribuer à l'effet hypotenseur (Santé Canada 2019). Il s'agit de la deuxième évaluation de Vyzulta[MC] par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Juillet 2019	Avis de refus – valeur thérapeutique

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Besoin de santé

Le glaucome à angle ouvert est une cause importante de déficience visuelle. En raison de la chronicité de la maladie, le patient doit suivre un traitement à long terme afin de préserver sa vision et d'éviter ou de retarder les chirurgies. Plusieurs solutions ophtalmiques, de diverses classes pharmacologiques, figurent sur les listes des médicaments, et, bien que le choix de la molécule soit motivé notamment par son efficacité à réduire la PIO, le profil d'innocuité ainsi que la posologie ont également une influence sur l'adhésion et la persistance au traitement. Une tachyphylaxie peut se produire avec l'utilisation à long terme d'une solution ophtalmique et la disponibilité de différents choix de traitement, notamment au sein d'une même classe thérapeutique, est souhaitable. Malgré les options disponibles, il existe un besoin de nouveaux traitements efficaces, particulièrement des traitements présentant un nouveau mécanisme d'action, dont l'innocuité est favorable et l'administration facilitée.

Analyse des données

Évaluation antérieure

Lors de l'évaluation précédente, basée sur les études APOLLO (Weinreb 2016), LUNAR (Medeiros 2016) et VOYAGER (Weinreb 2016), l'INESSS n'a pas reconnu la valeur thérapeutique du latanoprostène bunod pour le traitement du glaucome à angle ouvert et de l'hypertension oculaire, principalement pour les motifs suivants :

- Les résultats de deux essais de phase III, APOLLO et LUNAR, montrent que le latanoprostène bunod est non inférieur au timolol en ce qui concerne l'efficacité. La portée clinique des résultats de ces études est limitée par le choix du timolol à titre de traitement comparateur, lequel est jugé peu pertinent.
- Seul un essai de phase II, de courte durée et portant sur un nombre limité de patients, compare le latanoprostène bunod à un comparateur pertinent, soit le latanoprost. L'INESSS n'a pas adhéré à la conclusion de supériorité de cet essai en raison de ses limites et, bien qu'il considère que l'efficacité du latanoprostène bunod pourrait être semblable à celle du latanoprost, cela reste à confirmer.
- La composante donneuse d'oxyde nitrique du latanoprostène bunod n'aurait pas d'effet additif sur son efficacité clinique.
- Comparativement à celui du latanoprost, le profil d'innocuité du latanoprostène bunod est défavorable.
- L'attrait pour le latanoprostène bunod, à titre d'option de traitement supplémentaire, est donc limité et son ajout ne comblerait aucun besoin de santé.

Évaluation actuelle

Dans les présents travaux, l'INESSS a réexaminé les études APOLLO, LUNAR et VOYAGER. De plus, une méta-analyse en réseau (Harasymowycz 2021), trois essais effectués en contexte de vie réelle (DeCory 2019; Okeke 2020 et un essai non publié) et des données de pharmacovigilance non publiées ont été considérés pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Comparaison avec le timolol

Les études APOLLO et LUNAR sont des essais multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de trois mois, ayant pour objectif de démontrer la non-infériorité du latanoprostène bunod par rapport au timolol, un médicament de la classe des bloquants bêta-adrénergiques. Ces études regroupent des adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Le paramètre d'évaluation

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

principal est la variation, par rapport aux valeurs initiales, de la PIO mesurée à trois moments de la journée, 2, 6 et 12 semaines après le début des traitements pour l'œil le plus atteint. Une analyse de non-infériorité est utilisée pour la comparaison contre le timolol, suivie d'une analyse de supériorité une fois le critère de non-infériorité satisfait. Les résultats montrent que :

- Le latanoprostène bunod est non inférieur au timolol pour réduire la PIO diurne.
- Le critère de supériorité a été satisfait dans l'essai APOLLO. Cependant, il ne l'est pas dans l'essai LUNAR.

Du point de vue de l'innocuité, la proportion de patients de l'essai APOLLO chez qui l'on rapporte au moins un effet indésirable oculaire associé au traitement est assez semblable dans les deux groupes (11 % contre 8,9 %, pour le latanoprostène bunod et le timolol, respectivement). Les effets indésirables les plus souvent rapportés sont l'irritation oculaire, l'hyperémie conjonctivale et la douleur oculaire. Dans l'essai LUNAR, la proportion de patients chez qui l'on rapporte au moins un effet indésirable oculaire associé au traitement est plus élevée dans le groupe recevant le latanoprostène bunod que dans le groupe recevant le timolol (23,1 % contre 13,3 %, respectivement). L'hyperémie de la conjonctive est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté dans le groupe recevant le latanoprostène bunod (9 % contre 0,7 %). Les analogues de la prostaglandine étant reconnus pour causer plus d'hyperémie oculaire que les bloquants bêta-adrénergiques, les différences observées entre les deux groupes quant à l'incidence des effets indésirables ne sont pas surprenantes. Mentionnons que dans les deux essais, les effets indésirables graves et les abandons en raison de l'innocuité étaient peu fréquents.

Tout comme cela avait été soulevé lors de l'évaluation précédente, les résultats de ces études, qui ont été jugées de bonne qualité méthodologique, montrent que le latanoprostène bunod est non inférieur au timolol pour la réduction de la PIO. Puisque le critère de non-infériorité est satisfait, le protocole de chacune de ces études prévoyait un critère de supériorité quant à la différence d'efficacité entre les traitements. Ce critère de supériorité a été satisfait dans l'essai APOLLO, mais pas dans l'essai LUNAR. Concernant l'innocuité, il apparait que l'hyperémie est le principal effet indésirable du latanoprostène bunod. Le choix du comparateur restreint toutefois la portée clinique des résultats. En effet, le timolol n'est pas un comparateur pertinent, puisque les bloquants bêta-adrénergiques sont reconnus pour être moins efficaces que les analogues de la prostaglandine pour réduire la PIO (Prum 2016).

<u>Comparaison avec le latanoprost</u>

L'étude VOYAGER est un essai de phase II, à répartition aléatoire et à double insu ayant pour objectif de déterminer la dose optimale du latanoprostène bunod. Cet essai, de qualité méthodologique plus faible que celle des essais décrits précédemment, inclut des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire qui reçoivent pendant 28 jours du latanoprostène bunod selon quatre teneurs différentes, dont celle à 0,024 % ou du latanoprost à la teneur de 0,005 %. Le paramètre d'évaluation principal est la variation de la PIO diurne à 28 jours, par rapport aux valeurs initiales. La PIO correspond à la moyenne des mesures prises à trois moments de la journée (8, 10 et 16 heures) pour l'œil le plus atteint. Les résultats montrent notamment que le latanoprostène bunod à la teneur de 0,024 % permet une réduction significative de la PIO par rapport au latanoprost. Quant au profil d'innocuité, davantage d'effets indésirables oculaires ont été rapportés avec le latanoprostène bunod comparativement au latanoprost, tels que la douleur à l'instillation et l'hyperémie conjonctivale (12 % contre 6,1 % et 4,8 % contre 0 %, respectivement). En revanche, moins de cas l'hyperémie oculaire ont été observés avec le latanoprostène bunod comparativement au latanoprost (2,4 % contre 8,5 %).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 est toujours d'avis que la prudence est de mise dans l'interprétation de ces résultats, notamment en raison des limites de cet essai de phase II, telles que sa courte durée et le nombre limité de patients. Ainsi, la nature du devis méthodologique de cet essai ne permet pas à l'INESSS d'adhérer à la conclusion de supériorité du latanoprostène bunod. Bien qu'il soit plausible que ce dernier ait une efficacité similaire à celle du latanoprost, en raison de la similarité du mécanisme d'action, cette plausibilité reste à confirmer dans un essai de plus grande envergure. Finalement, à la lumière de cette étude, il est possible que le latanoprostène bunod entraîne davantage d'effets indésirables locaux que le latanoprost.

Comparaison indirecte

La méta-analyse en réseau d'Harasymowycz compare l'effet du latanoprostène bunod à différents traitements pour le glaucome à angle ouvert et l'hypertension oculaire, notamment les autres analogues de la prostaglandine. Elle inclut les résultats de 106 études et le paramètre d'efficacité analysé est la variation, par rapport aux valeurs initiales, de la PIO mesurée trois mois après le début des traitements.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de cette méta-analyse en réseau sont les suivants :

- Parmi la grande quantité de comparateurs, seuls les analogues de la prostaglandine sont jugés pertinents. De plus, certains comparateurs inclus ne sont pas inscrits sur les listes des médicaments ni même commercialisés au Canada et lorsqu'un essai évalue plusieurs teneurs d'un même médicament, les résultats pour chacune des teneurs sont combinés en un seul, à l'exception des résultats sur le bimatoprost.
- Cette méta-analyse inclut des études aux devis différents. Le paramètre d'efficacité choisi est pertinent, cependant, le moment de son évaluation ainsi que le nombre de mesures nécessaires sont variables selon les études. De surcroît, dans 23 des essais, dont l'essai VOYAGER, la durée de suivi est inférieure à 3 mois et l'objectif de cette comparaison indirecte est l'effet du traitement sur la PIO après 3 mois d'utilisation.
- Les critères de sélection des patients varient selon les études, notamment en ce qui concerne l'âge, la PIO initiale, l'historique de chirurgie correctrice du glaucome ou des cataractes ainsi que l'essai préalable d'un traitement hypotenseur. De plus, lorsqu'une utilisation préalable d'un médicament hypotenseur était autorisée, une période de sevrage du traitement habituel avant l'étude n'était pas toujours exigée.
- Concernant le plan statistique, un modèle à effet aléatoire a été retenu. De plus, l'effet potentiel des sources d'hétérogénéité a été exploré. Des analyses de sensibilité ont été effectuées afin d'évaluer l'effet du retrait de certaines études.

Les principaux résultats suggèrent notamment qu'il n'existerait aucune différence significative entre les différents analogues de la prostaglandine, y compris le latanoprostène bunod, et que les analogues de la prostaglandine représenteraient des traitements plus efficaces que plusieurs bloquants bêta-adrénergiques. Toutefois, l'INESSS est d'avis que la méta-analyse comporte trop de limites pour adhérer à ses conclusions.

Données supplémentaires

Trois essais réalisés en contexte de vie réelle ont été analysés. Ils évaluent l'efficacité du latanoprostène bunod de manière non comparative (Okeke; données non publiées) ou la persistance thérapeutique entre les différents analogues de la prostaglandine (DeCory 2019). Certaines données ont été soumises sous

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

forme d'abrégé ou de présentation, ce qui limite l'appréciation de leur qualité méthodologique. En outre, plusieurs limites et lacunes méthodologiques intrinsèques au devis des études, telles que des devis observationnels ou le faible nombre de patients, ont été soulevées et restreignent l'interprétation des résultats ainsi que leur portée clinique. En conséquence, ces essais n'ont pas apporté d'informations supplémentaires concernant l'efficacité et l'innocuité comparatives des autres analogues de la prostaglandine.

Les données de pharmacovigilance soumises par le fabricant présentent notamment les effets indésirables postcommercialisation rapportés avec le latanoprostène bunod par les patients ou leurs professionnels de la santé. Il en ressort que les épisodes d'hyperémie sont peu fréquents. Ils sont généralement locaux, transitoires et légers. Ces données sont rassurantes. Toutefois, il demeure qu'il n'est pas possible avec ces données de pharmacovigilance de comparer l'innocuité du latanoprostène bunod à celle des autres analogues de la prostaglandine en contexte réel. Ainsi, l'innocuité différentielle ne peut pas être déterminée.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre de trois groupes de patients, soit *Vaincre la cécité Canada*, le *Conseil Canadien des aveugles* et l'*Institut national canadien pour les aveugles*. Les principaux éléments ressortant du sondage effectué auprès de personnes atteintes de glaucome par l'organisme *Vaincre la cécité Canada* sont les suivants :

- Le quart des 262 répondants rapportent qu'ils n'ont pas de perte de vision. Toutefois, la majorité des patients qualifient leur glaucome de « sévère » ou « très sévère ».
- Il y a environ 40 % des patients qui pensent à leur maladie au moins une fois par jour. De plus, le quart des patients ne sont plus capables de conduire, 15 % sont atteints de dépression et 11 % de trouble de mobilité.
- La moitié des répondants reçoivent des médicaments pour traiter le glaucome. Peu de répondants ont subi une chirurgie, qu'elle soit au laser (8 %) ou conventionnelle (5 %).
- En ce qui concerne leur niveau de confort par rapport aux options de traitement disponibles pour le glaucome, la majorité des répondants se sentent « très confortables » avec la prise de traitements pharmacologiques (gouttes ophtalmiques ou comprimés), alors que cela n'est pas le cas avec le recours à la chirurgie.
- Il y a environ les trois quarts des répondants qui modifieraient leur traitement actuel pour un autre, s'il était plus efficace.
- Les patients souhaitent des options thérapeutiques additionnelles afin, notamment, de retarder les interventions chirurgicales. Ils désirent également élargir l'arsenal thérapeutique en cas d'échec, d'intolérance ou d'allergie aux traitements actuels. Les patients font confiance à leur clinicien concernant le choix du traitement recommandé.

Perspective du clinicien

Dans le cadre de l'évaluation présente, l'INESSS a reçu des lettres de quatre cliniciens. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion de ceux-ci et des cliniciens qu'il a consultés.

Les cliniciens mentionnent que le traitement du glaucome à angle ouvert, qu'il soit associé ou non avec une hypertension oculaire, est chronique et a pour but d'abaisser la PIO afin de réduire le risque de perte progressive de la vision et de limiter les chirurgies. Parmi les différentes options de traitement disponibles

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 ralentir la perte de vision et protéger le nerf optique, les gouttes ophtalmiques médicamenteuses représentent le traitement à privilégier avant le recours à la lasérothérapie ou la chirurgie.

Parmi les différentes classes thérapeutiques de gouttes ophtalmiques disponibles, les analogues de la prostaglandine représentent le traitement de premier choix des cliniciens, et ce, notamment en raison de leur efficacité, de leur tolérabilité ainsi que de l'administration uniquotidienne. Bien que les différents analogues de la prostaglandine inscrits sur les listes aient été comparés à des bloquants bêta-adrénergiques et non entre eux dans les études cliniques, les cliniciens sont d'avis que leur efficacité intra-classe est comparable. Quant à leur profil d'innocuité, l'hyperémie, effet indésirable transitoire fréquemment observé et caractérisé comme léger, peut être observée avec cette classe de médicaments.

Selon les cliniciens consultés, il existe toujours un besoin de nouvelles options de traitement pour les patients qui ne tolèrent pas les molécules disponibles ou qui n'y répondent pas de façon satisfaisante. Bien qu'ils soient d'avis que l'identification de nouvelles molécules exerçant un effet hypotenseur par des mécanismes d'action différents est souhaitable, aucun bénéfice supplémentaire attribuable au métabolite donneur d'oxyde nitrique du latanoprostène bunod n'a été démontré par les études cliniques; selon la plupart d'eux, le latanoprostène bunod est considéré uniquement comme un analogue de la prostaglandine. Les cliniciens soulignent qu'en raison de la chronicité du traitement, de la tachyphylaxie peut se développer chez certains patients. Ainsi, des options supplémentaires au sein d'une même classe peuvent être parfois souhaitables, notamment en raison de l'expression différentielle des récepteurs de la prostaglandine chez certains patients (Germano 2016, MacIver 2019). Selon une comparaison naïve des études disponibles, les cliniciens sont d'avis que le latanoprostène bunod semble avoir une efficacité comparable aux autres analogues de la prostaglandine et un profil d'innocuité fidèle à celui observé avec les agents de la même classe. Cela est de plus corroboré par certaines sociétés savantes (EGS 2020). Cependant, pour combler le besoin de nouveaux traitements dans l'arsenal thérapeutique, les cliniciens soulignent les propriétés recherchées comparativement aux traitements disponibles, soit un traitement au mécanisme d'action complémentaire ou un traitement d'une même classe ayant un bénéfice concernant l'efficacité, l'innocuité ou la persistance ou l'adhérence des patients au traitement.

Finalement, certains cliniciens mentionnent avoir prescrit du latanoprostène bunod à quelques patients. Ils ont constaté qu'il est mieux toléré que les autres analogues de la prostaglandine et qu'il permet une diminution additionnelle de la PIO de 1 à 2 mmHg, en pratique.

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 du latanoprostène bunod n'est pas démontrée pour le traitement du glaucome à angle ouvert ou de l'hypertension oculaire.

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

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

Motifs de la position majoritaire

- L'INESSS a reconnu que l'efficacité du latanoprostène bunod est non inférieure à celle du timolol pour réduire la pression intraoculaire. Cependant, le timolol est considéré comme étant un comparateur peu pertinent. Puisque plusieurs analogues de la prostaglandine sont inscrits sur les listes et que la condition médicale visée par le traitement au latanoprostène bunod est fréquente, l'INESSS estime qu'une comparaison avec un agent pertinent est réalisable.
- Bien qu'il puisse être plausible que le latanoprostène bunod ait une efficacité similaire à celle du latanoprost, cela reste toujours à confirmer. La réévaluation des principaux essais cliniques effectués avec le latanoprostène bunod, de même que l'évaluation des nouvelles données ne permettent pas de conclure quant à son efficacité comparative au latanoprost ou à un autre analogue de la prostaglandine.
- D'après les données cliniques, la composante donneuse d'oxyde nitrique du latanoprostène bunod n'aurait pas d'effet additif sur son efficacité.
- Les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer si le profil d'innocuité du latanoprostène bunod est semblable à celui des autres analogues de la prostaglandine. Il en est de même pour l'adhésion thérapeutique.
- D'autres analogues de la prostaglandine figurent sur les listes des médicaments. L'ajout sur les listes du latanoprostène bunod ne comblerait aucun besoin de santé.

Motifs de la position minoritaire

- Bien que la portée clinique des résultats de deux essais de phase III soit limitée par le choix du timolol à titre de traitement comparateur, peu d'études de grande envergure comparent les analogues de la prostaglandine entre eux. Ceux inscrits sur les listes ont par ailleurs été comparés à ce même traitement.
- Il est considéré, notamment sur la base de l'effet de classe, que le latanoprostène bunod baisse la pression intra-oculaire de façon similaire à celle du latanoprost et des autres analogues de la prostaglandine.
- Le profil d'innocuité du latanoprostène bunod semble comparable à celui attendu des analogues de la prostaglandine. L'hyperémie, qui est l'effet indésirable principal, est locale, transitoire et d'intensité légère. D'ailleurs, dans les essais cliniques, peu d'abandons ont été observés dans les groupes de patients recevant le latanoprostène bunod.
- Son ajout représenterait une option supplémentaire dans l'arsenal thérapeutique, notamment pour certains patients présentant de la tachyphylaxie. Le glaucome à angle ouvert étant une maladie prévalente et chronique, la disponibilité de plusieurs choix de traitement est toujours souhaitable.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **DeCory H, Cavet M, Fain J, et coll.** Real-world persistence with latanoprostene bunod ophthalmic solution 0.024%: analysis of patient longitudinal data. 2019, Orlando. 3rd World Congress of Optometry. Abstract.
- **Germano RA, Susanna R, De Moraes CG, et coll.** Effect of switching from latanoprost to bimatoprost in primary open-angle glaucoma patients who experienced intraocular pressure elevation during treatment. J Glaucoma. 2016;25(4):e359-66.
- **Harasymowycz P, Royer C, Xianying Cui A, et coll.** Short-term efficacy of latanoprostene bunod for the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension: a systematic literature review and a network meta-analysis. Br J Ophthalmol 2021;0:1–8.

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

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Vyzulta[MC] – Glaucome à angle ouvert ou hypertension oculaire. Québec, Qc INESSS;2019: Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2019/Vyzulta_2019_07.pdf.
- **MacIver S, MacDonald D, Prokopich CL, et coll.** Screening, diagnosis, and management of open angle glaucoma. CJO 2019;79(1):5-71.
- **Medeiros FA, Martin KR, Peace J, et coll.** Comparison of latanoprostene bunod 0.024% and timolol maleate 0.5% in open-angle glaucoma or ocular hypertension: the LUNAR study. Am J Ophthalmol 2016;168:250-9.
- **Okeke CO, Burstein ES, Trubnik V, et coll.** Retrospective chart review on real-world use of latanoprostene unod 0.024% in treatment-naïve patients with open-angle glaucoma. Ophthalmol Ther 2020;9:1041–53.
- **Prum BE, Rosenberg LF, Gedde SJ, et coll.** Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern guidelines. Ophtalmology. 2016;123(1):41-111.
- **Santé Canada.** Sommaire des motifs de décision (2019/04/08). [En ligne. Page consultée le 24 mars 2021] https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-motif-decision-detailTwo.php?lang=fr&linkID=SBD00425.
- **Société canadienne d'ophtalmologie.** Guide factuel de pratique clinique de la Société canadienne d'ophtalmologie pour la gestion du glaucome chez l'adulte. Can J Ophthalmol 2009;44 Suppl 1:S55-S93.
- **Société canadienne de recherche sur le glaucome.** [En ligne. Page consultée le 23 mars 2021] https://www.glaucomaresearch.ca/faq-general/?lang=fr&lang=fr.
- **Weinreb RN, Liebmann JM, Martin KR, et coll**. Latanoprostene bunod 0.024% in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension: pooled phase 3 study findings. J Glaucoma 2018;27(1):7-15.
- **Weinreb RN, Scassellati Sforzolini B, Vittitow J, et coll.** Latanoprostene bunod 0.024% versus timolol maleate 0.5% in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension: the APOLLO study. Ophthalmology 2016;123(5):965-73.

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

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

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
B. & L.	Vyzulta	latanoprostène bunod	Sol. Oph.	0,024%	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
B.M.S.	Opdivo	nivolumab	Sol. Perf. I. V.	10 mg/ml (4 et 10 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établisssements Médicament d'exception Ajouter une indication reconnue
B.M.S.	Yervoy	ipilimumab	Sol. Perf. I.V.	5 mg/ml (10 et 40 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établisssements Médicament d'exception Ajouter une indication reconnue
GILEAD	Tecartus	brexucabtagène autoleucel	Susp. Perf. I.V.	≤ 200 000 000 cellules CAR-T	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établisssements Réalisation d'un suivi clinique Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
OTSUKA CAN	Veltassa	patiromer	Pd. Orale	16,8 g	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
OTSUKA CAN	Veltassa	patiromer	Pd. Orale	8,4 g	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
ROCHE	Evrysdi	risdiplam	Pd. Orale	60 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Réalisation d'un suivi clinique Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
BIOGEN	Spinraza	nusinersen	Sol. Inj. Intrath.	2.4 mg/ml (5 ml)	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établisssements Médicament d'exception

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
TAIHO	Inqovi	décitabine/cédazuridine	Co.	35 mg - 100 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
TEVA INNOV	Truxima	rituximab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (10 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue
TEVA INNOV	Truxima	rituximab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (50 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue

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