AVIS AU MINISTRE

DE

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

AVIS TRANSMIS AU MINISTRE EN JUIN 2022

Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
27 juin 2022

Québec

Avis transmis au ministre le 27 juin 2022

TABLE DES MATIÈRES

ABRILADA[MC] 4
HIDRADÉNITE SUPPURÉE *4*

ALBRIOZA[MC] 21
SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE *21*

AMGEVITA[MC] 32
HIDRADÉNITE SUPPURÉE *32*

BIATAIN[MC] ALGINATE AG 49
TRAITEMENT DES PLAIES *49*

BIATAIN[MC] SILICONE NON-BORDER 52
TRAITEMENT DES PLAIES *52*

HADLIMA[MC] ET HADLIMA[MC] PUSHTOUCH[MC] 55
HIDRADÉNITE SUPPURÉE *55*

HULIO[MC] 72
HIDRADÉNITE SUPPURÉE *72*

HYRIMOZ[MC] 89
HIDRADÉNITE SUPPURÉE *89*

KETOVIE[MC] 4:1 PLANT BASED PROTEIN 106
ÉPILEPSIE RÉFRACTAIRE *106*

LENVIMA[MC] 117
ADÉNOCARCINOME RÉNAL AVANCÉ OU MÉTASTATIQUE *117*

KEYTRUDA[MC] (PEMBROLIZUMAB) 136

INLYNTA[MC] (AXITINIB) 136

ONTRUZANT[MC] 139
CANCER DU SEIN AU STADE PRÉCOCE, CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE ET CANCER GASTRIQUE MÉTASTATIQUE *139*

POTELIGEO[MC] 144
LYMPHOME T CUTANÉ DE TYPE MYCOSIS FONGOÏDE ET SYNDROME DE SÉZARY *144*

QINLOCK[MC] 165
TUMEUR STROMALE GASTRO-INTESTINALE *165*

RIXIMYO[MC] 183
GRANULOMATOSE AVEC POLYANGÉITE ET POLYANGÉITE MICROSCOPIQUE GRAVES *183*

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 27 juin 2022

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

Dre Michèle de Guise, présidente-directrice générale, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

M. Nicolas Fernandez, membre patient/usager

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

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

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

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

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

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

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

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

Présidente

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

Vice-président

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement de santé

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dr 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 générale, chirurgie générale oncologique, dermatologie, gastroentérologie, hématologie, neurologie, oncologie médicale, pharmacie et radio-oncologie.

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

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

ABRILADA[MC]

Hidradénite suppurée

Avis transmis au ministre en juin 2022

Marque de commerce : Abrilada
Dénomination commune : Adalimumab
Fabricant : Pfizer
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue, stylo)
Teneur : 50 mg/ml (0,8 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 Abrilada[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

♦ pour le traitement des personnes atteintes d'hidradénite suppurée modérée à grave :

- qui ont au moins trois abcès ou nodules;
- qui présentent des lésions dans au moins deux régions anatomiques distinctes, dont l'une de stade Hurley II ou III;
- qui ont une réponse insuffisante à une antibiothérapie orale d'une durée d'au moins trois mois.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 6 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale 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).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Abrilada[MC] est un médicament biosimilaire de l'adalimumab, dont le produit de référence est Humira[MC]. L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui s'administre par voie sous-cutanée. Il se lie compétitivement au facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα), ce qui prévient la réponse inflammatoire. Abrilada[MC], tout comme son produit de référence Humira[MC], est notamment indiqué pour le traitement de « l'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive chez les adultes et chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans pesant 30 kg ou plus) qui n'ont pas répondu à un traitement classique, y compris un traitement par des antibiotiques à action générale ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 2e évaluation de l'adalimumab par l'INESSS pour cette indication. La 1re évaluation, en octobre 2016 (INESSS 2016), portait sur Humira[MC], le produit biologique de référence.

Dernièrement, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a mené diverses consultations dans le cadre de l'implantation d'une stratégie sur les médicaments biosimilaires et a transmis à l'INESSS les préoccupations émises par certains cliniciens, notamment au sujet du remboursement de l'adalimumab. Plus précisément, ces derniers demandent entre autres que l'adalimumab soit inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hidradénite suppurée. La présente évaluation des biosimilaires de l'adalimumab est réalisée à la demande du MSSS. À cet effet, l'INESSS a sollicité les fabricants des biosimilaires de l'adalimumab présentement commercialisés pour cette réévaluation.

Bref historique

Octobre 2016 Humira[MC]	Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicaments d'exception – Valeur thérapeutique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La prévalence de l'hidradénite suppurée serait de 0,1 à 2 %, selon les lignes directrices nord-américaines (Alikhan 2019). Il s'agit d'une maladie inflammatoire, récurrente et chronique qui se manifeste notamment par des nodules sous-cutanés. Ces nodules peuvent donner lieu à des lésions inflammatoires profondes et douloureuses, le plus souvent au niveau des aisselles, de l'aine et des régions anogénitales. Ces lésions entraînent la formation d'abcès, de furoncles, de cicatrices et de fistules qui peuvent produire un écoulement récurrent. Différents facteurs de risque sont associés à l'hidradénite suppurée, notamment le sexe féminin, le tabagisme, l'obésité et les antécédents familiaux.

Les lésions sont classifiées en 3 stades de gravité, selon la classification de Hurley. Le stade 1 est caractérisé par des abcès sans formation de fistules ni de cicatrices. Le stade 2 comporte des abcès récidivants avec formation de fistules et de cicatrices. Quant au stade 3, il s'agit d'une atteinte diffuse avec des fistules interconnectées et des abcès sur toute l'étendue de la zone atteinte. Des données américaines indiquent que lors du diagnostic, environ 60 % des patients présenteraient un stade Hurley I, 38 % un stade II et 2 % un stade III (Vazquez 2013).

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

Le traitement de l'hidradénite suppurée est empirique. Des agents topiques, entre autres, la clindamycine et des savons antiseptiques, peuvent être utilisés en 1re intention de traitement. En cas d'inefficacité, des antibiotiques par voie orale sont habituellement prescrits, notamment ceux de la classe des tétracyclines, pour une durée de 3 à 6 mois. De plus, certaines thérapies hormonales et des rétinoïdes oraux peuvent être envisagés. Des agents biologiques sont également considérés pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée ou grave, notamment en cas d'inefficacité d'un traitement antibiotique. L'adalimumab est actuellement le seul agent biologique homologué par Santé Canada pour cette indication. Il ne figure pas sur les listes des médicaments pour le traitement de cette maladie, néanmoins, certains patients peuvent y avoir accès par la mesure du patient d'exception. Toutes ces interventions peuvent être combinées à l'exérèse chirurgicale des lésions et à l'injection intra-lésionnelle de corticostéroïdes.

Besoin de santé

Les options médicamenteuses pour le traitement de l'hidradénite suppurée sont limitées. Le traitement peut être complexe et nécessiter une combinaison de traitements pharmacologiques et d'interventions chirurgicales. Il existe un besoin d'options thérapeutiques efficaces et bien tolérées, particulièrement pour les patients atteints d'une forme modérée à grave de la maladie qui ont eu une réponse insuffisante à une antibiothérapie orale.

Analyse des données

Les études cliniques décrites ci-dessous ont été effectuées avec le produit biologique de référence (Humira[MC]). En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires de l'INESSS, l'avis de conformité émis par Santé Canada confirme qu'Abrilada[MC] est similaire sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. Par conséquent, les résultats obtenus peuvent être extrapolés au biosimilaire.

<u>Évaluation antérieure</u>

À la 1re évaluation en 2016, l'évaluation de la valeur thérapeutique reposait sur les études PIONEER I et PIONEER II (Kimball 2016), soit 2 études de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et contre placebo, réalisées sur des adultes atteints d'hidradénite suppurée modérée à grave n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à une antibiothérapie par voie orale. Les patients de l'essai PIONEER I devaient avoir cessé l'antibiothérapie au moins 28 jours avant le début de l'étude, alors que ceux de l'essai PIONEER II pouvaient la poursuivre. Les patients ont d'abord été répartis pour recevoir le placebo ou l'adalimumab 160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2, puis 40 mg chaque semaine pour un total de 12 semaines. Par la suite, ils ont été répartis à nouveau comme suit, pour une durée de 24 semaines :

- Les patients qui ont reçu l'adalimumab ont été répartis pour recevoir le placebo, l'adalimumab 40 mg chaque semaine ou l'adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines.
- Les patients qui ont reçu le placebo dans PIONEER I sont transférés à l'adalimumab 40 mg chaque semaine, alors que ceux de PIONNER II ont poursuivi avec le placebo.

Après la 2e répartition, certains patients pouvaient à tout moment se retirer de l'étude, entrer dans la phase ouverte et recevoir l'adalimumab.

Les résultats de ces études indiquent que l'adalimumab est efficace pour diminuer les signes et symptômes de l'hidradénite suppurée modérée à grave et pour améliorer la qualité de vie des patients à 12 semaines. Cependant, il était difficile de tirer des conclusions sur l'efficacité de l'adalimumab jusqu'à 36 semaines, en raison du taux élevé d'abandons. Par conséquent, dans le contexte de cette 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).

chronique, des données à long terme ont été considérées comme nécessaires afin de déterminer si les effets de l'adalimumab se maintiennent dans le temps. En l'absence de ces données, la valeur thérapeutique de l'adalimumab n'a pas été reconnue en 2016 pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave.

Évaluation actuelle

Parmi les publications analysées, la publication de Zouboulis 2019, présentant des données à long terme des essais PIONEER I et II, ainsi que l'étude SOLACE (Gulliver 2021, Gulliver 2022) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Étude de prolongation des essais PIONEER I et II (Zouboulis)

Il s'agit d'une étude qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab jusqu'à 3 ans chez des patients atteints d'hidradénite suppurée qui ont effectué les essais PIONEER I et II. Les 88 patients inclus devaient avoir reçu de l'adalimumab 40 mg toutes les semaines durant les études PIONEER. Ils ont continué de recevoir l'adalimumab selon cette posologie durant l'étude de prolongation. Les principaux paramètres évalués incluent notamment la réponse sur l'échelle *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSCR) et l'incidence des poussées. La réponse HiSCR est définie par une réduction d'au moins 50 % du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires sans augmentation du nombre d'abcès et de fistules, par rapport à la valeur initiale. Les poussées sont définies par une augmentation d'au moins 25 % du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires avec une augmentation relative d'au moins 2, par rapport à la valeur initiale. Les principaux résultats portant sur la population incluse dans l'étude de prolongation sont les suivants :

- La proportion de patients ayant atteint une réponse à l'échelle HiSCR était de 52,3 % à la semaine 12, 62,5 % à la semaine 36 et 52,3 % à la semaine 168.
- L'incidence des poussées était de 11,4 % à la semaine 12, 5,7 % à la semaine 36, 18,2 % à la semaine 168.
- L'amélioration moyenne du score sur l'échelle de Sartorius modifiée, par rapport à la valeur initiale, était de 23,9 points à 12 semaines, 41,6 points à 36 semaines et 41,5 points à 168 semaines
- Le pourcentage d'amélioration sur l'échelle numérique *Patients' Global Assessment of Skin Pain* (PGASP), par rapport à la valeur initiale, était de 29,1 % à la semaine 12, 38,3 % à la semaine 36, et 25,6 % à la semaine 168.
- L'amélioration moyenne du score au *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), par rapport à la valeur initiale, était de 5,6 points à la semaine 12, 5,6 points à la semaine 36, et 6,5 points à la semaine 168.
- Le pourcentage de patients ayant atteint un score de 0 ou 1 au DLQI était de 6,8 % à la semaine 12, 5,7 % à la semaine 36, et 14,8 % à la semaine 168.

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

- Cette étude de prolongation est de qualité méthodologique acceptable et présente les limites inhérentes et attendues de son devis.
- La durée de l'étude est suffisamment longue et le nombre de patients inclus est acceptable.
- Les résultats portent sur les patients ayant reçu de l'adalimumab 40 mg toutes les semaines dès le début des études PIONEER, ce qui est pertinent, puisque cela permet d'évaluer l'effet à plus long terme de l'adalimumab lorsqu'utilisé selon la posologie approuvée par Santé Canada pour les adultes atteints d'hidradénite suppurée modérée à grave.

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

- Les données des populations des 2 études pivots PIONEER I et II ont été regroupées pour l'étude de prolongation, ce qui est acceptable.
- Les paramètres d'évaluation sont d'intérêts et correspondent globalement à ceux de la phase initiale des études PIONEER.
- Seule une analyse statistique descriptive est présente, ce qui est acceptable dans le contexte d'une étude de prolongation.
- Un taux élevé d'abandons, soit 58 %, a été rapporté dans cette étude de prolongation. Les experts sont d'avis que ce taux élevé pouvait être attendu en raison de la durée de l'étude, des diverses comorbidités et difficultés qui peuvent être associées à cette maladie.

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

- Les caractéristiques des patients sont relativement bien détaillées. Toutefois, il aurait été pertinent d'avoir de l'information concernant l'usage d'antibiotiques systémiques durant cette phase de prolongation, notamment le nombre de traitements reçus, la classe d'antibiotique utilisée ainsi que la durée de traitement.
- Les patients inclus étaient atteints d'hidradénite suppurée depuis en moyenne 10 ans, dont 48 % au stade II selon la classification de Hurley et 52 % au stade III. Le nombre moyen d'abcès et de nodules inflammatoires à l'inclusion était de 9.
- Globalement, la population incluse est représentative de celle qui recevrait l'adalimumab en pratique clinique au Québec.
- L'absence du groupe comparateur placebo, présent dans les études PIONEER, est acceptable dans le contexte de cette étude de prolongation à long terme. Toutefois, cela rend plus incertaine l'interprétation de l'ampleur des bénéfices de l'adalimumab.

Les résultats indiquent que l'effet obtenu à court terme avec l'adalimumab sur l'atteinte d'une réponse HiSCR se maintient à long terme jusqu'à 168 semaines. L'adalimumab a également un effet bénéfique à long terme sur l'incidence des poussées, les lésions, la réduction de la douleur et l'amélioration de la qualité de vie. Par ailleurs, les experts consultés mentionnent que ces résultats sont concordants avec ce qu'ils observent en pratique clinique.

En ce qui concerne l'innocuité, les principaux effets indésirables rapportés avec l'adalimumab pendant l'étude de prolongation sont notamment les infections des voies respiratoires supérieures (19 %), les maux de tête (19 %), les nasopharyngites (18 %), les arthralgies (14 %), l'influenza (15 %), les diarrhées (8 %) et les infections urinaires (10 %). Des effets indésirables sérieux ont été rapportés chez 14 % des patients et environ 15 % des patients ont abandonné le traitement pour cause d'effets indésirables. Le profil d'innocuité a été considéré comme acceptable et similaire à ce qui est observé pendant l'usage de l'adalimumab pour d'autres conditions médicales.

<u>Étude SOLACE (Gulliver 2021)</u>

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle multicentrique réalisée au Canada, d'une durée de 1 an. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité de l'adalimumab pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave dans un contexte de vie réelle. Pour être inclus, les patients devaient être âgés de 18 ans ou plus, avoir reçu un diagnostic d'hidradénite suppurée modérée à grave et avoir besoin d'un changement de leur thérapie en raison notamment d'une réponse inadéquate, d'une intolérance ou d'une mauvaise observance. De plus, ils ne devaient pas avoir reçu d'agents biologiques antérieurement ni être

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

atteints d'une autre maladie cutanée active. Le paramètre principal d'évaluation est la proportion de patients ayant obtenu une réponse sur l'échelle HiSCR, définie par une diminution d'au moins 50 % du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires sans augmentation du nombre d'abcès et de fistules à la semaine 24, par rapport à la valeur initiale. Les principaux résultats, sur la population en intention de traiter, sont les suivants :

- 68,9 % des patients ont atteint une réponse HiSCR à la semaine 24 (IC95 % = 60,6 à 77,2)
- 70,5 % des patients ont atteint une réponse HiSCR à la semaine 52 (IC95 % = 62,4 à 78,6).

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

- Cette étude observationnelle est de qualité méthodologique acceptable et présente les limites inhérentes et attendues de son devis.
- La durée de l'étude est suffisamment longue et le nombre de patients inclus est approprié.
- La posologie de l'adalimumab utilisée par les patients n'est pas précisée. Toutefois, il est présumé que les patients ont reçu l'adalimumab à la posologie recommandée au Canada pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave chez l'adulte, soit 1 dose de 40 mg toutes les semaines, précédée de la dose de charge recommandée. Le paramètre d'évaluation principal est d'intérêt et correspond à celui utilisé dans d'autres études cliniques portant sur cette maladie.
- 23 % des patients ont abandonné l'étude, ce qui est considéré comme représentatif de ce qui est observé en pratique clinique selon les experts consultés.

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

- Les caractéristiques des patients sont relativement bien détaillées. Toutefois, il aurait été pertinent d'avoir de l'information concernant l'usage antérieur ou actuel d'antibiotiques systémiques.
- Les patients étaient atteints d'hidradénite suppurée depuis en moyenne 15 ans, dont 69 % au stade II selon la classification de Hurley et 28 % au stade III. Pour ce qui est de la gravité de la maladie selon l'échelle *International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System* (IHS4), approximativement 25 % avaient une forme modérée et 70 % une forme grave. Le nombre moyen d'abcès et de nodules inflammatoires à l'inclusion était de 13,3.
- La population incluse est représentative de celle qui recevrait de l'adalimumab en pratique clinique au Québec.
- L'absence de comparateur est acceptable considérant le devis de l'étude et la condition médicale étudiée.

Les résultats indiquent qu'une proportion cliniquement significative de patients a atteint une réponse HiSCR à la semaine 24. Ces bénéfices se maintiennent jusqu'à 52 semaines. Par ailleurs, des données portant sur le décompte des lésions, soit des abcès, nodules inflammatoires et fistules drainantes, et le nombre total d'abcès et nodules inflammatoires indiquent une diminution numérique de celles-ci après 12 semaines. Cette diminution se maintient également au fil du temps jusqu'à la semaine 52. De plus, parmi les patients ayant obtenu une réponse HiSCR à 24 semaines, la proportion de ceux ayant une forme grave selon l'échelle IHS4 est de 54,1 % à l'inclusion, puis diminue à 7,9 % à la semaine 24 et 8,8 % à la semaine 52.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (chez 2 patients pour chacun) sont la douleur au site d'injection, la douleur aux extrémités, la dépression et le psoriasis. Les effets indésirables ont conduit à l'abandon du traitement par 3,2 % des patients. Le profil d'innocuité

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

a été considéré comme acceptable et similaire à ce qui est observé pendant l'usage de l'adalimumab pour le traitement d'autres conditions médicales.

Une analyse portant sur la qualité de vie et la productivité au travail (Gulliver 2022) a été effectuée dans le cadre de l'étude SOLACE. Les résultats obtenus sur plusieurs échelles évaluant divers aspects de la qualité de vie indiquent une amélioration statistiquement significative à 24 et à 52 semaines comparativement à celui à l'inclusion, et ce, sur toutes les échelles évaluées. De plus, les résultats selon le questionnaire *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire* (WPAI) indiquent notamment qu'il y aurait numériquement moins de perte de productivité et d'absentéisme au travail, bien qu'il n'y ait pas d'analyse statistique. Bien qu'il soit difficile de déterminer la signification clinique de tous ces résultats portant sur la qualité de vie et la productivité en raison du devis de l'étude, il en ressort tout de même qu'une amélioration est observable de façon globale sur les différentes échelles.

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

Perspective du clinicien
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de clinicien. Toutefois, à l'occasion de consultations passées sur d'autres projets en lien avec les agents biologiques et les biosimilaires, l'INESS avait reçu des commentaires de cliniciens indiquant que l'adalimumab devrait figurer sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hidradénite suppurée, en raison de l'efficacité de cet agent et du besoin de santé.

Par ailleurs, les éléments mentionnés ci-dessous dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés au cours des présents travaux.

Les cliniciens mentionnent que l'hidradénite suppurée atteint la qualité de vie des patients de façon importante. Cette maladie peut entraîner notamment une faible estime de soi, de la solitude et de la dépression. Le traitement de l'hidradénite peut donc avoir un effet significatif sur la maladie elle-même, mais aussi sur l'aspect psychologique qui y est associé.

Les cliniciens rapportent que la grande majorité des patients ont besoin d'une combinaison de traitements médicaux et chirurgicaux pour traiter leur hidradénite. L'aspect inflammatoire de la maladie doit être ciblé par les médicaments, notamment l'adalimumab. Ils précisent que les données des études PIONEER I et II montraient des bénéfices cliniques associés à l'utilisation de l'adalimumab pour le traitement de l'hidradénite suppurée. De plus, ils observent chez leurs patients l'efficacité de ce traitement et le maintien de l'effet dans le temps. Ils précisent qu'en pratique clinique, 80 à 90 % des adultes reçoivent 1 dose de 40 mg toutes les semaines, alors que la dose est augmentée à 80 mg toutes les semaines chez certains patients réfractaires, bien qu'il ne s'agisse pas d'une posologie homologuée par Santé Canada.

Par ailleurs, les cliniciens affirment que le contrôle de la maladie est particulièrement important chez les adolescents. Un traitement efficace, administré le plus tôt possible, pourrait permettre d'éviter les stades plus graves de la maladie qui ont un effet débilitant selon eux, y compris les dommages structurels. L'absence d'études cliniques sur les adolescents ne leur paraît pas problématique, puisque l'innocuité 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'adalimumab a déjà été démontrée dans cette population pour d'autres conditions médicales. Par ailleurs, leur expérience clinique de ce médicament montre qu'il est efficace et bien toléré chez les adolescents.

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 traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave est complexe. Malgré une combinaison de traitements pharmacologiques et chirurgicaux, certains patients n'obtiennent pas un bon contrôle de la maladie.
- Aucun agent biologique n'est inscrit sur les listes pour le traitement de cette maladie. Il existe un besoin de médicaments efficaces et bien tolérés, particulièrement pour les patients atteints d'une forme modérée à grave de la maladie qui ont eu une réponse insuffisante à une antibiothérapie orale.
- À court terme, l'adalimumab s'est avéré efficace pour diminuer les signes et symptômes de même que pour améliorer la qualité de vie des patients atteints d'hidradénite suppurée modérée à grave.
- Les résultats d'une étude de prolongation jusqu'à 3 ans des 2 études de phase III évaluées précédemment indiquent un maintien de l'effet de l'adalimumab à long terme sur les signes et symptômes de l'hidradénite suppurée modérée à grave, ainsi que sur la qualité de vie. Cependant, il s'agit d'une étude en devis ouvert sans groupe contrôle.
- Les résultats d'une étude observationnelle canadienne sans groupe contrôle suggèrent que l'adalimumab diminue les signes et symptômes de l'hidradénite suppurée modérée à grave jusqu'à 52 semaines. Il améliore également la qualité de vie et la productivité au travail.
- Selon les données analysées, le profil d'innocuité de l'adalimumab est acceptable et similaire à celui observé pendant son usage pour d'autres pathologies.
- Selon les cliniciens, l'adalimumab représente un traitement efficace à privilégier chez les patients atteints d'hidradénite suppurée modérée à grave. Ils observent les bénéfices cliniques chez leurs patients de même que le maintien à long terme de son effet, et ce, autant chez les adultes que chez les adolescents.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'adalimumab est reconnue pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave.

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que l'étude de prolongation des essais pivots évalués antérieurement indique un maintien au fil du temps des bénéfices cliniques observés à court terme avec l'adalimumab, notamment la diminution des signes et symptômes et l'amélioration de la qualité de vie.
- Une étude observationnelle canadienne montre également les bénéfices de l'usage de l'adalimumab sur les signes et symptômes de la maladie, la qualité de vie et la productivité au travail à 24 semaines de même que le maintien de l'effet jusqu'à 1 an.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 indésirables observés sont ceux attendus de l'adalimumab et aucun nouveau signal d'innocuité préoccupant n'a été détecté.
- Les options de traitements de l'hidradénite suppurée modérée à grave sont limitées. L'adalimumab représente une option de traitement qui pourrait répondre au besoin de certains patients atteints de cette maladie, particulièrement ceux qui ont eu une réponse insuffisante à un antibiotique oral administré sur une durée adéquate.

JUSTESSE DU PRIX

Les tableaux suivants présentent le prix de vente garanti de Abrilada[MC] et de ses comparateurs pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave chez l'adulte et l'adolescent.

Coûts d'acquisition de Abrilada[MC] et de ses comparateurs (Adulte)

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition annuel
Adalimumab Sol. Inj. S.C. Abrilada[MC], Pfizer	160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2, puis 40 mg toutes les semaines à partir de la semaine 4.	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg	Année 1 : 25 920 $ Années subséquentes : 24 506 $
COMPARATEURS			
Adalimumab Sol. Inj. S.C. Autres versions biosimilaires[c]	160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2, puis 40 mg toutes les semaines à partir de la semaine 4.	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg 235,64 $/seringue de 20 mg	Année 1 : 25 920 $ Années subséquentes : 24 506 $

Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée.

a Selon la posologie recommandée dans la monographie du produit.

b Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* d'avril 2022 ou selon le prix soumis par le fabricant. Il exclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge du grossiste.

c Les autres biosimilaires d'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments* sont : Amgevita[MC], Hadlima[MC] et Hadlima[MC] PushTouch[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC], Idacio[MC], Simlandi[MC], Yuflyma[MC].

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

Coûts d'acquisition de Abrilada[MC] et de ses comparateurs (Adolescent)

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition annuel
Adalimumab Sol. Inj. S.C. Abrilada[MC], Pfizer	80 mg à la semaine 0, puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1[c].	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg	Année 1 : 13 196 $ Années subséquentes : 12 253 $
COMPARATEURS			
Adalimumab, Sol. Inj S.C. Autres versions biosimilaires[c]	80 mg à la semaine 0, puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1.	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg 235,64 $/seringue de 20 mg	Année 1 : 13 196 $ Années subséquentes : 12 253 $

Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée.

a Selon la posologie recommandée dans la monographie du produit.

b Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* d'avril 2022 ou selon le prix soumis par le fabricant. Il exclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge du grossiste.

c Les autres biosimilaires d'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments* sont : Amgevita[MC], Hadlima[MC] et Hadlima[MC] PushTouch[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC], Idacio[MC], Simlandi[MC], Yuflyma[MC].

À titre informatif, depuis l'entrée en vigueur le 13 avril 2022 de la mesure de transition obligatoire vers les médicaments biosimilaires (RAMQ 2021, RAMQ 2022), Humira[MC] n'est plus remboursé pour les patients en cours de traitement, sauf pour de rares exceptions prévues au règlement. Pour l'adolescent, son coût d'acquisition annuel est respectivement de 19 999 et 18 570 $ pour l'année 1 et les années subséquentes. Pour l'adulte, il est respectivement de 39 283 et 37 140 $ pour l'année 1 et les années subséquentes.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer Abrilada[MC] à Humira[MC] et certains biosimilaires d'adalimumab (Amgevita[MC], Hadlima[MC], Hulio[MC], Hyromiz[MC] et Idacio[MC]), sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires, pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave chez les adolescents et les adultes. Le fabricant estime que le coût de 1 dose de 40 mg d'Abrilada[MC] est [redacted] à celui d'Humira[MC] de [redacted] $ et [redacted] à celui des autres biosimilaires.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, car il convient d'une efficacité et d'une innocuité non différentielles entre Abrilada[MC], Humira[MC] et les biosimilaires d'adalimumab. Il a toutefois apporté quelques modifications à l'analyse précitée. Bien que l'adalimumab ne soit pas inscrit sur la *Liste des médicaments* pour l'hidradénite suppurée modérée à grave, plusieurs patients le reçoivent actuellement par le biais du patient d'exception pour cette indication. Aussi l'INESSS retient-il tous les autres biosimilaires de l'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments*, de même formulation et teneur, comme comparateurs d'Abrilada[MC]. Il est à noter que, depuis le 13 avril 2022, le transfert des patients recevant les produits biologiques de référence vers les biosimilaires est obligatoire, sauf pour 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).

rares exceptions (RAMQ, 2021) et conséquemment, le médicament biologique d'origine (Humira[MC]) a été exclu des comparateurs.

Résultat de l'analyse de minimisation des coûts comparant Abrilada[MC] aux autres biosimilaires de l'adalimumab pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave chez les adolescents et les adultes (INESSS)

Médicament	**Coût de traitement annuel[a]** (Année 1 et années subséquentes)	**ΔCoût annuel**
Abrilada[MC]		
Adolescents	14 002 et 13 011 $	s. o.
Adultes	27 403 et 25 901 $	
Autres biosimilaires d'adalimumab[b]		
Adolescents	14 002 et 13 011 $	0 $
Adultes	27 403 et 25 901 $	0 $

ΔCoût : Différence de coût; s. o. : Sans objet.

a Ce coût inclut le coût moyen des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les autres biosimilaires d'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments* sont : Amgevita[MC], Hadlima[MC] et Hadlima[MC] PushTouch[MC] , Hulio[MC], Hyrimoz[MC], Idacio[MC], Simlandi[MC], Yuflyma[MC].

Il en ressort que le coût de traitement annuel par Abrilada[MC] est identique à celui de ses comparateurs. À titre informatif, il est inférieur d'environ 33 % à celui d'Humira[MC].

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement d'Abrilada[MC] pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave chez l'adulte et l'adolescent. Elle repose notamment sur des données de ventes de produits pharmaceutiques provenant de *Canadian Drugstore and Hospital* (CDH) d'IQVIA[MC] ainsi que sur différents postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	**Valeurs** (valeurs autres)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre estimé d'unités d'adalimumab de 40 mg pour le traitement de l'HS (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	s. o.
Nombre de patients admissibles au traitement par l'adalimumab pour l'HS (sur 3 ans) 12 à 17 ans ≥ 18 ans	[redacted]	[redacted] et [redacted] [redacted], [redacted] et [redacted]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché d'Abrilada[MC] (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	100, 100 et 100 % (98, 98 et 98 %)[b]
Provenance de ses parts de marché	Biosimilaires d'adalimumab	Biosimilaires d'adalimumab
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen annuel de traitement par l'adalimumab par patient 12 à 17 ans ≥ 18 ans	[redacted] $ [redacted] $	13 506 $ 26 652 $

HS : Hidradénite suppurée; s. o. : Sans objet.

a Ce nombre est calculé à partir des données de la RAMQ sur l'utilisation de l'adalimumab pour le traitement de l'HS par la mesure du patient d'exception en 2021.

b Les parts de marché sont celles de tous les biosimilaires inscrits sur la *Liste des médicaments*. Il est supposé que le marché serait réparti entre ces derniers de façon plus ou moins équitable.

Selon le fabricant, l'impact sur le budget de la RAMQ est [redacted] à la suite de l'ajout d'une indication reconnue à Abrilada[MC].

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, l'analyse du fabricant représente de façon acceptable l'impact budgétaire attendu, à la lumière des hypothèses formulées à l'égard de l'utilisation relative des comparateurs d'Abrilada[MC]. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées. Bien que l'approche soit adéquate, des données médico-administratives sont disponibles, ce qui permet d'estimer le nombre de patients et l'impact budgétaire plus précisément. L'utilisation de données de vie réelle a été préconisée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 Abrilada[MC] sur la *Liste des médicaments* pour le traitement de l'HS modérée à grave chez les adolescents et les adultes (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a,b]	4 267 747 $	4 348 330 $	4 430 443 $	13 046 520 $
Nombre de personnes	170	173	177	520
IMPACT NET[c]				
RAMQ[a,d]	0 $	0 $	0 $	0 $

HS : Hidradénite suppurée.

a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ. Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais de leur franchise et coassurance.

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

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

d Les coûts actuellement couverts par le régime général d'assurance médicaments sont considérés dans l'analyse principale.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, un impact nul est attendu sur le budget de la RAMQ à la suite de l'ajout d'une indication reconnue à Abrilada[MC] sur la *Liste des médicaments*, avec la prise en compte des coûts couverts par la RAMQ pour l'utilisation de l'adalimumab dans le cadre de la mesure du patient d'exception. Toutefois, en excluant cette mesure, des coûts de 13,0 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 520 patients (dont 6 adolescents) seraient traités au cours de ces années.

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

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

Valeur thérapeutique

- Le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave est complexe. Malgré une combinaison de traitements pharmacologiques et chirurgicaux, certains patients n'obtiennent pas un bon contrôle de la maladie. Aucun agent biologique n'est inscrit sur les listes pour le traitement de cette maladie. Il existe donc un besoin de médicaments qui préviendraient l'apparition de nouvelles lésions, diminueraient les lésions présentes et la douleur associée, réduiraient l'inflammation et amélioreraient la qualité de vie des patients.
- À court terme, l'adalimumab s'est avéré efficace pour diminuer les signes et symptômes de même que pour améliorer la qualité de vie des patients atteints d'hidradénite suppurée modérée à grave.
- Des données non comparatives à plus long terme, jusqu'à 3 ans, indiquent un maintien de l'effet de l'adalimumab sur les signes et symptômes de l'hidradénite suppurée modérée à grave ainsi que sur la qualité de vie.
- Les résultats d'une étude observationnelle canadienne sans groupe contrôle suggèrent que l'adalimumab diminue les signes et symptômes de l'hidradénite suppurée modérée à grave jusqu'à 52 semaines, et qu'il améliore la qualité de vie et la productivité au travail.
- Les données d'innocuité des études analysées indiquent un profil acceptable et similaire à celui observé pendant l'usage de l'adalimumab pour d'autres pathologies.

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

- Selon les cliniciens, l'adalimumab représente un traitement efficace à privilégier chez les patients atteints d'hidradénite suppurée modérée à grave. Ils observent les bénéfices cliniques chez leurs patients de même que le maintien à long terme de son effet, et ce, autant chez les adultes que les adolescents.

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

- Le prix de vente garanti d'une seringue ou d'un stylo de 40 mg d'Abrilada[MC] est de 471,27 $. Pour l'adolescent, son coût d'acquisition annuel est de 13 196 $ la première année et de 12 253 $ les années subséquentes. Pour l'adulte, il est de 25 920 et 24 506 $, respectivement, pour l'année 1 et les années subséquentes.
- Le prix d'Abrilada[MC] est identique à celui de ses comparateurs, à teneur égale.

Fardeau budgétaire

- Un impact nul est attendu sur le budget de la RAMQ, depuis l'avis de transition aux médicaments biosimilaires, advenant l'ajout d'une indication reconnue à Abrilada[MC] sur la *Liste des médicaments.*

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Abrilada[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave.

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

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que l'étude de prolongation des essais pivots évalués antérieurement indique un maintien au fil du temps des bénéfices cliniques observés à court terme avec l'adalimumab, notamment sur la diminution des signes et symptômes ainsi que sur l'amélioration de la qualité de vie.
- Une étude observationnelle canadienne montre également les bénéfices de l'usage de l'adalimumab sur les signes et symptômes de la maladie, la qualité de vie et la productivité au travail à 24 semaines de même que le maintien de l'effet jusqu'à 1 an.
- Les effets indésirables observés sont ceux attendus de l'adalimumab et aucun nouveau signal d'innocuité préoccupant n'a été détecté.
- Les options de traitements de l'hidradénite suppurée modérée à grave sont limitées. L'adalimumab représente une option de traitement qui pourrait répondre au besoin de certains patients atteints de cette maladie, particulièrement ceux qui ont eu une réponse insuffisante à un antibiotique oral administré sur une durée adéquate.
- Comparativement aux autres biosimilaires d'adalimumab, Abrilada[MC] a un prix identique.
- Un impact nul est attendu sur le budget de la RAMQ, depuis l'avis de transition aux médicaments biosimilaires, advenant l'ajout d'une indication reconnue à Abrilada[MC] sur la *Liste des médicaments.*

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement constituerait une décision responsable juste et équitable, si son utilisation était

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

encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Abrilada[MC] a fait l'objet d'une négociation confidentielle pour de multiples indications. Afin que les constats économiques ci-dessus demeurent les mêmes, tout rabais ou ristourne s'appliquant à ce produit doit être considéré.
- À titre informatif, d'autres biosimilaires d'adalimumab (Amgevita[MC], Hadlima[MC] et Hadlima[MC] PushTouch[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC]) font présentement l'objet d'une évaluation à l'INESSS pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave chez les adolescents et les adultes.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Alikhan A, Sayed C, Alavi A, et coll.** North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: a publication from United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: part II: topical, intralesional, and systematic medical management. J Am Acad Dermatol 2019;81(1):91-101.
- **Gulliver W, Alavi A, Wiseman MC, et coll.** Real-world effectiveness of adalimumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: the 1-year SOLACE study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2021;35(12):2431-9.
- **Gulliver W, Alavi A, Wiseman MC, et coll.** Real-world moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: decrease in disease burden with adalimumab. J Cutan Med Surg 2022. doi: 10.1177/12034754221088584.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Humira[MC] - Hidradénite suppurée. Québec. Qc :INESSS;2016. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2016/Humira_HS_2016_10.pdf
- **Kimball AB, Okun MM, Williams DA, et coll.** Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. N Engl J Med 2016;375(5):422-34.
- **Régie de l'assurance maladie.** Transition aux médicaments biosimilaires pour les patients utilisant des médicaments biologiques de référence. Québec. RAMQ 2021. Disponible à : https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2021/info109-21.pdf
- **Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, et coll.** Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. J Invest Dermatol 2013;133(1):97-103.
- **Zouboulis CC, Okun MM, Prens EP, et coll.** Long-term adalimumab efficacy in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa/acne inversa: 3-year results of a phase 3 open-label extension study. J Am Acad Dermatol. 2019;80(1):60–9.

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).

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires d'adalimumab évalués par l'INESSS (juin 2022)

	Produit de référence	**Médicaments biosimilaires**															
Marque de commerce	**Humira**MC	**Abrilada**MC		**Amgevita**MC		**Hadlima**MC **et Hadlima**MC **PushTouch**MC		**Hulio**MC		**Hyrimoz**MC		**Idacio**MC		**Simlandi**MC		**Yuflyma**MC	
Fabricant	AbbVie	Pfizer		Amgen		Organon		BGP		Sandoz		Fresenius		Jamp		Celltrion	
Teneur	50 mg/ml	50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		100 mg/ml		100 mg/ml	
Formats disponibles																	
Présentation	Seringue préremplie	Stylo (SureClickMC)	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Stylo (SureClickMC)	Seringue préremplie	Stylo (PushTouchMC)	Seringue préremplie	Stylo (YpsomateMC)	Seringue préremplie	Stylo (SensoreadyMC)	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Stylo
80 mg (0,8 ml)															✓			
40 mg (0,4 ml)															✓	✓	✓	✓
40 mg (0,8 ml)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie					✓				✓		✓							
Formulation[a]																	
	Avec citrate de sodium et acide citrique	Sans citrate		Sans citrate		Avec citrate de sodium et acide citrique		Sans citrate		Avec acide citrique		Avec citrate de sodium et acide citrique		Sans citrate		Sans citrate	
Indications de paiement évaluées																	
	APso, CU, MC, SA,PAR, PSO, HS*	AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO, HS		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO, HS		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO, HS		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO, HS		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO, HS		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	
Présence de latex ou d'un dérivé du latex[b]																	
	Non	Non		Oui (capuchon d'aiguille)		Non		Non		Non		Non		Non		Non	

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

Prix unitaire[c]																	
80 mg (0,8 ml)	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	942,54 $	s. o.	s. o.	s. o.
40 mg (0,4 ml)	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $
40 mg (0,8 ml)	714,24 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie	s. o.	s.o.	s. o.	235,64 $	s. o.	s. o.		235,64 $	s. o.	235,64 $	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.

AJIP : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire; APso : Arthrite psoriasique; CU : Colite ulcéreuse; MC : Maladie de Crohn; HS : Hidradénite suppurée; PAR : Polyarthrite rhumatoïde; PSO : Psoriasis en plaques; s. o. : Sans objet; SA : Spondylarthrite ankylosante.

a En lien avec douleur et inconfort à l'injection.

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

c Prix de vente garanti tiré de la mise à jour de la *Liste des médicaments* du 28 janvier 2022 ou prix soumis par le fabricant.

Bleu pâle : Médicaments présentement à l'étude.

*a été évalué en octobre 2016 et avait fait l'objet d'un 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).

ALBRIOZA[MC]

Sclérose latérale amyotrophique

Avis transmis au ministre en juin 2022

Marque de commerce : Albrioza
Dénomination commune : Phénylbutyrate de sodium/ursodoxicoltaurine
Fabricant : Amylyx
Forme : Poudre orale
Teneur : 3 g – 1 g

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Albrioza[MC] est une association de 2 médicaments soit le phénylbutyrate de sodium (PB) et l'ursodoxicoltaurine (TURSO). Il s'agit d'une poudre à diluer qui s'administre par voie orale ou via une sonde d'alimentation 2 fois par jour et agirait en diminuant la mort des cellules neuronales bien que son mécanisme d'action ne soit pas clairement élucidé. Ce médicament a reçu un avis de conformité conditionnel de Santé Canada, dans l'attente de résultats d'efficacité et d'innocuité d'études confirmatoires. À titre informatif, une étude de phase 3 d'une durée de 48 semaines comparant l'association PB/TURSO à un placebo pour le traitement de la SLA (NCT05021536) est en cours. Albrioza[MC] est indiqué pour « le traitement des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Au Canada, il y aurait environ 3 000 personnes atteintes de SLA et 2 nouveaux cas par 100 000 habitants sont diagnostiqués chaque année (Hodgkinson 2018). L'âge moyen d'apparition de la SLA est d'environ 60 ans et les hommes sont légèrement plus à risque de développer cette maladie que les femmes

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

(Hodgkinson 2018, Orphanet 2011). La majorité des cas sont sporadiques, mais une composante familiale est présente chez 5 à 10 % des cas (Orphanet 2011).

La SLA est une maladie dégénérative dont la présentation clinique est hétérogène. Son mécanisme physiopathologique n'est pas complètement élucidé et différents facteurs génétiques et moléculaires, de même que le stress oxydatif, pourraient être en cause. Cette maladie affecte les motoneurones du cortex, du tronc cérébral et de la moelle épinière. Les patients atteints développent progressivement une faiblesse des membres et des muscles responsables de la déglutition et de la respiration, avec atrophie, spasticité, perte de poids et, ultimement, une paralysie totale. La présentation la plus commune est une atteinte motrice (70 % des patients) et la forme bulbaire se produit chez environ 25 % des patients. De plus, un trouble cognitif se présente chez la moitié des cas (Shoesmith 2020). À mesure que la maladie évolue, les patients perdent leur autonomie. La majorité d'entre eux décède moins de 5 ans après le début des symptômes (survie médiane au Canada de 36,5 mois selon Hodgkinson 2018) et seuls 10 % des patients survivent plus de 10 ans (Shoesmith 2020, ALS Canada 2018). Les patients avec une présentation initiale bulbaire, c'est-à-dire une atteinte des muscles responsables de l'élocution, de la déglutition et de la respiration, ont une espérance de vie habituellement plus limitée. À cela s'ajoutent d'autres facteurs de mauvais pronostic tels un déclin de la fonctionnalité rapide, une perte de poids prononcée, la présence de démence frontotemporale, l'âge avancé et une faible capacité vitale forcée (Masrori 2020).

Le diagnostic repose notamment sur l'évaluation clinique par un neurologue, l'électromyogramme et l'exclusion d'autres maladies apparentées. Il peut y avoir un délai de plusieurs mois entre la faiblesse initiale et le diagnostic (ALS Canada 2018) et il est estimé être de 15 mois au Québec (Hodgkinson 2018). Il n'y a pas de biomarqueur établi (EMA 2016) bien que les chercheurs soient encouragés d'en inclure dans les études cliniques qui évaluent des traitements modificateurs de la maladie (van der Berg 2019).

Deux médicaments pour le traitement de la maladie sont inscrits sur les listes selon certaines conditions : le riluzole (Rilutek[MC] et versions génériques), un traitement oral qui ciblerait l'activité du glutamate, et l'édaravone (Radicava[MC]), un médicament qui s'administre par voie intraveineuse qui diminuerait le stress oxydatif. Des traitements symptomatiques sont également disponibles tels des anticholinergiques, des mucolytiques, des antagonistes des β récepteurs, des analgésiques, des antidépresseurs et des antispasmodiques. À cela s'ajoute une approche multidisciplinaire qui inclut notamment un support nutritionnel, respiratoire et psychosocial (Shoesmith 2020).

Besoin de santé

La SLA est une maladie neurodégénérative mortelle qui progresse rapidement et pour laquelle les options thérapeutiques se limitent au riluzole, un médicament qui a un effet modeste sur la survie des patients, et à l'édaravone qui permet de ralentir le déclin fonctionnel chez un sous-groupe de patients au stade initial de la maladie. Ainsi, des options thérapeutiques supplémentaires efficaces et bien tolérées qui maintiennent la fonctionnalité, améliorent la qualité de vie des patients ou de leurs proches, augmentent la survie ou ralentissent l'évolution de la maladie sont nécessaires afin de combler le grand besoin de santé. De plus, il n'y a pas de traitement curatif et, à cet égard, de futures avenues thérapeutiques sont souhaitées.

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

Analyse des données
Parmi les publications analysées, l'étude CENTAUR (Paganoni 2020) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une analyse des données à long terme (Paganoni 2021) de même que des résultats non publiés ont également été considérés.

Étude CENTAUR
Il s'agit d'un essai de phase 2 multicentrique, à répartition aléatoire et à double-insu qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association PB/TURSO à celles d'un placebo. Il a été réalisé sur 137 patients ayant eu un diagnostic définitif de SLA sporadique ou familiale selon les critères El-Escorial révisés (Brooks 2000). Pour être admis, les patients devaient être âgés de 18 à 80 ans, avoir une capacité vitale lente (CVL) supérieure à 60 % de la valeur prédite et des symptômes de la maladie apparus depuis 18 mois ou moins. Les patients ayant une trachéostomie, une cholécystectomie ou des troubles biliaires étaient exclus. L'utilisation de traitements concomitants dont le riluzole et l'édaravone étaient permis. La répartition aléatoire a été effectuée sans stratification. Les patients ont été répartis selon un ratio 2:1 pour recevoir par voie orale 2 fois par jour soit un sachet de l'association PB/TURSO 3 g – 1 g ou un placebo correspondant, durant 24 semaines.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation du taux de déclin (pente) du score total de l'échelle *ALS Functional Rating Scale Revised* (ALSFRS-R) après 24 semaines de traitement. Les paramètres secondaires clés sont le déclin de la force musculaire mesurée par l'appareil *Accurate Test of Limb Isometric Strength* (ATLIS), le déclin des taux plasmatiques de la sous-unité H du neurofilament axonal phosphorylé (pNF-H), le déclin de la CVL et la survie (composite de décès, trachéotomie et ventilation permanente assistée). Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1, ces paramètres ont été testés selon une approche hiérarchisée. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter (ITT) modifiée qui inclut tous les patients répartis aléatoirement ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant au moins une valeur du score ALSFRS-R obtenue après la répartition aléatoire, sont présentés au tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude CENTAUR (Paganoni 2020)

Paramètre d'évaluation	PB/TURSO (n = 87)	Placebo (n = 48)	Différence ou RRI (valeur p ou IC95 %)
Variation de la pente du score total ALSFRS-R (points)[a,b]	-1,24	-1,66	0,42 (p = 0,03)[c]
Déclin de la force musculaire isométrique (% de la valeur prédite normale)[a,d]	-3,03	-3,54	0,51 (p = 0,11)
Déclin des taux plasmatiques de pNF-H (pg/ml)[a]	3,58	-2,34	5,92[e]
Déclin de la capacité vitale lente (CVL) (% de la valeur prédite normale)[a]	-3,10	-4,03	0,93[e]
Décès ou équivalent[f] (% de patients)	2,8	4,4	0,63 (0,11 à 3,2)

ALSFRS-R : *ALS Functional Rating Scale Revised*; CVL : Capacité vitale lente; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; PB/TURSO : Association de phénylbutyrate de sodium 3 g et d'ursodoxicoltaurine 1 g; pNF-H : Sous-unité H du neurofilament axonal phosphorylé; RRI : Rapport de risques instantanés; SLA : sclérose latérale amyotrophique

a Moyenne des moindres carrés par mois après 24 semaines de traitement.

b L'échelle *ALS Functional Rating Scale Revised* (ALSFRS-R) consiste en 12 questions évaluant la motricité fine, la motricité globale, et les fonctions bulbaires et pulmonaires des patients atteints de SLA. Chaque élément est noté de 0 à 4, un score élevé représentant une plus grande capacité fonctionnelle. Le score total oscille de 0 à 48 points.

c Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,05.

d Mesuré à l'aide de l'appareil *Accurate Test of Limb Isometric Strength* (ATLIS) à au moins 2 reprises pour chaque groupe musculaire.

e La valeur p n'est pas rapportée, car la stratégie d'analyse statistique hiérarchique a échoué.

f Tient compte du temps avant mortalité de toute cause et inclut le recours à la ventilation permanente assistée (durant plus de 22 heures par jour pendant plus de 7 jours) et la trachéotomie.

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

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable, sans risque de biais élevé selon l'évaluation effectuée à l'aide de l'outil *Revised Cochrane risk-of-bias tool* (Sterne 2019) sauf pour une erreur dans la séquence de répartition aléatoire et la présence de données manquantes. Toutefois, selon une analyse de sensibilité effectuée *a posteriori* qui exclut les données des 25 patients concernés par l'erreur dans la séquence de répartition, celle-ci ne semble pas avoir affecté les résultats de l'analyse primaire.
- La répartition aléatoire n'a pas été stratifiée selon des facteurs pronostics pertinents (p. ex. signes bulbaires, délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic, prise de traitements concomitants) (EMA 2016). Toutefois, l'analyse primaire a été ajustée pour l'âge et la valeur initiale de la pente ALSFRS-R, ce qui est approprié. Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'effet de la prise de traitements concomitants. Le statut cognitif des patients n'est pas mentionné et il pourrait avoir un impact sur la fonctionnalité (van der Berg 2019).
- L'étude inclut un nombre suffisant de patients, vu le calcul de la taille d'échantillonnage effectué au préalable et en considérant qu'il s'agit d'une maladie rare et d'une étude de phase 2. Une étude confirmatoire de phase 3 nécessiterait un échantillon plus grand. De plus, il y a un taux d'attrition non négligeable (environ 20 à 25 %) bien que typique dans cette maladie (FDA 2017). Les experts consultés sont d'avis que le goût amer du médicament aurait pu contribuer à l'interruption du traitement par certains patients, bien que non évalué formellement.
- Le paramètre principal de l'étude est adéquat, car le ralentissement du déclin de la fonctionnalité est un aspect souhaité de la gestion de la maladie. Cependant, l'analyse tient compte d'une pente

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

du déclin et non de la variation absolue du score ALSFRS-R tel qu'évalué le plus fréquemment en pratique. L'échelle ALSFRS-R utilisée pour évaluer la capacité fonctionnelle des patients est validée et reconnue. Le modèle utilisé pour analyser le paramètre principal (modèle à mesures répétés à effet mixte avec valeur initiale partagée, ajusté pour l'âge et la valeur initiale de la pente ALSFRS-R) tient compte de variables pertinentes. De plus, des analyses de sensibilité pour tenir compte des données manquantes et des décès ont été effectuées. Toutefois, la FDA recommande depuis 2019 une analyse selon les rangs combinant la survie et la fonctionnalité afin de tenir compte de l'effet confondant des décès sur le paramètre principal (FDA 2019).

- Les paramètres secondaires évaluent également des éléments importants de la maladie, notamment le délai avant le décès, la trachéotomie ou la ventilation assistée permanente. Toutefois, en pratique, la force musculaire n'est pas évaluée selon la méthodologie ATLIS bien que la CVL soit utilisée pour mesurer la fonction respiratoire. Les biomarqueurs ne sont pas dosés en pratique. L'impact du traitement sur la qualité de vie des patients, qui sont des bénéfices recherchés en pratique, n'ont pas été évalués dans cette étude.
- Les caractéristiques des patients sont suffisamment détaillées et globalement bien balancées entre les groupes. Toutefois une proportion plus importante de patients est atteinte de la forme bulbaire dans le groupe recevant l'association PB/TURSO (30 % contre 21 %) et plus de patients reçoivent notamment de l'édaravone dans le groupe placebo (50 % contre 25 %). Ces différences auraient pu influencer les résultats, mais en faveur du groupe placebo.
- La durée de la phase à double insu de l'étude est acceptable pour juger de l'efficacité et de l'innocuité à court terme du traitement. Elle est toutefois insuffisante pour évaluer l'effet du traitement sur la fonctionnalité à long terme ou pour démontrer un bénéfice du traitement sur la survie des patients.

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

- La majorité des patients sont des hommes (69 %), ont environ 58 ans d'âge moyen, sont majoritairement caucasiens (95 %) et environ le quart est atteint de la forme bulbaire, ce qui reflète la population atteinte au Québec. De plus, ils ont des symptômes de la maladie depuis environ 13 mois, un score moyen initial à l'échelle ALSFRS-R de près de 36 points et un taux de progression avant le début de l'étude de 0,94 point par mois selon cette échelle. La majorité des patients recevaient un traitement concomitant (77 %) dont le riluzole (71 %), l'édaravone (34 %) ou les 2 (28 %) ce qui reflète également la pratique locale. Les patients ayant un diagnostic probable sont toutefois exclus, ce qui ne serait pas le cas en pratique clinique. Cependant, les cliniciens sont d'avis que ces derniers ne répondraient pas différemment au traitement que ceux ayant un diagnostic définitif. De surcroît, le déclin de la fonctionnalité observé de 1,66 point par mois sur l'échelle ALSFRS-R dans le groupe recevant le placebo suggère une cohorte de patients progressant plus rapidement que la moyenne qui est d'environ 1 point par mois (Castrillo-Viguera 2010). Il est possible, selon un des cliniciens consultés, qu'une étude de plus longue durée soit nécessaire afin d'évaluer l'effet du traitement sur des patients progressant moins rapidement.

Les résultats démontrent que, comparativement à un placebo, un traitement par l'association PB/TURSO durant 24 semaines ralentit la détérioration fonctionnelle d'environ 25 % tel que mesuré par l'échelle ALSFRS-R. Bien qu'aucune différence minimale cliniquement significative formelle n'a pu être répertoriée, une variation d'au moins 20 à 25 % de la pente du score ALSFRS-R dans le temps est considérée comme cliniquement importante dans la littérature scientifique (Castrillo-Viguera 2010). De plus, selon les experts

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

consultés, la variation absolue observée de 2,32 points en faveur de l'association PB/TURSO comparativement au placebo (-6,86 contre -9,18 points, respectivement) est considérée comme cliniquement pertinente en pratique, bien que modeste, puisque chaque différence d'un point sur l'échelle ALSFRS-R reflète un changement de l'état fonctionnel du patient. Cette différence correspond à peu près également à celle observée dans l'étude pivot ayant évalué l'efficacité de l'édaravone (Writing Group 2017). Il importe de mentionner qu'en raison d'un taux d'attrition non négligeable, l'analyse primaire à 24 semaines sur la population ITT modifiée comporte des données manquantes qui n'ont pas été imputées (considérées comme *missing at random*) ce qui limite la certitude du résultat obtenu. De plus, il est difficile de quantifier l'ampleur du bénéfice pouvant être attribué à l'association PB/TURSO, car les trois-quarts des patients recevaient un traitement concomitant. Cette approche d'ajout du traitement aux traitements usuels est toutefois appropriée dans un contexte de maladie rapidement évolutive et mortelle comme la SLA. De plus, les résultats des analyses corrigeant pour la prise de traitements concomitants abondent dans le même sens que le résultat principal. Il importe de mentionner que bien que le riluzole devait être à dose stable avant le début de l'étude, l'ajout d'édaravone après le début de l'étude était permis ce qui rend difficile l'interprétation des données de ce sous-groupe de patients. Parmi les domaines de l'échelle ALSFRS-R, le bénéfice le plus important a été observé à la motricité fine selon une analyse exploratoire.

Les résultats sur les paramètres d'évaluation secondaires ne démontrent pas de différence statistiquement significative en faveur de l'association PB/TURSO puisque la séquence hiérarchisée de l'analyse a échoué au premier niveau. Toutefois, les différences notées pour la force musculaire et la fonction pulmonaire appuient numériquement le résultat principal bien que leur signification clinique ne soit pas déterminée. En ce qui concerne le biomarqueur pNF-H, les résultats n'abondent pas dans le sens de ceux du paramètre principal. Pour la survie, un gain en faveur de l'association PB/TURSO n'a pu être démontré.

Quant à l'innocuité, il y a une proportion similaire de patients (environ 97 %) ayant rapporté au moins un effet indésirable dans chaque groupe. Parmi les plus fréquents dans le groupe ayant reçu l'association PB/TURSO par rapport au groupe placebo, il y a notamment les troubles gastrointestinaux (67 % contre 60 %) telles la diarrhée (21 % contre 17 %), la nausée (18 % contre 13 %) et l'hypersécrétion salivaire (11 % contre 2 %); les étourdissements (10 % contre 4 %) et la dyspnée (10 % contre 8 %). Le pourcentage d'effets sérieux est moins élevé dans le groupe ayant reçu l'association PB/TURSO que celui du placebo (12 % contre 17 %). Toutefois, il y a plus de patients qui ont interrompu l'association PB/TURSO que le placebo (19 % contre 8 %) notamment en raison de la diarrhée (6 % contre 0 %). Finalement, il y a eu 7 décès dont 5 dans le groupe recevant l'association PB/TURSO. Parmi ces décès, 5 étaient causés par une insuffisance respiratoire dont 3 dans le groupe recevant l'association PB/TURSO. Il y a eu un décès en raison de diverticulite et un autre causé par un hématome sous-dural. Il importe de mentionner que le profil d'innocuité aurait pu être influencé par la prise de traitements concomitants. Somme toute, l'innocuité de l'association PB/TURSO semble acceptable lorsqu'elle est administrée à court terme. La nausée pourrait être problématique, entre autres, chez les patients ayant une présentation bulbaire selon un des experts consultés.

Phase de prolongation

Les patients ayant terminé la période à double insu de 6 mois ont pu poursuivre un traitement en mode ouvert par l'association PB/TURSO pendant une durée maximale de 132 semaines. L'analyse

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

intermédiaire des données, obtenues après une durée médiane de traitement de 1,9 ou 8,8 mois (Paganoni 2021), selon le traitement reçu dans la phase initiale de l'étude, et les résultats complets non publiés, ont été fournis par le fabricant. Au total, 90 personnes ont participé à cette phase de prolongation. En plus des éléments soulevés précédemment quant à la validité de l'étude, ceux qui suivent s'ajoutent :

- Le devis ouvert et l'absence de groupe en parallèle limitent l'interprétation des résultats obtenus.
- Un taux d'attrition non négligeable ajoute une incertitude aux résultats présentés.
- L'étude n'a pas la puissance requise pour évaluer la survie. De plus, celle-ci est un paramètre composé ce qui rend l'interprétation des résultats difficile.

Ainsi, la portée clinique des résultats d'efficacité de cette phase est grandement limitée. En ce qui concerne les données d'innocuité à long terme, le profil est acceptable et semblable à celui préalablement décrit.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation de l'association PB/TURSO, l'INESSS a reçu 4 communications de patients et une de la Société de la sclérose latérale amyotrophique du Québec (SLA Québec).

SLA Québec rapporte les résultats du sondage de SLA Canada mené en 2021 auprès de plus de 600 personnes atteintes de SLA et de leurs proches aidants dont environ une centaine de québécois. Les principaux constats relevés sont les suivants :

- La plupart des répondants sont âgés de plus de 55 ans et parmi les patients, la majorité a reçu le diagnostic de SLA dans les 2 dernières années.
- Les patients atteints de SLA rapportent plusieurs symptômes qui apparaissent progressivement notamment des troubles respiratoires, de l'étouffement, de la perte de poids, des troubles de langage, de la fatigue et une mobilité réduite. Afin de pallier ces problèmes qui limitent les activités de la vie quotidienne, les patients ont généralement recours à plusieurs appareils (p. ex. lit d'hôpital, ventilation non invasive, tube d'alimentation, fauteuil roulant). Les patients rapportent être grandement affectés par une autonomie et une vie sociale limitées ainsi que par la perte d'emploi.
- Les répondants mentionnent ressentir de la « détresse psychologique » en raison d'une « vie totalement transformée » et déplorent le peu de soutien offert. La qualité de vie des proches est également grandement diminuée. Ces derniers ressentent souvent un épuisement physique, de l'anxiété et des problèmes financiers non négligeables. La SLA est d'ailleurs qualifiée par les répondants comme une « succession de deuils ».
- Plusieurs patients sont incertains si les traitements modificateurs de la maladie présentement homologués au Canada permettent d'avoir un effet sur leur maladie de façon significative, mais la majorité rapporte qu'ils sont bien tolérés. Certains patients ont exprimé des difficultés liées à l'administration intraveineuse de l'édaravone. Les patients ont recours également à plusieurs médicaments pour contrôler la multitude de manifestations cliniques de la maladie et à des remèdes naturels et du cannabis. Certains patients participent à des essais cliniques évaluant des traitements autres que l'association PB/TURSO.
- Les répondants désirent de nouveaux traitements qui permettraient de maintenir leur fonctionnalité et autonomie, qui pourraient renverser les symptômes, retarder la progression et augmenteraient la survie.

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

- Parmi les patients sondés, 10 ont eu recours à l'association PB/TURSO. La majorité de ceux-ci ont reçu le traitement via un essai clinique, tandis qu'un nombre plus restreint y a eu accès par usage compassionnel du fabricant ou via le Programme d'accès spécial de Santé Canada. Comparativement aux autres traitements, certains patients ont l'impression que le médicament « ralentissait la progression de la maladie et préservait fort probablement leurs habiletés à parler et à respirer ». Les patients rapportent majoritairement peu d'effets indésirables, mais déplorent le goût.

Les patients ayant envoyé une communication à l'INESSS mentionnent notamment avoir beaucoup de difficulté à accomplir leurs activités de la vie quotidiennes et dépendent de leurs proches. Ils se sentent isolés, tristes et comme des « morts vivants ». La maladie a entraîné également un fardeau économique important pour eux et leurs proches. La plupart reçoivent le riluzole et l'édaravone, mais sont incapables d'en juger l'efficacité. L'administration de ce dernier est quand même qualifiée de « demandante ». Ils souhaitent des traitements efficaces permettant de limiter voire améliorer leur condition. Selon un patient « chaque médicament qui ralentit cette progression améliore donc la qualité de vie des personnes atteinte, augmente le temps qu'elle pourra continuer à travailler et à contribuer à la société ». Il ajoute également que toute préservation d'autonomie d'une personne atteinte de la SLA a des répercussions favorables pour la société en utilisant moins de ressources et « il ne faut jamais sous-estimer un ralentissement "mineur" de cette dégénérescence… ». Quant à l'association PB/TURSO, les patients demandent qu'elle soit offerte le plus rapidement possible dans l'espoir de pouvoir ralentir la progression de cette maladie hautement invalidante et mortelle. D'ailleurs un patient mentionne que « chaque petit prolongement dans le temps rapproche les gens atteints d'un traitement curatif ».

Perspective du clinicien

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

La SLA est une maladie grave au mauvais pronostic. Il y aurait environ 400 patients actuellement diagnostiqués au Québec, mais les cliniciens observent une diminution de la prévalence de la maladie depuis l'accès à l'aide médicale à mourir. En pratique, les patients sont traités dès suspicion ou diagnostic clinique d'un spécialiste en troubles neuromusculaires. Les cliniciens estiment que le diagnostic se pose généralement 9 à 12 mois après l'apparition des premiers symptômes. L'arsenal thérapeutique se limite à la prise en charge par une équipe multidisciplinaire, des médicaments pour soulager certains symptômes de la maladie ainsi que l'édaravone et le riluzole, qui pourrait ralentir la progression de la maladie et prolonger de 2 à 3 mois la survie des patients, respectivement. Ces traitements sont globalement bien tolérés. De nouveaux traitements sont nécessaires et malgré les recherches, aucun médicament autre que l'édaravone n'a démontré un bénéfice clinique depuis la commercialisation du riluzole, le premier médicament approuvé pour la SLA. Ainsi, il y a un besoin pour des traitements complémentaires avec des mécanismes d'action variés qui ralentissent la progression de la maladie de façon importante et augmentent l'espérance de vie. Des thérapies géniques ciblées sont également souhaitées. Les cliniciens consultés ont de l'expérience clinique avec l'association PB/TURSO. Selon eux, bien que les résultats démontrés dans l'essai CENTAUR soient modestes quant au ralentissement de la détérioration fonctionnelle, ils voudraient pouvoir offrir l'association PB/TURSO aux patients en ajout aux 2 autres traitements homologués. Le médicament est généralement bien toléré mis à part son goût amer.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 de ses travaux, l'INESSS a également consulté des commentaires recueillis par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) auprès du Réseau canadien de recherche sur la SLA (Canadian ALS Research Network ou CALS), composé de 10 membres de partout au Canada, incluant 5 neurologues québécois. Ces commentaires étaient similaires à ceux des cliniciens que l'INESSS a consultés.

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 :

- Il y a un besoin pour un traitement curatif avant tout pour cette maladie hautement invalidante et mortelle. En attendant ce dernier, il y a un besoin des traitements complémentaires qui ralentissent la progression de la maladie de façon importante et augmentent l'espérance de vie.
- Les données évaluées proviennent d'une seule étude de phase 2 d'une durée de seulement 6 mois et dont la prise de traitements concomitants n'a pas été stratifiée.
- Les données de cette étude suggèrent un bénéfice de l'association PB/TURSO sur le ralentissement du déclin de la fonctionnalité à court terme pour une population de patients ayant une maladie rapidement évolutive. Elles sont toutefois empreintes d'incertitude notamment en raison de la taille d'échantillon et des données manquantes. De plus, l'effet du traitement sur la survie n'a pu être démontré en raison du devis ouvert, de l'absence de groupe en parallèle et du taux d'attrition non négligeable, entre autres. D'autres études seront nécessaires pour démontrer la place de ce traitement et les efforts de recherche devraient être poursuivis.
- L'innocuité à court terme est somme toute acceptable.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ayant exercé leur droit de vote sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de l'association de phénylbutyrate de sodium (PB) et d'ursodoxicoltaurine (TURSO) n'est pas démontrée pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Lors de la délibération, les membres du comité ont insisté sur le grand besoin de santé non comblé et sur l'importance de disposer de traitements qui permettent soit une amélioration fonctionnelle, soit un ralentissement de la progression de cette maladie jusqu'à maintenant incurable.

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

Motifs de la position majoritaire

- Bien que le besoin de santé soit grand, les données actuelles ne permettent pas à la majorité des membres de conclure que l'association PB/TURSO puisse y pallier.
- Les membres sont d'avis que les résultats sont empreints d'incertitude. Ils justifient cette position par la provenance de résultats d'une seule étude disponible de phase 2, la quantité de données manquantes et l'absence de stratification selon la prise de traitements concomitants.
- Les paramètres secondaires clés évaluant des éléments importants de la maladie comme le délai avant le décès, la trachéotomie ou la ventilation assistée permanente n'ont pas atteint

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 seuil de signification statistique ce qui ajoute de l'incertitude sur l'ampleur de l'effet observé.

- Les membres déplorent que l'effet bénéfique du traitement sur la qualité de vie des patients n'ait pas été évalué.
- L'effet sur la survie n'est pas démontré, selon les membres, puisque les données proviennent d'une phase de prolongation de l'étude de phase 2 sans la puissance requise, avec un devis ouvert, à bras unique et avec un taux d'attrition important.
- Une étude de phase 3 est en cours. Elle adresse les limites relevées ci-haut et la date d'achèvement primaire prévue est dans moins de 2 ans. Les membres considèrent que cette étude confirmatoire est requise afin de démontrer l'efficacité à plus grande échelle de l'association PB/TURSO.

Motifs de la position minoritaire

- Pour certains membres, l'association PB/TURSO semble efficace pour ralentir la détérioration fonctionnelle de patients atteints de SLA en phase initiale. Ils s'appuient sur l'opinion exprimée par certains experts qui évoquent que l'effet, bien que modeste, est cliniquement significatif et comparable à celui conféré par l'édaravone.
- Bien que les données actuellement disponibles doivent être interprétées avec prudence vu les limites de l'étude et de sa phase de prolongation, certains sont plus enclins à en reconnaître les bénéfices. Bien que la donnée soit non statistiquement significative, la possibilité que l'association PB/TURSO puisse prolonger la survie des patients atteints de cette maladie dégénérative grave est un argument favorable pour eux.
- Deux seules options thérapeutiques sont actuellement inscrites sur les listes pour le traitement de cette maladie invalidante et mortelle. L'association PB/TURSO représente un choix supplémentaire qui pourrait combler une partie d'un grand besoin de santé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **ALS Canada.** A guide to ALS patient care for primary care physicians. Disponible à : https://als-quebec.ca/a-guide-to-als-patient-care-for-primary-care-physicians-als-society-of-canada/
- **Brooks BR, Miller RG, Swash M, et coll.** El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2000;1(5):293-9.
- **Castrillo-Viguera C, Grasso DL, Simpson E, et coll.** Clinical significance in the change of decline in ALSFRS-R. Amyotroph Lateral Scler 2010;11(1-2):178-80.
- **European Medicines Agency (EMA).** June 2016. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). EMA/CHMP/40105/2013. [En ligne. Page consultée le 18 février 2022]. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-amyotrophic-lateral-sclerosis_en.pdf
- **FDA**. August 2017. Drug Development for Amyotrophic Lateral Sclerosis Guidance for Industry. [En ligne. Page consultée le 18 février 2022]. Disponible à : https://www.als.org/sites/default/files/2020-07/Drug-Development-for-Amyotrophic-Lateral-Sclerosis-Guidance-for-Industry-August-2017.pdf
- **FDA**. September 2019. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry. [En ligne. Page consultée le 18 février 2022]. Disponible à : https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/amyotrophic-lateral-sclerosis-developing-drugs-treatment-guidance-industry
- **Hodgkinson VL, Lounsberry J, Mirian A, et coll.** Provincial differences in the diagnosis and care of amyotrophic lateral sclerosis. Can J Neurol Sci 2018;45:652-9.
- **Masrori P, Van Damme P.** Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. Eur J Neurol. 2020;27(10):1918-29.

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

- **Orphanet.** Mai 2011. Sclérose latérale amyotrophique. [En ligne. Page consultée le 18 février 2022]. Disponible à : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=803
- **Paganoni S, Hendrix S, Dickson SP, et coll**. Long-term survival of participants in the CENTAUR trial of sodium phenylbutyrate-taurursodiol in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve 2021;63(1):31-9.
- **Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, et coll.** Trial of sodium phenylbutyrate–taurursodiol for amyotrophic lateral sclerosis. NEJM 2020;383:919-30.
- **Shoesmith C, Abrahao A, Benstead T, et coll.** Canadian best practice recommendations for the management of amyotrophic lateral sclerosis. CMAJ 2020;192:E1453-68.
- **Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et coll.** RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019;366:l4898.
- **van den Berg LH, Sorenson E, Gronseth G, et coll.** Revised Airlie House consensus guidelines for design and implementation of ALS clinical trials. Neurology 2019;92:e1610-23.
- **Writing Group on behalf of the edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group.** Safety and efficacy of edaravone in well-defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2017;16(7):505–12.

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).

AMGEVITA[MC]

Hidradénite suppurée

Avis transmis au ministre en juin 2022

Marque de commerce : Amgevita
Dénomination commune : Adalimumab
Fabricant : Amgen
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue, stylo)
Teneur : 50 mg/ml (0,8 ml et 0,4 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Amgevita[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

♦ pour le traitement des personnes atteintes d'hidradénite suppurée modérée à grave :

- qui ont au moins trois abcès ou nodules;
- qui présentent des lésions dans au moins deux régions anatomiques distinctes, dont l'une de stade Hurley II ou III;
- qui ont une réponse insuffisante à une antibiothérapie orale d'une durée d'au moins trois mois.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 6 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale 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).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Amgevita[MC] est un médicament biosimilaire de l'adalimumab, dont le produit de référence est Humira[MC]. L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui s'administre par voie sous-cutanée. Il se lie compétitivement au facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα), ce qui prévient la réponse inflammatoire. Amgevita[MC], tout comme son produit de référence Humira[MC], est notamment indiqué pour le traitement de « l'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive chez les adultes et chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans pesant 30 kg ou plus) qui n'ont pas répondu à un traitement classique, y compris un traitement par des antibiotiques à action générale ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 2e évaluation de l'adalimumab par l'INESSS pour cette indication. La 1re évaluation, en octobre 2016 (INESSS 2016), portait sur Humira[MC], le produit biologique de référence.

Dernièrement, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a mené diverses consultations dans le cadre de l'implantation d'une stratégie sur les médicaments biosimilaires et a transmis à l'INESSS les préoccupations émises par certains cliniciens, notamment au sujet du remboursement de l'adalimumab. Plus précisément, ces derniers demandent entre autres que l'adalimumab soit inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hidradénite suppurée. La présente évaluation des biosimilaires de l'adalimumab est réalisée à la demande du MSSS. À cet effet, l'INESSS a sollicité les fabricants des biosimilaires de l'adalimumab présentement commercialisés pour cette réévaluation.

Bref historique

Octobre 2016 Humira[MC]	Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicaments d'exception – Valeur thérapeutique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La prévalence de l'hidradénite suppurée serait de 0,1 à 2 %, selon les lignes directrices nord-américaines (Alikhan 2019). Il s'agit d'une maladie inflammatoire, récurrente et chronique qui se manifeste notamment par des nodules sous-cutanés. Ces nodules peuvent donner lieu à des lésions inflammatoires profondes et douloureuses, le plus souvent au niveau des aisselles, de l'aine et des régions anogénitales. Ces lésions entraînent la formation d'abcès, de furoncles, de cicatrices et de fistules qui peuvent produire un écoulement récurrent. Différents facteurs de risque sont associés à l'hidradénite suppurée, notamment le sexe féminin, le tabagisme, l'obésité et les antécédents familiaux.

Les lésions sont classifiées en 3 stades de gravité, selon la classification de Hurley. Le stade 1 est caractérisé par des abcès sans formation de fistules ni de cicatrices. Le stade 2 comporte des abcès récidivants avec formation de fistules et de cicatrices. Quant au stade 3, il s'agit d'une atteinte diffuse avec des fistules interconnectées et des abcès sur toute l'étendue de la zone atteinte. Des données américaines indiquent que lors du diagnostic, environ 60 % des patients présenteraient un stade Hurley I, 38 % un stade II et 2 % un stade III (Vazquez 2013).

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

Le traitement de l'hidradénite suppurée est empirique. Des agents topiques, entre autres, la clindamycine et des savons antiseptiques, peuvent être utilisés en 1re intention de traitement. En cas d'inefficacité, des antibiotiques par voie orale sont habituellement prescrits, notamment ceux de la classe des tétracyclines, pour une durée de 3 à 6 mois. De plus, certaines thérapies hormonales et des rétinoïdes oraux peuvent être envisagés. Des agents biologiques sont également considérés pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée ou grave, notamment en cas d'inefficacité d'un traitement antibiotique. L'adalimumab est actuellement le seul agent biologique homologué par Santé Canada pour cette indication. Il ne figure pas sur les listes des médicaments pour le traitement de cette maladie, néanmoins, certains patients peuvent y avoir accès par la mesure du patient d'exception. Toutes ces interventions peuvent être combinées à l'exérèse chirurgicale des lésions et à l'injection intra-lésionnelle de corticostéroïdes.

Besoin de santé

Les options médicamenteuses pour le traitement de l'hidradénite suppurée sont limitées. Le traitement peut être complexe et nécessiter une combinaison de traitements pharmacologiques et d'interventions chirurgicales. Il existe un besoin d'options thérapeutiques efficaces et bien tolérées, particulièrement pour les patients atteints d'une forme modérée à grave de la maladie qui ont eu une réponse insuffisante à une antibiothérapie orale.

Analyse des données

Les études cliniques décrites ci-dessous ont été effectuées avec le produit biologique de référence (Humira[MC]). En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires de l'INESSS, l'avis de conformité émis par Santé Canada confirme qu'Amgevita[MC] est similaire sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. Par conséquent, les résultats obtenus peuvent être extrapolés au biosimilaire.

<u>Évaluation antérieure</u>

À la 1re évaluation en 2016, l'évaluation de la valeur thérapeutique reposait sur les études PIONEER I et PIONEER II (Kimball 2016), soit 2 études de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et contre placebo, réalisées sur des adultes atteints d'hidradénite suppurée modérée à grave n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à une antibiothérapie par voie orale. Les patients de l'essai PIONEER I devaient avoir cessé l'antibiothérapie au moins 28 jours avant le début de l'étude, alors que ceux de l'essai PIONEER II pouvaient la poursuivre. Les patients ont d'abord été répartis pour recevoir le placebo ou l'adalimumab 160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2, puis 40 mg chaque semaine pour un total de 12 semaines. Par la suite, ils ont été répartis à nouveau comme suit, pour une durée de 24 semaines :

- Les patients qui ont reçu l'adalimumab ont été répartis pour recevoir le placebo, l'adalimumab 40 mg chaque semaine ou l'adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines.
- Les patients qui ont reçu le placebo dans PIONEER I sont transférés à l'adalimumab 40 mg chaque semaine, alors que ceux de PIONNER II ont poursuivi avec le placebo.

Après la 2e répartition, certains patients pouvaient à tout moment se retirer de l'étude, entrer dans la phase ouverte et recevoir l'adalimumab.

Les résultats de ces études indiquent que l'adalimumab est efficace pour diminuer les signes et symptômes de l'hidradénite suppurée modérée à grave et pour améliorer la qualité de vie des patients à 12 semaines. Cependant, il était difficile de tirer des conclusions sur l'efficacité de l'adalimumab jusqu'à 36 semaines, en raison du taux élevé d'abandons. Par conséquent, dans le contexte de cette 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).

chronique, des données à long terme ont été considérées comme nécessaires afin de déterminer si les effets de l'adalimumab se maintiennent dans le temps. En l'absence de ces données, la valeur thérapeutique de l'adalimumab n'a pas été reconnue en 2016 pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave.

Évaluation actuelle

Parmi les publications analysées, la publication de Zouboulis 2019, présentant des données à long terme des essais PIONEER I et II, ainsi que l'étude SOLACE (Gulliver 2021, Gulliver 2022) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Étude de prolongation des essais PIONEER I et II (Zouboulis)

Il s'agit d'une étude qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab jusqu'à 3 ans chez des patients atteints d'hidradénite suppurée qui ont effectué les essais PIONEER I et II. Les 88 patients inclus devaient avoir reçu de l'adalimumab 40 mg toutes les semaines durant les études PIONEER. Ils ont continué de recevoir l'adalimumab selon cette posologie durant l'étude de prolongation. Les principaux paramètres évalués incluent notamment la réponse sur l'échelle *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSCR) et l'incidence des poussées. La réponse HiSCR est définie par une réduction d'au moins 50 % du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires sans augmentation du nombre d'abcès et de fistules, par rapport à la valeur initiale. Les poussées sont définies par une augmentation d'au moins 25 % du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires avec une augmentation relative d'au moins 2, par rapport à la valeur initiale. Les principaux résultats portant sur la population incluse dans l'étude de prolongation sont les suivants :

- La proportion de patients ayant atteint une réponse à l'échelle HiSCR était de 52,3 % à la semaine 12, 62,5 % à la semaine 36 et 52,3 % à la semaine 168.
- L'incidence des poussées était de 11,4 % à la semaine 12, 5,7 % à la semaine 36, 18,2 % à la semaine 168.
- L'amélioration moyenne du score sur l'échelle de Sartorius modifiée, par rapport à la valeur initiale, était de 23,9 points à 12 semaines, 41,6 points à 36 semaines et 41,5 points à 168 semaines
- Le pourcentage d'amélioration sur l'échelle numérique *Patients' Global Assessment of Skin Pain* (PGASP), par rapport à la valeur initiale, était de 29,1 % à la semaine 12, 38,3 % à la semaine 36, et 25,6 % à la semaine 168.
- L'amélioration moyenne du score au *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), par rapport à la valeur initiale, était de 5,6 points à la semaine 12, 5,6 points à la semaine 36, et 6,5 points à la semaine 168.
- Le pourcentage de patients ayant atteint un score de 0 ou 1 au DLQI était de 6,8 % à la semaine 12, 5,7 % à la semaine 36, et 14,8 % à la semaine 168.

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

- Cette étude de prolongation est de qualité méthodologique acceptable et présente les limites inhérentes et attendues de son devis.
- La durée de l'étude est suffisamment longue et le nombre de patients inclus est acceptable.
- Les résultats portent sur les patients ayant reçu de l'adalimumab 40 mg toutes les semaines dès le début des études PIONEER, ce qui est pertinent, puisque cela permet d'évaluer l'effet à plus long terme de l'adalimumab lorsqu'utilisé selon la posologie approuvée par Santé Canada pour les adultes atteints d'hidradénite suppurée modérée à grave.

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

- Les données des populations des 2 études pivots PIONEER I et II ont été regroupées pour l'étude de prolongation, ce qui est acceptable.
- Les paramètres d'évaluation sont d'intérêts et correspondent globalement à ceux de la phase initiale des études PIONEER.
- Seule une analyse statistique descriptive est présente, ce qui est acceptable dans le contexte d'une étude de prolongation.
- Un taux élevé d'abandons, soit 58 %, a été rapporté dans cette étude de prolongation. Les experts sont d'avis que ce taux élevé pouvait être attendu en raison de la durée de l'étude, des diverses comorbidités et difficultés qui peuvent être associées à cette maladie.

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

- Les caractéristiques des patients sont relativement bien détaillées. Toutefois, il aurait été pertinent d'avoir de l'information concernant l'usage d'antibiotiques systémiques durant cette phase de prolongation, notamment le nombre de traitements reçus, la classe d'antibiotique utilisée ainsi que la durée de traitement.
- Les patients inclus étaient atteints d'hidradénite suppurée depuis en moyenne 10 ans, dont 48 % au stade II selon la classification de Hurley et 52 % au stade III. Le nombre moyen d'abcès et de nodules inflammatoires à l'inclusion était de 9.
- Globalement, la population incluse est représentative de celle qui recevrait l'adalimumab en pratique clinique au Québec.
- L'absence du groupe comparateur placebo, présent dans les études PIONEER, est acceptable dans le contexte de cette étude de prolongation à long terme. Toutefois, cela rend plus incertaine l'interprétation de l'ampleur des bénéfices de l'adalimumab.

Les résultats indiquent que l'effet obtenu à court terme avec l'adalimumab sur l'atteinte d'une réponse HiSCR se maintient à long terme jusqu'à 168 semaines. L'adalimumab a également un effet bénéfique à long terme sur l'incidence des poussées, les lésions, la réduction de la douleur et l'amélioration de la qualité de vie. Par ailleurs, les experts consultés mentionnent que ces résultats sont concordants avec ce qu'ils observent en pratique clinique.

En ce qui concerne l'innocuité, les principaux effets indésirables rapportés avec l'adalimumab pendant l'étude de prolongation sont notamment les infections des voies respiratoires supérieures (19 %), les maux de tête (19 %), les nasopharyngites (18 %), les arthralgies (14 %), l'influenza (15 %), les diarrhées (8 %) et les infections urinaires (10 %). Des effets indésirables sérieux ont été rapportés chez 14 % des patients et environ 15 % des patients ont abandonné le traitement pour cause d'effets indésirables. Le profil d'innocuité a été considéré comme acceptable et similaire à ce qui est observé pendant l'usage de l'adalimumab pour d'autres conditions médicales.

<u>Étude SOLACE (Gulliver 2021)</u>

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle multicentrique réalisée au Canada, d'une durée de 1 an. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité de l'adalimumab pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave dans un contexte de vie réelle. Pour être inclus, les patients devaient être âgés de 18 ans ou plus, avoir reçu un diagnostic d'hidradénite suppurée modérée à grave et avoir besoin d'un changement de leur thérapie en raison notamment d'une réponse inadéquate, d'une intolérance ou d'une mauvaise observance. De plus, ils ne devaient pas avoir reçu d'agents biologiques antérieurement ni être

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

atteints d'une autre maladie cutanée active. Le paramètre principal d'évaluation est la proportion de patients ayant obtenu une réponse sur l'échelle HiSCR, définie par une diminution d'au moins 50 % du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires sans augmentation du nombre d'abcès et de fistules à la semaine 24, par rapport à la valeur initiale. Les principaux résultats, sur la population en intention de traiter, sont les suivants :

- 68,9 % des patients ont atteint une réponse HiSCR à la semaine 24 (IC95 % = 60,6 à 77,2)
- 70,5 % des patients ont atteint une réponse HiSCR à la semaine 52 (IC95 % = 62,4 à 78,6).

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

- Cette étude observationnelle est de qualité méthodologique acceptable et présente les limites inhérentes et attendues de son devis.
- La durée de l'étude est suffisamment longue et le nombre de patients inclus est approprié.
- La posologie de l'adalimumab utilisée par les patients n'est pas précisée. Toutefois, il est présumé que les patients ont reçu l'adalimumab à la posologie recommandée au Canada pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave chez l'adulte, soit 1 dose de 40 mg toutes les semaines, précédée de la dose de charge recommandée. Le paramètre d'évaluation principal est d'intérêt et correspond à celui utilisé dans d'autres études cliniques portant sur cette maladie.
- 23 % des patients ont abandonné l'étude, ce qui est considéré comme représentatif de ce qui est observé en pratique clinique selon les experts consultés.

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

- Les caractéristiques des patients sont relativement bien détaillées. Toutefois, il aurait été pertinent d'avoir de l'information concernant l'usage antérieur ou actuel d'antibiotiques systémiques.
- Les patients étaient atteints d'hidradénite suppurée depuis en moyenne 15 ans, dont 69 % au stade II selon la classification de Hurley et 28 % au stade III. Pour ce qui est de la gravité de la maladie selon l'échelle *International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System* (IHS4), approximativement 25 % avaient une forme modérée et 70 % une forme grave. Le nombre moyen d'abcès et de nodules inflammatoires à l'inclusion était de 13,3.
- La population incluse est représentative de celle qui recevrait de l'adalimumab en pratique clinique au Québec.
- L'absence de comparateur est acceptable considérant le devis de l'étude et la condition médicale étudiée.

Les résultats indiquent qu'une proportion cliniquement significative de patients a atteint une réponse HiSCR à la semaine 24. Ces bénéfices se maintiennent jusqu'à 52 semaines. Par ailleurs, des données portant sur le décompte des lésions, soit des abcès, nodules inflammatoires et fistules drainantes, et le nombre total d'abcès et nodules inflammatoires indiquent une diminution numérique de celles-ci après 12 semaines. Cette diminution se maintient également au fil du temps jusqu'à la semaine 52. De plus, parmi les patients ayant obtenu une réponse HiSCR à 24 semaines, la proportion de ceux ayant une forme grave selon l'échelle IHS4 est de 54,1 % à l'inclusion, puis diminue à 7,9 % à la semaine 24 et 8,8 % à la semaine 52.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (chez 2 patients pour chacun) sont la douleur au site d'injection, la douleur aux extrémités, la dépression et le psoriasis. Les effets indésirables ont conduit à l'abandon du traitement par 3,2 % des patients. Le profil d'innocuité

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

a été considéré comme acceptable et similaire à ce qui est observé pendant l'usage de l'adalimumab pour le traitement d'autres conditions médicales.

Une analyse portant sur la qualité de vie et la productivité au travail (Gulliver 2022) a été effectuée dans le cadre de l'étude SOLACE. Les résultats obtenus sur plusieurs échelles évaluant divers aspects de la qualité de vie indiquent une amélioration statistiquement significative à 24 et à 52 semaines comparativement à celui à l'inclusion, et ce, sur toutes les échelles évaluées. De plus, les résultats selon le questionnaire *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire* (WPAI) indiquent notamment qu'il y aurait numériquement moins de perte de productivité et d'absentéisme au travail, bien qu'il n'y ait pas d'analyse statistique. Bien qu'il soit difficile de déterminer la signification clinique de tous ces résultats portant sur la qualité de vie et la productivité en raison du devis de l'étude, il en ressort tout de même qu'une amélioration est observable de façon globale sur les différentes échelles.

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

Perspective du clinicien
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de clinicien. Toutefois, à l'occasion de consultations passées sur d'autres projets en lien avec les agents biologiques et les biosimilaires, l'INESS avait reçu des commentaires de cliniciens indiquant que l'adalimumab devrait figurer sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hidradénite suppurée, en raison de l'efficacité de cet agent et du besoin de santé.

Par ailleurs, les éléments mentionnés ci-dessous dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés au cours des présents travaux.

Les cliniciens mentionnent que l'hidradénite suppurée atteint la qualité de vie des patients de façon importante. Cette maladie peut entraîner notamment une faible estime de soi, de la solitude et de la dépression. Le traitement de l'hidradénite peut donc avoir un effet significatif sur la maladie elle-même, mais aussi sur l'aspect psychologique qui y est associé.

Les cliniciens rapportent que la grande majorité des patients ont besoin d'une combinaison de traitements médicaux et chirurgicaux pour traiter leur hidradénite. L'aspect inflammatoire de la maladie doit être ciblé par les médicaments, notamment l'adalimumab. Ils précisent que les données des études PIONEER I et II montraient des bénéfices cliniques associés à l'utilisation de l'adalimumab pour le traitement de l'hidradénite suppurée. De plus, ils observent chez leurs patients l'efficacité de ce traitement et le maintien de l'effet dans le temps. Ils précisent qu'en pratique clinique, 80 à 90 % des adultes reçoivent 1 dose de 40 mg toutes les semaines, alors que la dose est augmentée à 80 mg toutes les semaines chez certains patients réfractaires, bien qu'il ne s'agisse pas d'une posologie homologuée par Santé Canada.

Par ailleurs, les cliniciens affirment que le contrôle de la maladie est particulièrement important chez les adolescents. Un traitement efficace, administré le plus tôt possible, pourrait permettre d'éviter les stades plus graves de la maladie qui ont un effet débilitant selon eux, y compris les dommages structurels. L'absence d'études cliniques sur les adolescents ne leur paraît pas problématique, puisque l'innocuité 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'adalimumab a déjà été démontrée dans cette population pour d'autres conditions médicales. Par ailleurs, leur expérience clinique de ce médicament montre qu'il est efficace et bien toléré chez les adolescents.

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 traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave est complexe. Malgré une combinaison de traitements pharmacologiques et chirurgicaux, certains patients n'obtiennent pas un bon contrôle de la maladie.
- Aucun agent biologique n'est inscrit sur les listes pour le traitement de cette maladie. Il existe un besoin de médicaments efficaces et bien tolérés, particulièrement pour les patients atteints d'une forme modérée à grave de la maladie qui ont eu une réponse insuffisante à une antibiothérapie orale.
- À court terme, l'adalimumab s'est avéré efficace pour diminuer les signes et symptômes de même que pour améliorer la qualité de vie des patients atteints d'hidradénite suppurée modérée à grave.
- Les résultats d'une étude de prolongation jusqu'à 3 ans des 2 études de phase III évaluées précédemment indiquent un maintien de l'effet de l'adalimumab à long terme sur les signes et symptômes de l'hidradénite suppurée modérée à grave, ainsi que sur la qualité de vie. Cependant, il s'agit d'une étude en devis ouvert sans groupe contrôle.
- Les résultats d'une étude observationnelle canadienne sans groupe contrôle suggèrent que l'adalimumab diminue les signes et symptômes de l'hidradénite suppurée modérée à grave jusqu'à 52 semaines. Il améliore également la qualité de vie et la productivité au travail.
- Selon les données analysées, le profil d'innocuité de l'adalimumab est acceptable et similaire à celui observé pendant son usage pour d'autres pathologies.
- Selon les cliniciens, l'adalimumab représente un traitement efficace à privilégier chez les patients atteints d'hidradénite suppurée modérée à grave. Ils observent les bénéfices cliniques chez leurs patients de même que le maintien à long terme de son effet, et ce, autant chez les adultes que chez les adolescents.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'adalimumab est reconnue pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave.

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que l'étude de prolongation des essais pivots évalués antérieurement indique un maintien au fil du temps des bénéfices cliniques observés à court terme avec l'adalimumab, notamment la diminution des signes et symptômes et l'amélioration de la qualité de vie.
- Une étude observationnelle canadienne montre également les bénéfices de l'usage de l'adalimumab sur les signes et symptômes de la maladie, la qualité de vie et la productivité au travail à 24 semaines de même que le maintien de l'effet jusqu'à 1 an.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 indésirables observés sont ceux attendus de l'adalimumab et aucun nouveau signal d'innocuité préoccupant n'a été détecté.
- Les options de traitements de l'hidradénite suppurée modérée à grave sont limitées. L'adalimumab représente une option de traitement qui pourrait répondre au besoin de certains patients atteints de cette maladie, particulièrement ceux qui ont eu une réponse insuffisante à un antibiotique oral administré sur une durée adéquate.

JUSTESSE DU PRIX

Les tableaux suivants présentent le prix de vente garanti de Amgevita[MC] et de ses comparateurs pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave chez l'adulte et l'adolescent.

Coûts d'acquisition de Amgevita[MC] et de ses comparateurs (Adulte)

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition annuel
Adalimumab, Sol. Inj S.C. Amgevita[MC], Amgen	160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2, puis 40 mg toutes les semaines à partir de la semaine 4.	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg 235,64 $/seringue de 20 mg	Année 1 : 25 920 $ Années subséquentes : 24 506 $
COMPARATEURS			
Adalimumab Sol. Inj. S.C. Autres versions biosimilaires[c]	160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2, puis 40 mg toutes les semaines à partir de la semaine 4.	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg 235,64 $/seringue de 20 mg	Année 1 : 25 920 $ Années subséquentes : 24 506 $

Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée.

a Selon la posologie recommandée dans la monographie du produit.

b Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* d'avril 2022 ou selon le prix soumis par le fabricant. Il exclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge du grossiste.

c Les autres biosimilaires d'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments* sont : Abrilada[MC], Hadlima[MC] et Hadlima[MC] PushTouch[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC], Idacio[MC], Simlandi[MC], Yuflyma[MC].

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

Coûts d'acquisition de Amgevita[MC] et de ses comparateurs (Adolescent)

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition annuel
Adalimumab, Sol. Inj S.C. Amgevita[MC], Amgen	80 mg à la semaine 0, puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1[c].	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg 235,64 $/seringue de 20 mg	Année 1 : 13 196 $ Années subséquentes : 12 253 $
COMPARATEURS			
Adalimumab, Sol. Inj S.C. Autres versions biosimilaires[c]	80 mg à la semaine 0, puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1.	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg 235,64 $/seringue de 20 mg	Année 1 : 13 196 $ Années subséquentes : 12 253 $

Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée.

a Selon la posologie recommandée dans la monographie du produit.

b Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* d'avril 2022 ou selon le prix soumis par le fabricant. Il exclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge du grossiste.

c Les autres biosimilaires d'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments* sont : Abrilada[MC], Hadlima[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC], Idacio[MC], Simlandi[MC], Yuflyma[MC].

À titre informatif, depuis l'entrée en vigueur le 13 avril 2022 de la mesure de transition obligatoire vers les médicaments biosimilaires (RAMQ 2021, RAMQ 2022), Humira[MC] n'est plus remboursé pour les patients en cours de traitement, sauf pour de rares exceptions prévues au règlement. Pour l'adolescent, son coût d'acquisition annuel est respectivement de 19 999 et 18 570 $ pour l'année 1 et les années subséquentes. Pour l'adulte, il est respectivement de 39 283 et 37 140 $ pour l'année 1 et les années subséquentes.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer Amgevita[MC] à Humira[MC] et certains biosimilaires d'adalimumab (Hadlima[MC], Hulio[MC], Hyromiz[MC] et Idacio[MC]), sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires, pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave chez les adolescents et les adultes. Le fabricant estime que pour les adolescents, le coût de traitement annuel par Amgevita[MC] est [redacted] à celui d'Humira[MC] de [redacted] et [redacted] $, respectivement, pour l'année 1 et les années subséquentes. Pour les adultes, il est [redacted] de [redacted] et [redacted] $, respectivement, pour l'année 1 et les années subséquentes. Comparativement aux autres biosimilaires d'adalimumab, son coût annuel est [redacted] pour les 2 populations.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, car il convient d'une efficacité et d'une innocuité non différentielles entre Amgevita[MC], Humira[MC] et les biosimilaires d'adalimumab. Il a toutefois apporté quelques modifications à l'analyse précitée. Bien que l'adalimumab ne soit pas inscrit sur la *Liste des médicaments* pour l'hidradénite suppurée modérée à grave, plusieurs patients le reçoivent actuellement par la mesure du patient d'exception pour cette indication. Aussi l'INESSS retient-il tous les autres biosimilaires de l'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments*, de même formulation 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).

teneur, comme comparateurs d'Amgevita[MC]. Il est à noter que, depuis le 13 avril 2022, le transfert des patients recevant les produits biologiques de référence vers les biosimilaires est obligatoire, sauf pour de rares exceptions (RAMQ, 2021) et conséquemment, le médicament biologique d'origine (Humira[MC]) a été exclu des comparateurs.

Résultat de l'analyse de minimisation des coûts comparant Amgevita[MC] aux autres biosimilaires de l'adalimumab pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave chez les adolescents et les adultes (INESSS)

Médicament	**Coût de traitement annuel[a]** (Année 1 et années subséquentes)	**ΔCoût annuel**
Amgevita[MC]		
Adolescents	14 002 et 13 011 $	s. o.
Adultes	27 403 et 25 901 $	
Autres biosimilaires d'adalimumab[b]		
Adolescents	14 002 et 13 011 $	0 $
Adultes	27 403 et 25 901 $	0 $

ΔCoût : Différence de coût; s. o. : Sans objet.

a Ce coût inclut le coût moyen des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les autres biosimilaires d'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments* sont : Abrilada[MC], Hadlima[MC] et Hadlima[MC] PushTouch[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC], Idacio[MC], Simlandi[MC], Yuflyma[MC].

Il en ressort que le coût de traitement annuel par Amgevita[MC] est identique à celui de ses comparateurs. À titre informatif, il est inférieur d'environ 33 % à celui d'Humira[MC].

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement d'Amgevita[MC] pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave chez l'adulte et l'adolescent. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques ainsi que sur différents postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	**Valeurs** (valeurs autres)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients admissibles au traitement par l'adalimumab pour l'HS au Québec (sur 3 ans) 12 à 17 ans ≥ 18 ans	[redacted], [redacted] et [redacted] [redacted], [redacted] et [redacted]	[redacted], [redacted] et [redacted] [redacted], [redacted] et [redacted]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché d'Amgevita[MC] ou biosimilaires d'adalimumab inscrits sur *la Liste des médicaments* (sur 3 ans)[b]	[redacted], [redacted] et [redacted] %	100, 100 et 100 % (98, 98 et 98 %)
Provenance de ses parts de marché	Biosimilaires d'adalimumab	Biosimilaires d'adalimumab
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen annuel de traitement par l'adalimumab par patient Amgevita[MC] et autres biosimilaires 12 à 17 ans ≥ 18 ans	[redacted] $ [redacted] $	13 506 $ 26 652 $

HS : Hidradénite suppurée; s. o. : Sans objet.

a Ce nombre est calculé à partir des données de la RAMQ sur l'utilisation de l'adalimumab pour le traitement de l'HS par la mesure du patient d'exception en 2021.

b Les parts de marché sont celles de tous les biosimilaires inscrits sur la *Liste des médicaments*. Il est supposé que le marché serait réparti entre ces derniers de façon plus ou moins équitable.

Selon le fabricant, l'impact sur le budget de la RAMQ est [redacted] à la suite de l'ajout d'une indication reconnue à Amgevita[MC].

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, l'analyse du fabricant représente de façon acceptable l'impact budgétaire attendu, à la lumière des hypothèses formulées à l'égard de l'utilisation relative des comparateurs d'Amgevita[MC] et des parts de marché attendues. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées puisque celles-ci surestiment largement le nombre attendu de patients. Bien que l'approche soit adéquate, des données médico-administratives sont disponibles, ce qui permet d'estimer le nombre de patients et l'impact budgétaire plus précisément. L'utilisation de données de vie réelle a été préconisée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 Amgevita[MC] sur la *Liste des médicaments* pour le traitement de l'HS modérée à grave chez les adolescents et les adultes (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a,b]	4 267 747 $	4 348 330 $	4 430 443 $	13 046 520 $
Nombre de personnes	170	173	177	520
IMPACT NET[c]				
RAMQ[a,d]	0 $	0 $	0 $	0 $

HS : Hidradénite suppurée.

a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ. Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais de leur franchise et coassurance.

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

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

d Les coûts actuellement couverts par le régime général d'assurance médicaments sont considérés dans l'analyse principale.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, un impact nul est attendu sur le budget de la RAMQ à la suite de l'ajout d'une indication reconnue à Amgevita[MC] sur la *Liste des médicaments*, avec la prise en compte des coûts couverts par la RAMQ pour l'utilisation de l'adalimumab dans le cadre de la mesure du patient d'exception. Toutefois, en excluant cette mesure, des coûts de 13,0 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 520 patients (dont 6 adolescents) seraient traités au cours de ces années.

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

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

Valeur thérapeutique

- Le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave est complexe. Malgré une combinaison de traitements pharmacologiques et chirurgicaux, certains patients n'obtiennent pas un bon contrôle de la maladie. Aucun agent biologique n'est inscrit sur les listes pour le traitement de cette maladie. Il existe donc un besoin de médicaments qui préviendraient l'apparition de nouvelles lésions, diminueraient les lésions présentes et la douleur associée, réduiraient l'inflammation et amélioreraient la qualité de vie des patients.
- À court terme, l'adalimumab s'est avéré efficace pour diminuer les signes et symptômes de même que pour améliorer la qualité de vie des patients atteints d'hidradénite suppurée modérée à grave.
- Des données non comparatives à plus long terme, jusqu'à 3 ans, indiquent un maintien de l'effet de l'adalimumab sur les signes et symptômes de l'hidradénite suppurée modérée à grave ainsi que sur la qualité de vie.
- Les résultats d'une étude observationnelle canadienne sans groupe contrôle suggèrent que l'adalimumab diminue les signes et symptômes de l'hidradénite suppurée modérée à grave jusqu'à 52 semaines, et qu'il améliore la qualité de vie et la productivité au travail.
- Les données d'innocuité des études analysées indiquent un profil acceptable et similaire à celui observé pendant l'usage de l'adalimumab pour d'autres pathologies.

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

- Selon les cliniciens, l'adalimumab représente un traitement efficace à privilégier chez les patients atteints d'hidradénite suppurée modérée à grave. Ils observent les bénéfices cliniques chez leurs patients de même que le maintien à long terme de son effet, et ce, autant chez les adultes que les adolescents.

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

- Le prix de vente garanti d'une seringue ou d'un stylo de 40 mg d'Amgevita[MC] est de 471,27 $. Celui d'une seringue de 20 mg est de 235,64 $. Pour l'adolescent, son coût d'acquisition annuel est de 13 196 $ la première année et de 12 253 $ les années subséquentes. Pour l'adulte, il est de 25 920 et 24 506 $, respectivement, pour l'année 1 et les années subséquentes.
- Le prix d'Amgevita[MC] est identique à celui de ses comparateurs, à teneur égale.

Fardeau budgétaire

- Un impact nul est attendu sur le budget de la RAMQ, depuis l'avis de transition aux médicaments biosimilaires, advenant l'ajout d'une indication reconnue à Amgevita[MC] sur la *Liste des médicaments.*

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Amgevita[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave.

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

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que l'étude de prolongation des essais pivots évalués antérieurement indique un maintien au fil du temps des bénéfices cliniques observés à court terme avec l'adalimumab, notamment sur la diminution des signes et symptômes ainsi que sur l'amélioration de la qualité de vie.
- Une étude observationnelle canadienne montre également les bénéfices de l'usage de l'adalimumab sur les signes et symptômes de la maladie, la qualité de vie et la productivité au travail à 24 semaines de même que le maintien de l'effet jusqu'à 1 an.
- Les effets indésirables observés sont ceux attendus de l'adalimumab et aucun nouveau signal d'innocuité préoccupant n'a été détecté.
- Les options de traitements de l'hidradénite suppurée modérée à grave sont limitées. L'adalimumab représente une option de traitement qui pourrait répondre au besoin de certains patients atteints de cette maladie, particulièrement ceux qui ont eu une réponse insuffisante à un antibiotique oral administré sur une durée adéquate.
- Comparativement aux autres biosimilaires d'adalimumab, Amgevita[MC] a un prix identique.
- Un impact nul est attendu sur le budget de la RAMQ, depuis l'avis de transition aux médicaments biosimilaires, advenant l'ajout d'une indication reconnue à Amgevita[MC] sur la *Liste des médicaments.*

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement constituerait une décision responsable juste et équitable, si son utilisation était

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

encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Amgevita[MC] a fait l'objet d'une négociation confidentielle pour de multiples indications. Afin que les constats économiques ci-dessus demeurent les mêmes, tout rabais ou ristourne s'appliquant à ce produit doit être considéré.
- À titre informatif, d'autres biosimilaires d'adalimumab (Abrilada[MC], Hadlima[MC] et Hadlima[MC] PushTouch[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC]) font présentement l'objet d'une évaluation à l'INESSS pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave chez les adolescents et les adultes.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Alikhan A, Sayed C, Alavi A, et coll.** North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: a publication from United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: part II: topical, intralesional, and systematic medical management. J Am Acad Dermatol 2019;81(1):91-101.
- **Gulliver W, Alavi A, Wiseman MC, et coll.** Real-world effectiveness of adalimumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: the 1-year SOLACE study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2021;35(12):2431-9.
- **Gulliver W, Alavi A, Wiseman MC, et coll.** Real-world moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: decrease in disease burden with adalimumab. J Cutan Med Surg 2022. doi: 10.1177/12034754221088584.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Humira[MC] - Hidradénite suppurée. Québec. Qc :INESSS;2016. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2016/Humira_HS_2016_10.pdf
- **Kimball AB, Okun MM, Williams DA, et coll.** Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. N Engl J Med 2016;375(5):422-34.
- **Régie de l'assurance maladie.** Transition aux médicaments biosimilaires pour les patients utilisant des médicaments biologiques de référence. Québec. RAMQ 2021. Disponible à : https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2021/info109-21.pdf
- **Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, et coll.** Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. J Invest Dermatol 2013;133(1):97-103.
- **Zouboulis CC, Okun MM, Prens EP, et coll.** Long-term adalimumab efficacy in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa/acne inversa: 3-year results of a phase 3 open-label extension study. J Am Acad Dermatol. 2019;80(1):60–9.

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).

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires d'adalimumab évalués par l'INESSS (juin 2022)

	Produit de référence	**Médicaments biosimilaires**															
Marque de commerce	**Humira**MC	**Abrilada**MC		**Amgevita**MC		**Hadlima**MC **et Hadlima**MC **PushTouch**MC		**Hulio**MC		**Hyrimoz**MC		**Idacio**MC		**Simlandi**MC		**Yuflyma**MC	
Fabricant	AbbVie	Pfizer		Amgen		Organon		BGP		Sandoz		Fresenius		Jamp		Celltrion	
Teneur	50 mg/ml	50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		100 mg/ml		100 mg/ml	
Formats disponibles																	
Présentation	Seringue préremplie	Stylo (SureClickMC)	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Stylo (SureClickMC)	Seringue préremplie	Stylo (PushTouchMC)	Seringue préremplie	Stylo (YpsomateMC)	Seringue préremplie	Stylo (SensoreadyMC)	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Stylo
80 mg (0,8 ml)															✓			
40 mg (0,4 ml)															✓	✓	✓	✓
40 mg (0,8 ml)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie			✓		✓				✓		✓							
Formulation[a]																	
	Avec citrate de sodium et acide citrique	Sans citrate		Sans citrate		Avec citrate de sodium et acide citrique		Sans citrate		Avec acide citrique		Avec citrate de sodium et acide citrique		Sans citrate		Sans citrate	
Indications de paiement évaluées																	
	APso, CU, MC, SA,PAR, PSO, HS*	AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO, HS		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO, HS		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO, HS		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO, HS		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO, HS		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	
Présence de latex ou d'un dérivé du latex[b]																	
	Non	Non		Oui (capuchon d'aiguille)		Non		Non		Non		Non		Non		Non	

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

Prix unitaire[c]																	
80 mg (0,8 ml)	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	942,54 $	s. o.	s. o.	s. o.
40 mg (0,4 ml)	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $
40 mg (0,8 ml)	714,24 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie	s. o.	s. o	s. o.	235,64 $	s. o.	s. o.		235,64 $	s. o.	235,64 $	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.

AJIP : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire; APso : Arthrite psoriasique; CU : Colite ulcéreuse; MC : Maladie de Crohn; HS : Hidradénite suppurée; PAR : Polyarthrite rhumatoïde; PSO : Psoriasis en plaques; s. o. : Sans objet; SA : Spondylarthrite ankylosante.

a En lien avec douleur et inconfort à l'injection.

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

c Prix de vente garanti tiré de la mise à jour de la *Liste des médicaments* du 28 janvier 2022 ou prix soumis par le fabricant.

Bleu pâle : Médicaments présentement à l'étude.

*a été évalué en octobre 2016 et avait fait l'objet d'un 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).

BIATAIN[MC] ALGINATE AG

Traitement des plaies

Avis transmis au ministre en juin 2022

Marque de commerce : Biatain Alginate Ag
Dénomination commune : Pansement antimicrobien – argent
Fabricant : Coloplast
Forme : Pansement
Surfaces actives : Moins de 100 cm^2 et 201 à 500 cm^2

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 sur les listes des médicaments les pansements suivants pour le traitement des plaies.

- Biatain[MC] Alginate Ag (5 cm x 5 cm – 25 cm^2);
- Biatain[MC] Alginate Ag (15 cm x 15 cm – 225 cm^2).

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue pour le paiement

L'indication reconnue proposée est la même que celle des pansements inscrits sous la dénomination commune : « Pansement antimicrobien – argent ».

Évaluation

DESCRIPTION DU PANSEMENT

Biatain[MC] Alginate Ag est une gamme de pansements antimicrobiens – argent composés principalement d'alginate de calcium à forte concentration en acide glucuronique, de carboxyméthylcellulose et d'un complexe d'argent ionique qui libère des ions d'argent au contact d'exsudats de la plaie. Leur usage serait recommandé pour le traitement des plaies chroniques modérément à fortement exsudatives. Actuellement, un format de pansement de la gamme Biatain[MC] Alginate Ag figure sur les listes des médicaments à certaines conditions. D'autres pansements antimicrobiens constitués d'argent de diverses dimensions sont aussi inscrits dans la section des médicaments d'exception des listes des médicaments.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation des pansements Biatain[MC] Alginate Ag par l'INESSS pour ces 2 nouvelles dimensions.

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

L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique de Biatain[MC] Alginate Ag. Son usage avait été jugé pertinent d'un point de vue clinique pour traiter des brûlures ou des plaies chroniques graves avec infection locale. Puisqu'il s'agit de nouveaux formats de Biatain[MC] Alginate Ag dont la valeur thérapeutique a déjà été reconnue, l'INESSS est d'avis que la valeur thérapeutique de ceux-ci l'est également.

Besoin de santé

Il existe actuellement plusieurs options thérapeutiques inscrites sur les listes des médicaments pour le traitement des plaies chroniques modérément à fortement exsudatives, notamment différents pansements absorbants antimicrobiens bordés – argent. L'INESSS estime que les nouveaux formats des pansements ne comblent pas un besoin de santé, mais constituent une option supplémentaire.

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

L'évaluation économique des pansements visés repose sur la comparaison de leur coût par cm^2 de surface active avec la médiane et la moyenne des coûts par cm^2 de surface active des comparateurs précités. Les comparateurs choisis sont inscrits sur la *Liste des médicaments* et les dimensions de leur surface active s'apparentent à celles des pansements étudiés. Les évaluations sont présentées dans le tableau suivant.

Comparaison des coûts des pansements Biatain[MC] Alginate Ag et des pansements antimicrobiens – argent (INESSS)

Biatain[MC] Alginate Ag		Pansements antimicrobiens – argent		
Dimension – surface active	**Coût par cm^2 de surface active[a]**	**Surface active *Liste des médicaments***	**Coût par cm^2 de surface active[a]**	
			Moyenne	**Médiane**
5 cm x 5 cm – 25 cm^2	0,1120 $	Moins de 100 cm^2	0,1138 $	0,1134 $
15 cm x 15 cm – 225 cm^2	0,0455 $	201 cm^2 à 500 cm^2	0,0663 $	0,0658 $

a Ces coûts sont calculés à partir des prix de vente garantis soumis par le fabricant ou à partir de ceux des comparateurs tirés de la *Liste des médicaments*.

Le coût par cm^2 de surface active des pansements à l'étude est inférieur à la moyenne et à la médiane des coûts par cm^2 de surface active de leurs comparateurs.

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

Compte tenu des résultats de la comparaison des coûts précitée, en faveur des pansements Biatain[MC] Alginate Ag, leur inscription pourrait générer des économies, bien que faibles, sur le budget de la RAMQ au cours des 3 années suivant leur inscription.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

- La valeur thérapeutique des pansements Biatain[MC] Alginate Ag a déjà été reconnue pour traiter des brûlures ou des plaies chroniques graves avec infection locale.
- Les 2 nouveaux formats de Biatain[MC] Alginate Ag constituent des options supplémentaires.

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

- Le coût par cm^2 de surface active des 2 pansements à l'étude est inférieur à la moyenne et à la médiane de ceux de leurs comparateurs.
- De faibles économies seraient attendues sur le budget de la RAMQ.

Des données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées.

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

BIATAIN[MC] SILICONE NON-BORDER

Traitement des plaies

Avis transmis au ministre en juin 2022

Marque de commerce : Biatain Silicone Non-Border
Dénomination commune : Pansement absorbant – mousse hydrophile seule ou en association
Fabricant : Coloplast
Forme : Pansement
Surfaces actives : Moins de 100 cm^2, 100 à 200 cm^2 et 201 à 500 cm^2

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 dans la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* du régime général et, sans restriction, sur la *Liste des médicaments – Établissements,* les pansements suivants pour le traitement des plaies.

- Biatain[MC] Silicone Non-Border (5 cm x 7,5 cm – 37,5 cm^2);
- Biatain[MC] Silicone Non-Border (7,5 cm x 7,5 cm – 56,25 cm^2);
- Biatain[MC] Silicone Non-Border (10 cm x 10 cm – 100 cm^2);
- Biatain[MC] Silicone Non-Border (12,5 cm x 12,5 cm – 156,25 cm^2);
- Biatain[MC] Silicone Non-Border (10 cm x 20 cm – 200 cm^2);
- Biatain[MC] Silicone Non-Border (15 cm x 15 cm – 225 cm^2);
- Biatain[MC] Silicone Non-Border (20 cm x 20 cm – 400 cm^2).

Condition

- Médicament d'exception (*Liste des médicaments* du régime général).

Indications reconnues pour le paiement

Les indications reconnues proposées sont les mêmes que celles des pansements inscrits sous la dénomination commune : « Pansement absorbant – mousse hydrophile seule ou en association ».

Évaluation

DESCRIPTION DU PANSEMENT

Biatain[MC] Silicone Non-Border est une gamme de pansements absorbants composés principalement d'une pellicule externe perméable à la vapeur et étanche aux bactéries et à l'eau, d'une couche absorbante souple en mousse de polyuréthane, d'un adhésif en silicone perforé et de pellicules protectrices turquoises. Leur usage serait recommandé pour le traitement des plaies faiblement à fortement exsudatives, notamment les plaies chroniques ou aigües. D'autres pansements absorbants, constitués 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).

mousse hydrophile seule ou en association, tels que Biatain[MC] Silicone Sacrum, figurent sur les listes des médicaments, à certaines conditions.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation des pansements Biatain[MC] Silicone Non-Border par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique des pansements de la gamme Biatain[MC] Silicone Sacrum a déjà été reconnue pour le traitement des plaies faiblement à fortement exsudatives (INESSS 2017). Les motifs à l'appui de cette décision reposaient principalement sur la similarité de leur composition avec celle des pansements Biatain[MC] Silicone déjà inscrits sur les listes et constitués de mousse hydrophile, seule ou en association. Puisque l'efficacité des pansements de la gamme Biatain[MC] Silicone Non-Border est jugée semblable à celle de ces derniers, leur valeur thérapeutique est reconnue.

Besoin de santé

Il existe actuellement plusieurs options thérapeutiques inscrites sur les listes des médicaments pour le traitement des brûlures et des plaies graves ou de pression, notamment différents pansements absorbants composés de fibres gélifiantes. L'INESSS estime que les pansements de la gamme Biatain[MC] Silicone Non-Border ne comblent aucun besoin de santé particulier et représentent une option supplémentaire.

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

L'évaluation économique des pansements visés repose sur la comparaison de leur coût par cm^2 de surface active avec la médiane et la moyenne des coûts par cm^2 de surface active des comparateurs précités. Les comparateurs choisis sont inscrits sur la *Liste des médicaments* et les dimensions de leur surface active s'apparentent à celles des pansements étudiés. Les évaluations sont présentées dans le tableau suivant.

Comparaison des coûts des pansements Biatain[MC] Silicone Non-Border et des pansements absorbants – mousse hydrophile seule ou en association (INESSS)

Biatain[MC] Silicone Non-Border		Pansement absorbant – mousse hydrophile seule ou en association		
Dimension – surface active	Coût par cm^2 de surface active[a]	Surface active *Liste des médicaments*	Coût par cm^2 de surface active[a]	
			Moyenne	Médiane
5 cm x 7,5 cm – 37,5 cm^2	0,0568 $	Moins de 100 cm^2	0,0478 $	0,0569 $
7,5 cm x 7,5 cm – 56,25 cm^2	0,0569 $	Moins de 100 cm^2	0,0478 $	0,0569 $
10 cm x 10 cm – 100 cm^2	0,0395 $	100 cm^2 à 200 cm^2	0,0377 $	0,0395 $
12,5 cm x 12,5 cm – 156,25 cm^2	0,0395 $	100 cm^2 à 200 cm^2	0,0377 $	0,0395 $
10 cm x 20 cm – 200 cm^2	0,0395 $	100 cm^2 à 200 cm^2	0,0377 $	0,0395 $
15 cm x 15 cm – 225 cm^2	0,0369 $	201 cm^2 à 500 cm^2	0,0347 $	0,0369 $
20 cm x 20 cm – 400 cm^2	0,0369 $	201 cm^2 à 500 cm^2	0,0347 $	0,0369 $

a Ces coûts sont calculés à partir des prix de vente garantis soumis par le fabricant ou à partir de ceux des comparateurs tirés de la *Liste des médicaments*.

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

Le coût par cm^2 de surface active des pansements à l'étude est inférieur ou égal à la médiane des coûts par cm^2 de surface active de leurs comparateurs.

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

Compte tenu des résultats de la comparaison des coûts précitée, en faveur des pansements Biatain[MC] Silicone Non-Border, leur inscription pourrait générer une incidence marginale sur le budget de la RAMQ au cours des 3 années suivant leur inscription.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

- La valeur thérapeutique des pansements Biatain[MC] Silicone Sacrum a déjà été reconnue pour traiter des plaies faiblement à fortement exsudatives.
- Les pansements de la gamme Biatain[MC] Silicone Non-Border constituent des options supplémentaires.
- Le coût par cm^2 de surface active des 7 pansements à l'étude est inférieur ou égal à la médiane de ceux de leurs comparateurs.
- Une incidence marginale serait attendue sur le budget de la RAMQ.

Des données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées.

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

HADLIMA[MC] ET HADLIMA[MC] PUSHTOUCH[MC]

Hidradénite suppurée

Avis transmis au ministre en juin 2022

Marque de commerce : Hadlima et Hadlima PushTouch
Dénomination commune : Adalimumab
Fabricant : Organon
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue, stylo)
Teneur : 50 mg/ml (0,8 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 Hadlima[MC] et Hadlima[MC] PushTouch[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

♦ pour le traitement des personnes atteintes d'hidradénite suppurée modérée à grave :

- qui ont au moins trois abcès ou nodules;
- qui présentent des lésions dans au moins deux régions anatomiques distinctes, dont l'une de stade Hurley II ou III;
- qui ont une réponse insuffisante à une antibiothérapie orale d'une durée d'au moins trois mois.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 6 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale 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).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Hadlima[MC] est un médicament biosimilaire de l'adalimumab, dont le produit de référence est Humira[MC]. L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui s'administre par voie sous-cutanée. Il se lie compétitivement au facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα), ce qui prévient la réponse inflammatoire. Hadlima[MC], tout comme son produit de référence Humira[MC], est notamment indiqué pour le traitement de « l'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive chez les adultes et chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans pesant 30 kg ou plus) qui n'ont pas répondu à un traitement classique, y compris un traitement par des antibiotiques à action générale ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 2e évaluation de l'adalimumab par l'INESSS pour cette indication. La 1re évaluation, en octobre 2016 (INESSS 2016), portait sur Humira[MC], le produit biologique de référence.

Dernièrement, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a mené diverses consultations dans le cadre de l'implantation d'une stratégie sur les médicaments biosimilaires et a transmis à l'INESSS les préoccupations émises par certains cliniciens, notamment au sujet du remboursement de l'adalimumab. Plus précisément, ces derniers demandent entre autres que l'adalimumab soit inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hidradénite suppurée. La présente évaluation des biosimilaires de l'adalimumab est réalisée à la demande du MSSS. À cet effet, l'INESSS a sollicité les fabricants des biosimilaires de l'adalimumab présentement commercialisés pour cette réévaluation.

Bref historique

Octobre 2016 Humira[MC]	Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicaments d'exception – Valeur thérapeutique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La prévalence de l'hidradénite suppurée serait de 0,1 à 2 %, selon les lignes directrices nord-américaines (Alikhan 2019). Il s'agit d'une maladie inflammatoire, récurrente et chronique qui se manifeste notamment par des nodules sous-cutanés. Ces nodules peuvent donner lieu à des lésions inflammatoires profondes et douloureuses, le plus souvent au niveau des aisselles, de l'aine et des régions anogénitales. Ces lésions entraînent la formation d'abcès, de furoncles, de cicatrices et de fistules qui peuvent produire un écoulement récurrent. Différents facteurs de risque sont associés à l'hidradénite suppurée, notamment le sexe féminin, le tabagisme, l'obésité et les antécédents familiaux.

Les lésions sont classifiées en 3 stades de gravité, selon la classification de Hurley. Le stade 1 est caractérisé par des abcès sans formation de fistules ni de cicatrices. Le stade 2 comporte des abcès récidivants avec formation de fistules et de cicatrices. Quant au stade 3, il s'agit d'une atteinte diffuse avec des fistules interconnectées et des abcès sur toute l'étendue de la zone atteinte. Des données américaines indiquent que lors du diagnostic, environ 60 % des patients présenteraient un stade Hurley I, 38 % un stade II et 2 % un stade III (Vazquez 2013).

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

Le traitement de l'hidradénite suppurée est empirique. Des agents topiques, entre autres, la clindamycine et des savons antiseptiques, peuvent être utilisés en 1re intention de traitement. En cas d'inefficacité, des antibiotiques par voie orale sont habituellement prescrits, notamment ceux de la classe des tétracyclines, pour une durée de 3 à 6 mois. De plus, certaines thérapies hormonales et des rétinoïdes oraux peuvent être envisagés. Des agents biologiques sont également considérés pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée ou grave, notamment en cas d'inefficacité d'un traitement antibiotique. L'adalimumab est actuellement le seul agent biologique homologué par Santé Canada pour cette indication. Il ne figure pas sur les listes des médicaments pour le traitement de cette maladie, néanmoins, certains patients peuvent y avoir accès par la mesure du patient d'exception. Toutes ces interventions peuvent être combinées à l'exérèse chirurgicale des lésions et à l'injection intra-lésionnelle de corticostéroïdes.

Besoin de santé

Les options médicamenteuses pour le traitement de l'hidradénite suppurée sont limitées. Le traitement peut être complexe et nécessiter une combinaison de traitements pharmacologiques et d'interventions chirurgicales. Il existe un besoin d'options thérapeutiques efficaces et bien tolérées, particulièrement pour les patients atteints d'une forme modérée à grave de la maladie qui ont eu une réponse insuffisante à une antibiothérapie orale.

Analyse des données

Les études cliniques décrites ci-dessous ont été effectuées avec le produit biologique de référence (Humira[MC]). En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires de l'INESSS, l'avis de conformité émis par Santé Canada confirme qu'Hadlima[MC] est similaire sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. Par conséquent, les résultats obtenus peuvent être extrapolés au biosimilaire.

<u>Évaluation antérieure</u>

À la 1re évaluation en 2016, l'évaluation de la valeur thérapeutique reposait sur les études PIONEER I et PIONEER II (Kimball 2016), soit 2 études de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et contre placebo, réalisées sur des adultes atteints d'hidradénite suppurée modérée à grave n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à une antibiothérapie par voie orale. Les patients de l'essai PIONEER I devaient avoir cessé l'antibiothérapie au moins 28 jours avant le début de l'étude, alors que ceux de l'essai PIONEER II pouvaient la poursuivre. Les patients ont d'abord été répartis pour recevoir le placebo ou l'adalimumab 160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2, puis 40 mg chaque semaine pour un total de 12 semaines. Par la suite, ils ont été répartis à nouveau comme suit, pour une durée de 24 semaines :

- Les patients qui ont reçu l'adalimumab ont été répartis pour recevoir le placebo, l'adalimumab 40 mg chaque semaine ou l'adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines.
- Les patients qui ont reçu le placebo dans PIONEER I sont transférés à l'adalimumab 40 mg chaque semaine, alors que ceux de PIONNER II ont poursuivi avec le placebo.

Après la 2e répartition, certains patients pouvaient à tout moment se retirer de l'étude, entrer dans la phase ouverte et recevoir l'adalimumab.

Les résultats de ces études indiquent que l'adalimumab est efficace pour diminuer les signes et symptômes de l'hidradénite suppurée modérée à grave et pour améliorer la qualité de vie des patients à 12 semaines. Cependant, il était difficile de tirer des conclusions sur l'efficacité de l'adalimumab jusqu'à 36 semaines, en raison du taux élevé d'abandons. Par conséquent, dans le contexte de cette 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).

chronique, des données à long terme ont été considérées comme nécessaires afin de déterminer si les effets de l'adalimumab se maintiennent dans le temps. En l'absence de ces données, la valeur thérapeutique de l'adalimumab n'a pas été reconnue en 2016 pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave.

Évaluation actuelle

Parmi les publications analysées, la publication de Zouboulis 2019, présentant des données à long terme des essais PIONEER I et II, ainsi que l'étude SOLACE (Gulliver 2021, Gulliver 2022) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Étude de prolongation des essais PIONEER I et II (Zouboulis)

Il s'agit d'une étude qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab jusqu'à 3 ans chez des patients atteints d'hidradénite suppurée qui ont effectué les essais PIONEER I et II. Les 88 patients inclus devaient avoir reçu de l'adalimumab 40 mg toutes les semaines durant les études PIONEER. Ils ont continué de recevoir l'adalimumab selon cette posologie durant l'étude de prolongation. Les principaux paramètres évalués incluent notamment la réponse sur l'échelle *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSCR) et l'incidence des poussées. La réponse HiSCR est définie par une réduction d'au moins 50 % du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires sans augmentation du nombre d'abcès et de fistules, par rapport à la valeur initiale. Les poussées sont définies une augmentation d'au moins 25 % du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires avec une par augmentation relative d'au moins 2, par rapport à la valeur initiale. Les principaux résultats portant sur la population incluse dans l'étude de prolongation sont les suivants :

- La proportion de patients ayant atteint une réponse à l'échelle HiSCR était de 52,3 % à la semaine 12, 62,5 % à la semaine 36 et 52,3 % à la semaine 168.
- L'incidence des poussées était de 11,4 % à la semaine 12, 5,7 % à la semaine 36, 18,2 % à la semaine 168.
- L'amélioration moyenne du score sur l'échelle de Sartorius modifiée, par rapport à la valeur initiale, était de 23,9 points à 12 semaines, 41,6 points à 36 semaines et 41,5 points à 168 semaines
- Le pourcentage d'amélioration sur l'échelle numérique *Patients' Global Assessment of Skin Pain* (PGASP), par rapport à la valeur initiale, était de 29,1 % à la semaine 12, 38,3 % à la semaine 36, et 25,6 % à la semaine 168.
- L'amélioration moyenne du score au *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), par rapport à la valeur initiale, était de 5,6 points à la semaine 12, 5,6 points à la semaine 36, et 6,5 points à la semaine 168.
- Le pourcentage de patients ayant atteint un score de 0 ou 1 au DLQI était de 6,8 % à la semaine 12, 5,7 % à la semaine 36, et 14,8 % à la semaine 168.

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

- Cette étude de prolongation est de qualité méthodologique acceptable et présente les limites inhérentes et attendues de son devis.
- La durée de l'étude est suffisamment longue et le nombre de patients inclus est acceptable.
- Les résultats portent sur les patients ayant reçu de l'adalimumab 40 mg toutes les semaines dès le début des études PIONEER, ce qui est pertinent, puisque cela permet d'évaluer l'effet à plus long terme de l'adalimumab lorsqu'utilisé selon la posologie approuvée par Santé Canada pour les adultes atteints d'hidradénite suppurée modérée à grave.

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

- Les données des populations des 2 études pivots PIONEER I et II ont été regroupées pour l'étude de prolongation, ce qui est acceptable.
- Les paramètres d'évaluation sont d'intérêts et correspondent globalement à ceux de la phase initiale des études PIONEER.
- Seule une analyse statistique descriptive est présente, ce qui est acceptable dans le contexte d'une étude de prolongation.
- Un taux élevé d'abandons, soit 58 %, a été rapporté dans cette étude de prolongation. Les experts sont d'avis que ce taux élevé pouvait être attendu en raison de la durée de l'étude, des diverses comorbidités et difficultés qui peuvent être associées à cette maladie.

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

- Les caractéristiques des patients sont relativement bien détaillées. Toutefois, il aurait été pertinent d'avoir de l'information concernant l'usage d'antibiotiques systémiques durant cette phase de prolongation, notamment le nombre de traitements reçus, la classe d'antibiotique utilisée ainsi que la durée de traitement.
- Les patients inclus étaient atteints d'hidradénite suppurée depuis en moyenne 10 ans, dont 48 % au stade II selon la classification de Hurley et 52 % au stade III. Le nombre moyen d'abcès et de nodules inflammatoires à l'inclusion était de 9.
- Globalement, la population incluse est représentative de celle qui recevrait l'adalimumab en pratique clinique au Québec.
- L'absence du groupe comparateur placebo, présent dans les études PIONEER, est acceptable dans le contexte de cette étude de prolongation à long terme. Toutefois, cela rend plus incertaine l'interprétation de l'ampleur des bénéfices de l'adalimumab.

Les résultats indiquent que l'effet obtenu à court terme avec l'adalimumab sur l'atteinte d'une réponse HiSCR se maintient à long terme jusqu'à 168 semaines. L'adalimumab a également un effet bénéfique à long terme sur l'incidence des poussées, les lésions, la réduction de la douleur et l'amélioration de la qualité de vie. Par ailleurs, les experts consultés mentionnent que ces résultats sont concordants avec ce qu'ils observent en pratique clinique.

En ce qui concerne l'innocuité, les principaux effets indésirables rapportés avec l'adalimumab pendant l'étude de prolongation sont notamment les infections des voies respiratoires supérieures (19 %), les maux de tête (19 %), les nasopharyngites (18 %), les arthralgies (14 %), l'influenza (15 %), les diarrhées (8 %) et les infections urinaires (10 %). Des effets indésirables sérieux ont été rapportés chez 14 % des patients et environ 15 % des patients ont abandonné le traitement pour cause d'effets indésirables. Le profil d'innocuité a été considéré comme acceptable et similaire à ce qui est observé pendant l'usage de l'adalimumab pour d'autres conditions médicales.

<u>Étude SOLACE (Gulliver 2021)</u>

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle multicentrique réalisée au Canada, et d'une durée de 1 an. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité de l'adalimumab pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave dans un contexte de vie réelle. Pour être inclus, les patients devaient être âgés de 18 ans ou plus, avoir reçu un diagnostic d'hidradénite suppurée modérée à grave et avoir besoin d'un changement de leur thérapie en raison notamment d'une réponse inadéquate, d'une intolérance ou d'une mauvaise observance. De plus, ils ne devaient pas avoir reçu d'agents biologiques antérieurement ni être

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

atteints d'une autre maladie cutanée active. Le paramètre principal d'évaluation est la proportion de patients ayant obtenu une réponse sur l'échelle HiSCR, définie par une diminution d'au moins 50 % du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires sans augmentation du nombre d'abcès et de fistules à la semaine 24, par rapport à la valeur initiale. Les principaux résultats, sur la population en intention de traiter, sont les suivants :

- 68,9 % des patients ont atteint une réponse HiSCR à la semaine 24 (IC95 % = 60,6 à 77,2)
- 70,5 % des patients ont atteint une réponse HiSCR à la semaine 52 (IC95 % = 62,4 à 78,6).

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

- Cette étude observationnelle est de qualité méthodologique acceptable et présente les limites inhérentes et attendues de son devis.
- La durée de l'étude est suffisamment longue et le nombre de patients inclus est approprié.
- La posologie de l'adalimumab utilisée par les patients n'est pas précisée. Toutefois, il est présumé que les patients ont reçu l'adalimumab à la posologie recommandée au Canada pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave chez l'adulte, soit 1 dose de 40 mg toutes les semaines, précédée de la dose de charge recommandée. Le paramètre d'évaluation principal est d'intérêt et correspond à celui utilisé dans d'autres études cliniques portant sur cette maladie.
- 23 % des patients ont abandonné l'étude, ce qui est considéré comme représentatif de ce qui est observé en pratique clinique selon les experts consultés.

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

- Les caractéristiques des patients sont relativement bien détaillées. Toutefois, il aurait été pertinent d'avoir de l'information concernant l'usage antérieur ou actuel d'antibiotiques systémiques.
- Les patients étaient atteints d'hidradénite suppurée depuis en moyenne 15 ans, dont 69 % au stade II selon la classification de Hurley et 28 % au stade III. Pour ce qui est de la gravité de la maladie selon l'échelle *International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System* (IHS4), approximativement 25 % avaient une forme modérée et 70 % une forme grave. Le nombre moyen d'abcès et de nodules inflammatoires à l'inclusion était de 13,3.
- La population incluse est représentative de celle qui recevrait de l'adalimumab en pratique clinique au Québec.
- L'absence de comparateur est acceptable considérant le devis de l'étude et la condition médicale étudiée.

Les résultats indiquent qu'une proportion cliniquement significative de patients a atteint une réponse HiSCR à la semaine 24. Ces bénéfices se maintiennent jusqu'à 52 semaines. Par ailleurs, des données portant sur le décompte des lésions, soit des abcès, nodules inflammatoires et fistules drainantes, et le nombre total d'abcès et nodules inflammatoires indiquent une diminution numérique de celles-ci après 12 semaines. Cette diminution se maintient également au fil du temps jusqu'à la semaine 52. De plus, parmi les patients ayant obtenu une réponse HiSCR à 24 semaines, la proportion de ceux ayant une forme grave selon l'échelle IHS4 est de 54,1 % à l'inclusion, puis diminue à 7,9 % à la semaine 24 et 8,8 % à la semaine 52.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (chez 2 patients pour chacun) sont la douleur au site d'injection, la douleur aux extrémités, la dépression et le psoriasis. Les effets indésirables ont conduit à l'abandon du traitement par 3,2 % des patients. Le profil d'innocuité

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

a été considéré comme acceptable et similaire à ce qui est observé pendant l'usage de l'adalimumab pour le traitement d'autres conditions médicales.

Une analyse portant sur la qualité de vie et la productivité au travail (Gulliver 2022) a été effectuée dans le cadre de l'étude SOLACE. Les résultats obtenus sur plusieurs échelles évaluant divers aspects de la qualité de vie indiquent une amélioration statistiquement significative à 24 et à 52 semaines comparativement à celui à l'inclusion, et ce, sur toutes les échelles évaluées. De plus, les résultats selon le questionnaire *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire* (WPAI) indiquent notamment qu'il y aurait numériquement moins de perte de productivité et d'absentéisme au travail, bien qu'il n'y ait pas d'analyse statistique. Bien qu'il soit difficile de déterminer la signification clinique de tous ces résultats portant sur la qualité de vie et la productivité en raison du devis de l'étude, il en ressort tout de même qu'une amélioration est observable de façon globale sur les différentes échelles.

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

Perspective du clinicien
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de clinicien. Toutefois, à l'occasion de consultations passées sur d'autres projets en lien avec les agents biologiques et les biosimilaires, l'INESS avait reçu des commentaires de cliniciens indiquant que l'adalimumab devrait figurer sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hidradénite suppurée, en raison de l'efficacité de cet agent et du besoin de santé.

Par ailleurs, les éléments mentionnés ci-dessous dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés au cours des présents travaux.

Les cliniciens mentionnent que l'hidradénite suppurée atteint la qualité de vie des patients de façon importante. Cette maladie peut entraîner notamment une faible estime de soi, de la solitude et de la dépression. Le traitement de l'hidradénite peut donc avoir un effet significatif sur la maladie elle-même, mais aussi sur l'aspect psychologique qui y est associé.

Les cliniciens rapportent que la grande majorité des patients ont besoin d'une combinaison de traitements médicaux et chirurgicaux pour traiter leur hidradénite. L'aspect inflammatoire de la maladie doit être ciblé par les médicaments, notamment l'adalimumab. Ils précisent que les données des études PIONEER I et II montraient des bénéfices cliniques associés à l'utilisation de l'adalimumab pour le traitement de l'hidradénite suppurée. De plus, ils observent chez leurs patients l'efficacité de ce traitement et le maintien de l'effet dans le temps. Ils précisent qu'en pratique clinique, 80 à 90 % des adultes reçoivent 1 dose de 40 mg toutes les semaines, alors que la dose est augmentée à 80 mg toutes les semaines chez certains patients réfractaires, bien qu'il ne s'agisse pas d'une posologie homologuée par Santé Canada.

Par ailleurs, les cliniciens affirment que le contrôle de la maladie est particulièrement important chez les adolescents. Un traitement efficace, administré le plus tôt possible, pourrait permettre d'éviter les stades plus graves de la maladie qui ont un effet débilitant selon eux, y compris les dommages structurels. L'absence d'études cliniques sur les adolescents ne leur paraît pas problématique, puisque l'innocuité 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'adalimumab a déjà été démontrée dans cette population pour d'autres conditions médicales. Par ailleurs, leur expérience clinique de ce médicament montre qu'il est efficace et bien toléré chez les adolescents.

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 traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave est complexe. Malgré une combinaison de traitements pharmacologiques et chirurgicaux, certains patients n'obtiennent pas un bon contrôle de la maladie.
- Aucun agent biologique n'est inscrit sur les listes pour le traitement de cette maladie. Il existe un besoin de médicaments efficaces et bien tolérés, particulièrement pour les patients atteints d'une forme modérée à grave de la maladie qui ont eu une réponse insuffisante à une antibiothérapie orale.
- À court terme, l'adalimumab s'est avéré efficace pour diminuer les signes et symptômes de même que pour améliorer la qualité de vie des patients atteints d'hidradénite suppurée modérée à grave.
- Les résultats d'une étude de prolongation jusqu'à 3 ans des 2 études de phase III évaluées précédemment indiquent un maintien de l'effet de l'adalimumab à long terme sur les signes et symptômes de l'hidradénite suppurée modérée à grave, ainsi que sur la qualité de vie. Cependant, il s'agit d'une étude en devis ouvert sans groupe contrôle.
- Les résultats d'une étude observationnelle canadienne sans groupe contrôle suggèrent que l'adalimumab diminue les signes et symptômes de l'hidradénite suppurée modérée à grave jusqu'à 52 semaines. Il améliore également la qualité de vie et la productivité au travail.
- Selon les données analysées, le profil d'innocuité de l'adalimumab est acceptable et similaire à celui observé pendant son usage pour d'autres pathologies.
- Selon les cliniciens, l'adalimumab représente un traitement efficace à privilégier chez les patients atteints d'hidradénite suppurée modérée à grave. Ils observent les bénéfices cliniques chez leurs patients de même que le maintien à long terme de son effet, et ce, autant chez les adultes que chez les adolescents.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'adalimumab est reconnue pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave.

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que l'étude de prolongation des essais pivots évalués antérieurement indique un maintien au fil du temps des bénéfices cliniques observés à court terme avec l'adalimumab, notamment la diminution des signes et symptômes et l'amélioration de la qualité de vie.
- Une étude observationnelle canadienne montre également les bénéfices de l'usage de l'adalimumab sur les signes et symptômes de la maladie, la qualité de vie et la productivité au travail à 24 semaines de même que le maintien de l'effet jusqu'à 1 an.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 indésirables observés sont ceux attendus de l'adalimumab et aucun nouveau signal d'innocuité préoccupant n'a été détecté.
- Les options de traitements de l'hidradénite suppurée modérée à grave sont limitées. L'adalimumab représente une option de traitement qui pourrait répondre au besoin de certains patients atteints de cette maladie, particulièrement ceux qui ont eu une réponse insuffisante à un antibiotique oral administré sur une durée adéquate.

JUSTESSE DU PRIX

Les tableaux suivants présentent le prix de vente garanti de Hadlima[MC] ou Hadlima PushTouch[MC] et de ses comparateurs pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave chez l'adulte et l'adolescent.

Coûts d'acquisition de Hadlima[MC] ou Hadlima PushTouch[MC] et de ses comparateurs (Adulte)

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition annuel
Adalimumab Sol. Inj. S.C. Hadlima[MC] ou Hadlima PushTouch[MC], Merck	160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2, puis 40 mg toutes les semaines à partir de la semaine 4.	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg	Année 1 : 25 920 $ Années subséquentes : 24 506 $
COMPARATEURS			
Adalimumab Sol. Inj. S.C. Autres versions biosimilaires[c]	160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2, puis 40 mg toutes les semaines à partir de la semaine 4.	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg 235,64 $/seringue de 20 mg	Année 1 : 25 920 $ Années subséquentes : 24 506 $

Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée.

a Selon la posologie recommandée dans la monographie du produit.

b Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* d'avril 2022 ou selon le prix soumis par le fabricant. Il exclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge du grossiste.

c Les autres biosimilaires d'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments* sont : Abrilada[MC], Amgevita[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC], Idacio[MC], Simlandi[MC], Yuflyma[MC].

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

Coûts d'acquisition de Hadlima[MC] ou Hadlima PushTouch[MC] et de ses comparateurs (Adolescent)

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition annuel
Adalimumab, Sol. Inj S.C. Hadlima[MC] ou Hadlima PushTouch[MC], Merck	80 mg à la semaine 0, puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1[c].	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg	Année 1 : 13 196 $ Années subséquentes : 12 253 $
COMPARATEURS			
Adalimumab, Sol. Inj S.C. Autres versions biosimilaires[c]	80 mg à la semaine 0, puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1.	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg 235,64 $/seringue de 20 mg	Année 1 : 13 196 $ Années subséquentes : 12 253 $

Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée.

a Selon la posologie recommandée dans la monographie du produit.

b Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* d'avril 2022 ou selon le prix soumis par le fabricant. Il exclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge du grossiste.

c Les autres biosimilaires d'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments* sont : Abrilada[MC], Amgevita[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC], Idacio[MC], Simlandi[MC], Yuflyma[MC].

À titre informatif, depuis l'entrée en vigueur le 13 avril 2022 de la mesure de transition obligatoire vers les médicaments biosimilaires (RAMQ 2021, RAMQ 2022), Humira[MC] n'est plus remboursé pour les patients en cours de traitement, sauf pour de rares exceptions prévues au règlement. Pour l'adolescent, son coût d'acquisition annuel est respectivement de 19 999 et 18 570 $ pour l'année 1 et les années subséquentes. Pour l'adulte, il est respectivement de 39 283 et 37 140 $ pour l'année 1 et les années subséquentes.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer Hadlima[MC] ou Hadlima PushTouch[MC] à Humira[MC], sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires, pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave chez les adolescents et les adultes. Le fabricant estime que le coût de traitement annuel par Hadlima[MC] ou Hadlima PushTouch[MC] est [redacted] à celui d'Humira[MC] de [redacted] et [redacted] $ et respectivement chez les adolescents et les adultes.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, car il convient d'une efficacité et d'une innocuité non différentielles entre Hadlima[MC], Humira[MC] et les biosimilaires d'adalimumab. Il a toutefois apporté quelques modifications à l'analyse précitée. Bien que l'adalimumab ne soit pas inscrit sur la *Liste des médicaments* pour l'hidradénite suppurée modérée à grave, plusieurs patients le reçoivent actuellement par le biais du patient d'exception pour cette indication. Aussi l'INESSS retient-il tous les autres biosimilaires de l'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments*, de même formulation et teneur, comme comparateurs d'Hadlima[MC] ou Hadlima PushTouch[MC]. Il est à noter que, depuis le 13 avril 2022, le transfert des patients recevant les produits biologiques de référence vers les biosimilaires est

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

obligatoire, sauf pour de rares exceptions (RAMQ, 2021) et conséquemment, le médicament biologique d'origine (Humira[MC]) a été exclu des comparateurs.

Résultat de l'analyse de minimisation des coûts comparant Hadlima[MC] ou Hadlima PushTouch[MC] aux autres biosimilaires de l'adalimumab pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave chez les adolescents et les adultes (INESSS)

Médicament	**Coût de traitement annuel[a]** (Année 1 et années subséquentes)	**ΔCoût annuel**
Hadlima[MC] ou Hadlima PushTouch[MC]		
Adolescents	14 002 et 13 011 $	s. o.
Adultes	27 403 et 25 901 $	
Autres biosimilaires d'adalimumab[b]		
Adolescents	14 002 et 13 011 $	0 $
Adultes	27 403 et 25 901 $	0 $

ΔCoût : Différence de coût; s. o. : Sans objet.

a Ce coût inclut le coût moyen des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les autres biosimilaires d'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments* sont : Abrilada[MC], Amgevita[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC], Idacio[MC], Simlandi[MC], Yuflyma[MC].

Il en ressort que le coût de traitement annuel par Hadlima[MC] ou Hadlima PushTouch[MC] est identique à celui de ses comparateurs. À titre informatif, il est inférieur d'environ 33 % à celui d'Humira[MC].

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement d'Hadlima[MC] ou d'Hadlima PushTouch[MC] pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave chez l'adulte et l'adolescent. Elle repose notamment sur des données de ventes de produits pharmaceutiques provenant de RxDynamics d'IQVIA[MC] ainsi que sur différents postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	**Valeurs** (valeurs autres)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients admissibles au traitement par l'adalimumab pour l'HS (sur 3 ans) 12 à 17 ans ≥ 18 ans	[redacted], [redacted] et [redacted] [redacted], [redacted] et [redacted]	[redacted], [redacted] et [redacted] [redacted], [redacted] et [redacted]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché d'Hadlima[MC] ou biosimilaires d'adalimumab inscrits sur *la Liste des médicaments* (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	100, 100 et 100 % (98, 98 et 98 %)[b]
Provenance de ses parts de marché	Humira[MC]	Biosimilaires d'adalimumab
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen annuel de traitement à l'adalimumab, par patient ≥ 18 ans 12 à 17 ans	[redacted] $ [redacted] $	26 652 $ 13 506 $

HS : Hidradénite suppurée; s. o. : Sans objet.

a Ce nombre est calculé à partir des données de la RAMQ sur l'utilisation de l'adalimumab pour le traitement de l'HS par la mesure du patient d'exception en 2021.

b Les parts de marché sont celles de tous les biosimilaires inscrits sur la *Liste des médicaments*. Il est supposé que le marché serait réparti entre ces derniers de façon plus ou moins équitable.

Selon le fabricant, des [redacted] et [redacted] $ sur 3 ans sont à prévoir sur le budget de la RAMQ, en se basant sur l'hypothèse selon laquelle [redacted] adolescents et [redacted] adultes seraient traités au cours de ces années, respectivement.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est acceptable à l'égard de l'utilisation relative des traitements et des parts de marché attendues d'Hadlima[MC] ou d'Hadlima PushTouch[MC]. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées puisque celles-ci surestiment largement le nombre de patients adolescents attendu et sous-estiment celui des adultes. Ainsi, l'INESSS a préféré recourir à l'utilisation des données médico-administratives auxquelles il a accès pour son analyse. La principale modification additionnelle apportée à l'analyse du fabricant et ayant le plus d'effet sur les résultats concerne la provenance des parts de marché du produit évalué. Humira[MC] n'étant plus retenu, le scénario actuel et le nouveau scénario sont identiques. Conséquemment, l'impact net tend vers 0 dans un contexte d'utilisation d'un biosimilaire avec de multiples indications de traitement. Tous les patients atteints d'hidradénite suppurée requérant de l'adalimumab reçoivent un biosimilaire depuis avril 2022.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 Hadlima[MC] ou Hadlima PushTouch[MC] sur la *Liste des médicaments* pour le traitement de l'HS modérée à grave chez les adolescents et les adultes (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a,b]	4 267 747 $	4 348 330 $	4 430 443 $	13 046 520 $
Nombre de personnes	170	173	177	520
IMPACT NET[c]				
RAMQ[a,d]	0 $	0 $	0 $	0 $

HS : Hidradénite suppurée.

a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ. Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais de leur franchise et coassurance.

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

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

d Les coûts actuellement couverts par le régime général d'assurance médicaments sont considérés dans l'analyse principale.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, un impact nul est attendu sur le budget de la RAMQ à la suite de l'ajout d'une indication reconnue à Hadlima[MC] ou Hadlima PushTouch[MC] sur la *Liste des médicaments*, avec la prise en compte des coûts couverts par la RAMQ pour l'utilisation de l'adalimumab dans le cadre de la mesure du patient d'exception. Toutefois, en excluant cette mesure, des coûts de 13,0 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 520 patients (dont 6 adolescents) seraient traités au cours de ces années.

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

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

Valeur thérapeutique

- Le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave est complexe. Malgré une combinaison de traitements pharmacologiques et chirurgicaux, certains patients n'obtiennent pas un bon contrôle de la maladie. Aucun agent biologique n'est inscrit sur les listes pour le traitement de cette maladie. Il existe donc un besoin de médicaments qui préviendraient l'apparition de nouvelles lésions, diminueraient les lésions présentes et la douleur associée, réduiraient l'inflammation et amélioreraient la qualité de vie des patients.
- À court terme, l'adalimumab s'est avéré efficace pour diminuer les signes et symptômes de même que pour améliorer la qualité de vie des patients atteints d'hidradénite suppurée modérée à grave.
- Des données non comparatives à plus long terme, jusqu'à 3 ans, indiquent un maintien de l'effet de l'adalimumab sur les signes et symptômes de l'hidradénite suppurée modérée à grave ainsi que sur la qualité de vie.
- Les résultats d'une étude observationnelle canadienne sans groupe contrôle suggèrent que l'adalimumab diminue les signes et symptômes de l'hidradénite suppurée modérée à grave jusqu'à 52 semaines, et qu'il améliore la qualité de vie et la productivité au travail.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 d'innocuité des études analysées indiquent un profil acceptable et similaire à celui observé pendant l'usage de l'adalimumab pour d'autres pathologies.
- Selon les cliniciens, l'adalimumab représente un traitement efficace à privilégier chez les patients atteints d'hidradénite suppurée modérée à grave. Ils observent les bénéfices cliniques chez leurs patients de même que le maintien à long terme de son effet, et ce, autant chez les adultes que les adolescents.

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

- Le prix de vente garanti d'une seringue ou d'un stylo de 40 mg d'Hadlima[MC] ou d'Hadlima PushTouch[MC] est de 471,27 $. Pour l'adolescent, son coût d'acquisition annuel est de 13 196 $ la première année et de 12 253 $ les années subséquentes. Pour l'adulte, il est de 25 920 et 24 506 $, respectivement, pour l'année 1 et les années subséquentes.
- Le prix d'Hadlima[MC] ou Hadlima PushTouch[MC] est identique à celui de ses comparateurs, à teneur égale.

Fardeau budgétaire

- Un impact nul est attendu sur le budget de la RAMQ, depuis l'avis de transition aux médicaments biosimilaires, advenant l'ajout d'une indication reconnue à Hadlima[MC] ou Hadlima PushTouch[MC] sur la *Liste des médicaments.*

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Hadlima[MC] et Hadlima[MC] PushTouch[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave.

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

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que l'étude de prolongation des essais pivots évalués antérieurement indique un maintien au fil du temps des bénéfices cliniques observés à court terme avec l'adalimumab, notamment sur la diminution des signes et symptômes ainsi que sur l'amélioration de la qualité de vie.
- Une étude observationnelle canadienne montre également les bénéfices de l'usage de l'adalimumab sur les signes et symptômes de la maladie, la qualité de vie et la productivité au travail à 24 semaines de même que le maintien de l'effet jusqu'à 1 an.
- Les effets indésirables observés sont ceux attendus de l'adalimumab et aucun nouveau signal d'innocuité préoccupant n'a été détecté.
- Les options de traitements de l'hidradénite suppurée modérée à grave sont limitées. L'adalimumab représente une option de traitement qui pourrait répondre au besoin de certains patients atteints de cette maladie, particulièrement ceux qui ont eu une réponse insuffisante à un antibiotique oral administré sur une durée adéquate.
- Comparativement aux autres biosimilaires d'adalimumab, Hadlima[MC] ou Hadlima PushTouch[MC] a un prix identique.

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

- Un impact nul est attendu sur le budget de la RAMQ, depuis l'avis de transition aux médicaments biosimilaires, advenant l'ajout d'une indication reconnue à Hadlima[MC] ou Hadlima PushTouch[MC] sur la *Liste des médicaments.*

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

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Hadlima[MC] a fait l'objet d'une négociation confidentielle pour de multiples indications. Afin que les constats économiques ci-dessus demeurent les mêmes, tout rabais ou ristourne s'appliquant à ce produit doit être considéré.
- À titre informatif, d'autres biosimilaires d'adalimumab (Abrilada[MC], Amgevita[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC]) font présentement l'objet d'une évaluation à l'INESSS pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave chez les adolescents et les adultes.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Alikhan A, Sayed C, Alavi A, et coll.** North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: a publication from United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: part II: topical, intralesional, and systematic medical management. J Am Acad Dermatol 2019;81(1):91-101.
- **Gulliver W, Alavi A, Wiseman MC, et coll.** Real-world effectiveness of adalimumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: the 1-year SOLACE study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2021;35(12):2431-9.
- **Gulliver W, Alavi A, Wiseman MC, et coll.** Real-world moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: decrease in disease burden with adalimumab. J Cutan Med Surg 2022. doi: 10.1177/12034754221088584.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Humira[MC] - Hidradénite suppurée. Québec. Qc :INESSS;2016. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2016/Humira_HS_2016_10.pdf
- **Kimball AB, Okun MM, Williams DA, et coll.** Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. N Engl J Med 2016;375(5):422-34.
- **Régie de l'assurance maladie.** Transition aux médicaments biosimilaires pour les patients utilisant des médicaments biologiques de référence. Québec. RAMQ 2021. Disponible à : https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2021/info109-21.pdf
- **Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, et coll.** Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. J Invest Dermatol 2013;133(1):97-103.
- **Zouboulis CC, Okun MM, Prens EP, et coll.** Long-term adalimumab efficacy in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa/acne inversa: 3-year results of a phase 3 open-label extension study. J Am Acad Dermatol. 2019;80(1):60–9.

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).

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires d'adalimumab évalués par l'INESSS (juin 2022)

	Produit de référence	**Médicaments biosimilaires**															
Marque de commerce	**Humira**MC	**Abrilada**MC		**Amgevita**MC		**Hadlima**MC **et Hadlima**MC **PushTouch**MC		**Hulio**MC		**Hyrimoz**MC		**Idacio**MC		**Simlandi**MC		**Yuflyma**MC	
Fabricant	AbbVie	Pfizer		Amgen		Organon		BGP		Sandoz		Fresenius		Jamp		Celltrion	
Teneur	50 mg/ml	50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		100 mg/ml		100 mg/ml	
Formats disponibles																	
Présentation	Seringue préremplie	Stylo (SureClickMC)	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Stylo (SureClickMC)	Seringue préremplie	Stylo (PushTouchMC)	Seringue préremplie	Stylo (YpsomateMC)	Seringue préremplie	Stylo (SensoreadyMC)	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Stylo
80 mg (0,8 ml)															✓			
40 mg (0,4 ml)															✓	✓	✓	✓
40 mg (0,8 ml)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie			✓		✓				✓		✓							
Formulation[a]																	
	Avec citrate de sodium et acide citrique	Sans citrate		Sans citrate		Avec citrate de sodium et acide citrique		Sans citrate		Avec acide citrique		Avec citrate de sodium et acide citrique		Sans citrate		Sans citrate	
Indications de paiement évaluées																	
	APso, CU, MC, SA,PAR, PSO, HS*	AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO, HS		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO, HS		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO, HS		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO, HS		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO, HS		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	
Présence de latex ou d'un dérivé du latex[b]																	
	Non	Non		Oui (capuchon d'aiguille)		Non		Non		Non		Non		Non		Non	

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

Prix unitaire[c]																	
80 mg (0,8 ml)	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	942,54 $	s. o.	s. o.	s. o.
40 mg (0,4 ml)	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $
40 mg (0,8 ml)	714,24 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie	s. o.	s. o	s. o.	235,64 $	s. o.	s. o.		235,64 $	s. o.	235,64 $	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.

AJIP : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire; APso : Arthrite psoriasique; CU : Colite ulcéreuse; MC : Maladie de Crohn; HS : Hidradénite suppurée; PAR : Polyarthrite rhumatoïde; PSO : Psoriasis en plaques; s. o. : Sans objet; SA : Spondylarthrite ankylosante.

a En lien avec douleur et inconfort à l'injection.

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

c Prix de vente garanti tiré de la mise à jour de la *Liste des médicaments* du 28 janvier 2022 ou prix soumis par le fabricant.

Bleu pâle : Médicaments présentement à l'étude.

*a été évalué en octobre 2016 et avait fait l'objet d'un 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).

HULIO[MC]

Hidradénite suppurée

Avis transmis au ministre en juin 2022

Marque de commerce : Hulio
Dénomination commune : Adalimumab
Fabricant : BGP Pharma
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue, stylo)
Teneur : 50 mg/ml (0,8 ml et 0,4 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Hulio[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

♦ pour le traitement des personnes atteintes d'hidradénite suppurée modérée à grave :

- qui ont au moins trois abcès ou nodules;
- qui présentent des lésions dans au moins deux régions anatomiques distinctes, dont l'une de stade Hurley II ou III;
- qui ont une réponse insuffisante à une antibiothérapie orale d'une durée d'au moins trois mois.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 6 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale 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).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Hulio[MC] est un médicament biosimilaire de l'adalimumab, dont le produit de référence est Humira[MC]. L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui s'administre par voie sous-cutanée. Il se lie compétitivement au facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα), ce qui prévient la réponse inflammatoire. Hulio[MC], tout comme son produit de référence Humira[MC], est notamment indiqué pour le traitement de « l'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive chez les adultes et chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans pesant 30 kg ou plus) qui n'ont pas répondu à un traitement classique, y compris un traitement par des antibiotiques à action générale ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 2e évaluation de l'adalimumab par l'INESSS pour cette indication. La 1re évaluation, en octobre 2016 (INESSS 2016), portait sur Humira[MC], le produit biologique de référence.

Dernièrement, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a mené diverses consultations dans le cadre de l'implantation d'une stratégie sur les médicaments biosimilaires et a transmis à l'INESSS les préoccupations émises par certains cliniciens, notamment au sujet du remboursement de l'adalimumab. Plus précisément, ces derniers demandent entre autres que l'adalimumab soit inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hidradénite suppurée. La présente évaluation des biosimilaires de l'adalimumab est réalisée à la demande du MSSS. À cet effet, l'INESSS a sollicité les fabricants des biosimilaires de l'adalimumab présentement commercialisés pour cette réévaluation.

Bref historique

Octobre 2016 Humira[MC]	Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicaments d'exception – Valeur thérapeutique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La prévalence de l'hidradénite suppurée serait de 0,1 à 2 %, selon les lignes directrices nord-américaines (Alikhan 2019). Il s'agit d'une maladie inflammatoire, récurrente et chronique qui se manifeste notamment par des nodules sous-cutanés. Ces nodules peuvent donner lieu à des lésions inflammatoires profondes et douloureuses, le plus souvent au niveau des aisselles, de l'aine et des régions anogénitales. Ces lésions entraînent la formation d'abcès, de furoncles, de cicatrices et de fistules qui peuvent produire un écoulement récurrent. Différents facteurs de risque sont associés à l'hidradénite suppurée, notamment le sexe féminin, le tabagisme, l'obésité et les antécédents familiaux.

Les lésions sont classifiées en 3 stades de gravité, selon la classification de Hurley. Le stade 1 est caractérisé par des abcès sans formation de fistules ni de cicatrices. Le stade 2 comporte des abcès récidivants avec formation de fistules et de cicatrices. Quant au stade 3, il s'agit d'une atteinte diffuse avec des fistules interconnectées et des abcès sur toute l'étendue de la zone atteinte. Des données américaines indiquent que lors du diagnostic, environ 60 % des patients présenteraient un stade Hurley I, 38 % un stade II et 2 % un stade III (Vazquez 2013).

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

Le traitement de l'hidradénite suppurée est empirique. Des agents topiques, entre autres, la clindamycine et des savons antiseptiques, peuvent être utilisés en 1re intention de traitement. En cas d'inefficacité, des antibiotiques par voie orale sont habituellement prescrits, notamment ceux de la classe des tétracyclines, pour une durée de 3 à 6 mois. De plus, certaines thérapies hormonales et des rétinoïdes oraux peuvent être envisagés. Des agents biologiques sont également considérés pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée ou grave, notamment en cas d'inefficacité d'un traitement antibiotique. L'adalimumab est actuellement le seul agent biologique homologué par Santé Canada pour cette indication. Il ne figure pas sur les listes des médicaments pour le traitement de cette maladie, néanmoins, certains patients peuvent y avoir accès par la mesure du patient d'exception. Toutes ces interventions peuvent être combinées à l'exérèse chirurgicale des lésions et à l'injection intra-lésionnelle de corticostéroïdes.

Besoin de santé

Les options médicamenteuses pour le traitement de l'hidradénite suppurée sont limitées. Le traitement peut être complexe et nécessiter une combinaison de traitements pharmacologiques et d'interventions chirurgicales. Il existe un besoin d'options thérapeutiques efficaces et bien tolérées, particulièrement pour les patients atteints d'une forme modérée à grave de la maladie qui ont eu une réponse insuffisante à une antibiothérapie orale.

Analyse des données

Les études cliniques décrites ci-dessous ont été effectuées avec le produit biologique de référence (Humira[MC]). En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires de l'INESSS, l'avis de conformité émis par Santé Canada confirme qu'Hulio[MC] est similaire sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. Par conséquent, les résultats obtenus peuvent être extrapolés au biosimilaire.

<u>Évaluation antérieure</u>

À la 1re évaluation en 2016, l'évaluation de la valeur thérapeutique reposait sur les études PIONEER I et PIONEER II (Kimball 2016), soit 2 études de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et contre placebo, réalisées sur des adultes atteints d'hidradénite suppurée modérée à grave n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à une antibiothérapie par voie orale. Les patients de l'essai PIONEER I devaient avoir cessé l'antibiothérapie au moins 28 jours avant le début de l'étude, alors que ceux de l'essai PIONEER II pouvaient la poursuivre. Les patients ont d'abord été répartis pour recevoir le placebo ou l'adalimumab 160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2, puis 40 mg chaque semaine pour un total de 12 semaines. Par la suite, ils ont été répartis à nouveau comme suit, pour une durée de 24 semaines :

- Les patients qui ont reçu l'adalimumab ont été répartis pour recevoir le placebo, l'adalimumab 40 mg chaque semaine ou l'adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines.
- Les patients qui ont reçu le placebo dans PIONEER I sont transférés à l'adalimumab 40 mg chaque semaine, alors que ceux de PIONNER II ont poursuivi avec le placebo.

Après la 2e répartition, certains patients pouvaient à tout moment se retirer de l'étude, entrer dans la phase ouverte et recevoir l'adalimumab.

Les résultats de ces études indiquent que l'adalimumab est efficace pour diminuer les signes et symptômes de l'hidradénite suppurée modérée à grave et pour améliorer la qualité de vie des patients à 12 semaines. Cependant, il était difficile de tirer des conclusions sur l'efficacité de l'adalimumab jusqu'à 36 semaines, en raison du taux élevé d'abandons. Par conséquent, dans le contexte de cette 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).

chronique, des données à long terme ont été considérées comme nécessaires afin de déterminer si les effets de l'adalimumab se maintiennent dans le temps. En l'absence de ces données, la valeur thérapeutique de l'adalimumab n'a pas été reconnue en 2016 pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave.

Évaluation actuelle

Parmi les publications analysées, la publication de Zouboulis 2019, présentant des données à long terme des essais PIONEER I et II, ainsi que l'étude SOLACE (Gulliver 2021, Gulliver 2022) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Étude de prolongation des essais PIONEER I et II (Zouboulis)

Il s'agit d'une étude qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab jusqu'à 3 ans chez des patients atteints d'hidradénite suppurée qui ont effectué les essais PIONEER I et II. Les 88 patients inclus devaient avoir reçu de l'adalimumab 40 mg toutes les semaines durant les études PIONEER. Ils ont continué de recevoir l'adalimumab selon cette posologie durant l'étude de prolongation. Les principaux paramètres évalués incluent notamment la réponse sur l'échelle *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSCR) et l'incidence des poussées. La réponse HiSCR est définie par une réduction d'au moins 50 % du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires sans augmentation du nombre d'abcès et de fistules, par rapport à la valeur initiale. Les poussées sont définies par une augmentation d'au moins 25 % du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires avec une augmentation relative d'au moins 2, par rapport à la valeur initiale. Les principaux résultats portant sur la population incluse dans l'étude de prolongation sont les suivants :

- La proportion de patients ayant atteint une réponse à l'échelle HiSCR était de 52,3 % à la semaine 12, 62,5 % à la semaine 36 et 52,3 % à la semaine 168.
- L'incidence des poussées était de 11,4 % à la semaine 12, 5,7 % à la semaine 36, 18,2 % à la semaine 168.
- L'amélioration moyenne du score sur l'échelle de Sartorius modifiée, par rapport à la valeur initiale, était de 23,9 points à 12 semaines, 41,6 points à 36 semaines et 41,5 points à 168 semaines
- Le pourcentage d'amélioration sur l'échelle numérique *Patients' Global Assessment of Skin Pain* (PGASP), par rapport à la valeur initiale, était de 29,1 % à la semaine 12, 38,3 % à la semaine 36, et 25,6 % à la semaine 168.
- L'amélioration moyenne du score au *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), par rapport à la valeur initiale, était de 5,6 points à la semaine 12, 5,6 points à la semaine 36, et 6,5 points à la semaine 168.
- Le pourcentage de patients ayant atteint un score de 0 ou 1 au DLQI était de 6,8 % à la semaine 12, 5,7 % à la semaine 36, et 14,8 % à la semaine 168.

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

- Cette étude de prolongation est de qualité méthodologique acceptable et présente les limites inhérentes et attendues de son devis.
- La durée de l'étude est suffisamment longue et le nombre de patients inclus est acceptable.
- Les résultats portent sur les patients ayant reçu de l'adalimumab 40 mg toutes les semaines dès le début des études PIONEER, ce qui est pertinent, puisque cela permet d'évaluer l'effet à plus long terme de l'adalimumab lorsqu'utilisé selon la posologie approuvée par Santé Canada pour les adultes atteints d'hidradénite suppurée modérée à grave.

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

- Les données des populations des 2 études pivots PIONEER I et II ont été regroupées pour l'étude de prolongation, ce qui est acceptable.
- Les paramètres d'évaluation sont d'intérêts et correspondent globalement à ceux de la phase initiale des études PIONEER.
- Seule une analyse statistique descriptive est présente, ce qui est acceptable dans le contexte d'une étude de prolongation.
- Un taux élevé d'abandons, soit 58 %, a été rapporté dans cette étude de prolongation. Les experts sont d'avis que ce taux élevé pouvait être attendu en raison de la durée de l'étude, des diverses comorbidités et difficultés qui peuvent être associées à cette maladie.

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

- Les caractéristiques des patients sont relativement bien détaillées. Toutefois, il aurait été pertinent d'avoir de l'information concernant l'usage d'antibiotiques systémiques durant cette phase de prolongation, notamment le nombre de traitements reçus, la classe d'antibiotique utilisée ainsi que la durée de traitement.
- Les patients inclus étaient atteints d'hidradénite suppurée depuis en moyenne 10 ans, dont 48 % au stade II selon la classification de Hurley et 52 % au stade III. Le nombre moyen d'abcès et de nodules inflammatoires à l'inclusion était de 9.
- Globalement, la population incluse est représentative de celle qui recevrait l'adalimumab en pratique clinique au Québec.
- L'absence du groupe comparateur placebo, présent dans les études PIONEER, est acceptable dans le contexte de cette étude de prolongation à long terme. Toutefois, cela rend plus incertaine l'interprétation de l'ampleur des bénéfices de l'adalimumab.

Les résultats indiquent que l'effet obtenu à court terme avec l'adalimumab sur l'atteinte d'une réponse HiSCR se maintient à long terme jusqu'à 168 semaines. L'adalimumab a également un effet bénéfique à long terme sur l'incidence des poussées, les lésions, la réduction de la douleur et l'amélioration de la qualité de vie. Par ailleurs, les experts consultés mentionnent que ces résultats sont concordants avec ce qu'ils observent en pratique clinique.

En ce qui concerne l'innocuité, les principaux effets indésirables rapportés avec l'adalimumab pendant l'étude de prolongation sont notamment les infections des voies respiratoires supérieures (19 %), les maux de tête (19 %), les nasopharyngites (18 %), les arthralgies (14 %), l'influenza (15 %), les diarrhées (8 %) et les infections urinaires (10 %). Des effets indésirables sérieux ont été rapportés chez 14 % des patients et environ 15 % des patients ont abandonné le traitement pour cause d'effets indésirables. Le profil d'innocuité a été considéré comme acceptable et similaire à ce qui est observé pendant l'usage de l'adalimumab pour d'autres conditions médicales.

<u>Étude SOLACE (Gulliver 2021)</u>

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle multicentrique réalisée au Canada, d'une durée de 1 an. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité de l'adalimumab pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave dans un contexte de vie réelle. Pour être inclus, les patients devaient être âgés de 18 ans ou plus, avoir reçu un diagnostic d'hidradénite suppurée modérée à grave et avoir besoin d'un changement de leur thérapie en raison notamment d'une réponse inadéquate, d'une intolérance ou d'une mauvaise observance. De plus, ils ne devaient pas avoir reçu d'agents biologiques antérieurement et ni

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

être atteints d'une autre maladie cutanée active. Le paramètre principal d'évaluation est la proportion de patients ayant obtenu une réponse sur l'échelle HiSCR, définie par une diminution d'au moins 50 % du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires sans augmentation du nombre d'abcès et de fistules à la semaine 24, par rapport à la valeur initiale. Les principaux résultats, sur la population en intention de traiter, sont les suivants :

- 68,9 % des patients ont atteint une réponse HiSCR à la semaine 24 (IC95 % = 60,6 à 77,2)
- 70,5 % des patients ont atteint une réponse HiSCR à la semaine 52 (IC95 % = 62,4 à 78,6).

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

- Cette étude observationnelle est de qualité méthodologique acceptable et présente les limites inhérentes et attendues de son devis.
- La durée de l'étude est suffisamment longue et le nombre de patients inclus est approprié.
- La posologie de l'adalimumab utilisée par les patients n'est pas précisée. Toutefois, il est présumé que les patients avaient reçu l'adalimumab à la posologie recommandée au Canada pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave chez l'adulte, soit 1 dose de 40 mg toutes les semaines, précédée de la dose de charge recommandée. Le paramètre d'évaluation principal est d'intérêt et correspond à celui utilisé dans d'autres études cliniques portant sur cette maladie.
- 23 % des patients ont abandonné l'étude, ce qui est considéré comme représentatif de ce qui est observé en pratique clinique selon les experts consultés.

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

- Les caractéristiques des patients sont relativement bien détaillées. Toutefois, il aurait été pertinent d'avoir de l'information concernant l'usage antérieur ou actuel d'antibiotiques systémiques.
- Les patients étaient atteints d'hidradénite suppurée depuis en moyenne 15 ans, dont 69 % au stade II selon la classification de Hurley et 28 % au stade III. Pour ce qui est de la gravité de la maladie selon l'échelle *International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System* (IHS4), approximativement 25 % avaient une forme modérée et 70 % une forme grave. Le nombre moyen d'abcès et de nodules inflammatoires à l'inclusion était de 13,3.
- La population incluse est représentative de celle qui recevrait de l'adalimumab en pratique clinique au Québec.
- L'absence de comparateur est acceptable considérant le devis de l'étude et la condition médicale étudiée.

Les résultats indiquent qu'une proportion cliniquement significative de patients a atteint une réponse HiSCR à la semaine 24. Ces bénéfices se maintiennent jusqu'à 52 semaines. Par ailleurs, des données portant sur le décompte des lésions, soit des abcès, nodules inflammatoires et fistules drainantes, et le nombre total d'abcès et nodules inflammatoires indiquent une diminution numérique de celles-ci après 12 semaines. Cette diminution se maintient également au fil du temps jusqu'à la semaine 52. De plus, parmi les patients ayant obtenu une réponse HiSCR à 24 semaines, la proportion de ceux ayant une forme grave selon l'échelle IHS4 est de 54,1 % à l'inclusion, puis diminue à 7,9 % à la semaine 24 et 8,8 % à la semaine 52.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (chez 2 patients pour chacun) sont la douleur au site d'injection, la douleur aux extrémités, la dépression et le psoriasis. Les effets indésirables ont conduit à l'abandon du traitement par 3,2 % des patients. Le profil d'innocuité

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

a été considéré comme acceptable et similaire à ce qui est observé pendant l'usage de l'adalimumab pour le traitement d'autres conditions médicales.

Une analyse portant sur la qualité de vie et la productivité au travail (Gulliver 2022) a été effectuée dans le cadre de l'étude SOLACE. Les résultats obtenus sur plusieurs échelles évaluant divers aspects de la qualité de vie indiquent une amélioration statistiquement significative à 24 et à 52 semaines comparativement à celui à l'inclusion, et ce, sur toutes les échelles évaluées. De plus, les résultats selon le questionnaire *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire* (WPAI) indiquent notamment qu'il y aurait numériquement moins de perte de productivité et d'absentéisme au travail, bien qu'il n'y ait pas d'analyse statistique. Bien qu'il soit difficile de déterminer la signification clinique de tous ces résultats portant sur la qualité de vie et la productivité en raison du devis de l'étude, il en ressort tout de même qu'une amélioration est observable de façon globale sur les différentes échelles.

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

Perspective du clinicien
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de clinicien. Toutefois, à l'occasion de consultations passées sur d'autres projets en lien avec les agents biologiques et les biosimilaires, l'INESS avait reçu des commentaires de cliniciens indiquant que l'adalimumab devrait figurer sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hidradénite suppurée, en raison de l'efficacité de cet agent et du besoin de santé.

Par ailleurs, les éléments mentionnés ci-dessous dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés au cours des présents travaux.

Les cliniciens mentionnent que l'hidradénite suppurée atteint la qualité de vie des patients de façon importante. Cette maladie peut entraîner notamment une faible estime de soi, de la solitude et de la dépression. Le traitement de l'hidradénite peut donc avoir un effet significatif sur la maladie elle-même, mais aussi sur l'aspect psychologique qui y est associé.

Les cliniciens rapportent que la grande majorité des patients ont besoin d'une combinaison de traitements médicaux et chirurgicaux pour traiter leur hidradénite. L'aspect inflammatoire de la maladie doit être ciblé par les médicaments, notamment l'adalimumab. Ils précisent que les données des études PIONEER I et II montraient des bénéfices cliniques associés à l'utilisation de l'adalimumab pour le traitement de l'hidradénite suppurée. De plus, ils observent chez leurs patients l'efficacité de ce traitement et le maintien de l'effet dans le temps. Ils précisent qu'en pratique clinique, 80 à 90 % des adultes reçoivent 1 dose de 40 mg toutes les semaines, alors que la dose est augmentée à 80 mg toutes les semaines chez certains patients réfractaires, bien qu'il ne s'agisse pas d'une posologie homologuée par Santé Canada.

Par ailleurs, les cliniciens affirment que le contrôle de la maladie est particulièrement important chez les adolescents. Un traitement efficace, administré le plus tôt possible, pourrait permettre d'éviter les stades plus graves de la maladie qui ont un effet débilitant selon eux, y compris les dommages structurels. L'absence d'études cliniques sur les adolescents ne leur paraît pas problématique, puisque l'innocuité 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'adalimumab a déjà été démontrée dans cette population pour d'autres conditions médicales. Par ailleurs, leur expérience clinique de ce médicament montre qu'il est efficace et bien toléré chez les adolescents.

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 traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave est complexe. Malgré une combinaison de traitements pharmacologiques et chirurgicaux, certains patients n'obtiennent pas un bon contrôle de la maladie.
- Aucun agent biologique n'est inscrit sur les listes pour le traitement de cette maladie. Il existe un besoin de médicaments efficaces et bien tolérés, particulièrement pour les patients atteints d'une forme modérée à grave de la maladie qui ont eu une réponse insuffisante à une antibiothérapie orale.
- À court terme, l'adalimumab s'est avéré efficace pour diminuer les signes et symptômes de même que pour améliorer la qualité de vie des patients atteints d'hidradénite suppurée modérée à grave.
- Les résultats d'une étude de prolongation jusqu'à 3 ans des 2 études de phase III évaluées précédemment indiquent un maintien de l'effet de l'adalimumab à long terme sur les signes et symptômes de l'hidradénite suppurée modérée à grave, ainsi que sur la qualité de vie. Cependant, il s'agit d'une étude en devis ouvert sans groupe contrôle.
- Les résultats d'une étude observationnelle canadienne sans groupe contrôle suggèrent que l'adalimumab diminue les signes et symptômes de l'hidradénite suppurée modérée à grave jusqu'à 52 semaines. Il améliore également la qualité de vie et la productivité au travail.
- Selon les données analysées, le profil d'innocuité de l'adalimumab est acceptable et similaire à celui observé pendant son usage pour d'autres pathologies.
- Selon les cliniciens, l'adalimumab représente un traitement efficace à privilégier chez les patients atteints d'hidradénite suppurée modérée à grave. Ils observent les bénéfices cliniques chez leurs patients de même que le maintien à long terme de son effet, et ce, autant chez les adultes que chez les adolescents.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'adalimumab est reconnue pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave.

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que l'étude de prolongation des essais pivots évalués antérieurement indique un maintien au fil du temps des bénéfices cliniques observés à court terme avec l'adalimumab, notamment la diminution des signes et symptômes et l'amélioration de la qualité de vie.
- Une étude observationnelle canadienne montre également les bénéfices de l'usage de l'adalimumab sur les signes et symptômes de la maladie, la qualité de vie et la productivité au travail à 24 semaines de même que le maintien de l'effet jusqu'à 1 an.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 indésirables observés sont ceux attendus de l'adalimumab et aucun nouveau signal d'innocuité préoccupant n'a été détecté.
- Les options de traitements de l'hidradénite suppurée modérée à grave sont limitées. L'adalimumab représente une option de traitement qui pourrait répondre au besoin de certains patients atteints de cette maladie, particulièrement ceux qui ont eu une réponse insuffisante à un antibiotique oral administré sur une durée adéquate.

JUSTESSE DU PRIX

Les tableaux suivants présentent le prix de vente garanti de Hulio[MC] et de ses comparateurs pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave chez l'adulte et l'adolescent.

Coûts d'acquisition de Hulio[MC] et de ses comparateurs (Adulte)

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition annuel
Adalimumab, Sol. Inj S.C. Hulio[MC], BGP Pharma	160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2, puis 40 mg toutes les semaines à partir de la semaine 4.	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg	Année 1 : 25 920 $ Années subséquentes : 24 506 $
COMPARATEURS			
Adalimumab Sol. Inj. S.C. Autres versions biosimilaires[c]	160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2, puis 40 mg toutes les semaines à partir de la semaine 4.	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg 235,64 $/seringue de 20 mg	Année 1 : 25 920 $ Années subséquentes : 24 506 $

Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée.

a Selon la posologie recommandée dans la monographie du produit.

b Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* d'avril 2022 ou selon le prix soumis par le fabricant. Il exclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge du grossiste.

c Les autres biosimilaires d'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments* sont : Abrilada[MC], Amgevita[MC], Hadlima[MC] et Hadlima[MC] PushTouch[MC], Hyrimoz[MC], Idacio[MC], Simlandi[MC], Yuflyma[MC].

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

Coûts d'acquisition de Hulio[MC] et de ses comparateurs (Adolescent)

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition annuel
Adalimumab, Sol. Inj S.C. Hulio[MC], BGP Pharma	80 mg à la semaine 0, puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1[c].	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg	Année 1 : 13 196 $ Années subséquentes : 12 253 $
COMPARATEURS			
Adalimumab, Sol. Inj S.C. Autres versions biosimilaires[c]	80 mg à la semaine 0, puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1.	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg 235,64 $/seringue de 20 mg	Année 1 : 13 196 $ Années subséquentes : 12 253 $

Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée.

a Selon la posologie recommandée dans la monographie du produit.

b Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* d'avril 2022 ou selon le prix soumis par le fabricant. Il exclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge du grossiste.

c Les autres biosimilaires d'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments* sont : Abrilada[MC], Amgevita[MC], Hadlima[MC] et Hadlima[MC] PushTouch[MC], Hyrimoz[MC], Idacio[MC], Simlandi[MC], Yuflyma[MC].

À titre informatif, depuis l'entrée en vigueur le 13 avril 2022 de la mesure de transition obligatoire vers les médicaments biosimilaires (RAMQ 2021, RAMQ 2022), Humira[MC] n'est plus remboursé pour les patients en cours de traitement, sauf pour de rares exceptions prévues au règlement. Pour l'adolescent, son coût d'acquisition annuel est respectivement de 19 999 et 18 570 $ pour l'année 1 et les années subséquentes. Pour l'adulte, il est respectivement de 39 283 et 37 140 $ pour l'année 1 et les années subséquentes.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer Hulio[MC] à Humira[MC], sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires, pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave chez les adolescents et les adultes. Le fabricant estime que pour les adolescents, le coût de traitement annuel par Hulio[MC] est [redacted] à celui d'Humira[MC] de [redacted] et [redacted] $, respectivement pour l'année 1 et les années subséquentes. Pour les adultes, il est [redacted] de [redacted] et [redacted] $, respectivement, pour l'année 1 et les années subséquentes.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, car il convient d'une efficacité et d'une innocuité non différentielles entre Hulio[MC], Humira[MC] et les biosimilaires d'adalimumab. Il a toutefois apporté quelques modifications à l'analyse précitée. Bien que l'adalimumab ne soit pas inscrit sur la *Liste des médicaments* pour l'hidradénite suppurée modérée à grave, plusieurs patients le reçoivent actuellement par le biais du patient d'exception pour cette indication. Aussi l'INESSS retient-il tous les autres biosimilaires de l'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments*, de même formulation et teneur, comme comparateurs d'Hulio[MC]. Il est à noter que, depuis le 13 avril 2022, le transfert des patients recevant les produits biologiques de référence vers les biosimilaires est obligatoire, sauf pour de rares

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

exceptions (RAMQ, 2021) et conséquemment, le médicament biologique d'origine (Humira[MC]) a été exclu des comparateurs.

Résultat de l'analyse de minimisation des coûts comparant Hulio[MC] aux autres biosimilaires de l'adalimumab pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave chez les adolescents et les adultes (INESSS)

Médicament	**Coût de traitement annuel[a]** (Année 1 et années subséquentes)	**ΔCoût annuel**
Hulio[MC]		
Adolescents	14 002 et 13 011 $	s. o.
Adultes	27 403 et 25 901 $	
Autres biosimilaires d'adalimumab[b]		
Adolescents	14 002 et 13 011 $	0 $
Adultes	27 403 et 25 901 $	0 $

ΔCoût : Différence de coût; s. o. : Sans objet.

a Ce coût inclut le coût moyen des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les autres biosimilaires d'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments* sont : Abrilada[MC], Amgevita[MC], Hadlima[MC] PushTouch[MC], Hyrimoz[MC], Idacio[MC], Simlandi[MC], Yuflyma[MC].

Il en ressort que le coût de traitement annuel par Hulio[MC] est identique à celui de ses comparateurs. À titre informatif, il est inférieur d'environ 33 % à celui d'Humira[MC].

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement d'Hulio[MC] pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave chez l'adulte et l'adolescent. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques ainsi que sur différents postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	**Valeurs** (valeurs autres)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients admissibles au traitement à l'adalimumab pour l'HS au Québec (sur 3 ans) 12 à 17 ans ≥ 18 ans	[redacted], [redacted] et [redacted] [redacted], [redacted] et [redacted]	[redacted]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché d'Hulio[MC] ou biosimilaires d'adalimumab inscrits sur *la Liste des médicaments* (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	100, 100 et 100 % (98, 98 et 98 %)[b]
Provenance de ses parts de marché	Humira[MC]	Biosimilaires d'adalimumab
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen annuel de traitement à l'adalimumab, par patient 12 à 17 ans ≥ 18 ans	[redacted] $ [redacted] $	13 506 $ 26 652 $

HS : Hidradénite suppurée; s. o. : Sans objet.

a Ce nombre est calculé à partir des données de la RAMQ sur l'utilisation de l'adalimumab pour le traitement de l'HS par la mesure du patient d'exception en 2021.

b Les parts de marché sont celles de tous les biosimilaires inscrits sur la *Liste des médicaments*. Il est supposé que le marché serait réparti entre ces derniers de façon plus ou moins équitable.

Selon le fabricant, des [redacted] $ sur 3 ans sont à prévoir sur le budget de la RAMQ, en se basant sur l'hypothèse selon laquelle [redacted] patients ([redacted] adolescents et [redacted] adultes) seraient traités au cours de ces années.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est acceptable à l'égard de l'utilisation relative des traitements et des parts de marché attendues d'Hulio[MC]. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées puisque celles-ci surestiment largement le nombre de patients attendu. Ainsi, l'INESSS a préféré recourir à l'utilisation des données médico-administratives auxquelles il a accès pour son analyse. La principale modification additionnelle apportée à l'analyse du fabricant et ayant le plus d'effet sur les résultats concerne la provenance des parts de marché du produit évalué. Humira[MC] n'étant plus retenu, le scénario actuel et le nouveau scénario sont identiques. Conséquemment, l'impact net tend vers 0 dans un contexte d'utilisation d'un biosimilaire avec de multiples indications de traitement. Tous les patients atteints d'hidradénite suppurée requérant de l'adalimumab reçoivent un biosimilaire depuis avril 2022.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 Hulio[MC] sur la *Liste des médicaments* pour le traitement de l'HS modérée à grave chez les adolescents et les adultes (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a,b]	4 267 747 $	4 348 330 $	4 430 443 $	13 046 520 $
Nombre de personnes	170	173	177	520
IMPACT NET[c]				
RAMQ[a,d]	0 $	0 $	0 $	0 $

HS : Hidradénite suppurée.

a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ. Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais de leur franchise et coassurance.

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

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

d Les coûts actuellement couverts par le régime général d'assurance médicaments sont considérés dans l'analyse principale.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, un impact nul est attendu sur le budget de la RAMQ à la suite de l'ajout d'une indication reconnue à Hulio[MC] sur la *Liste des médicaments*, avec la prise en compte des coûts couverts par la RAMQ pour l'utilisation de l'adalimumab dans le cadre de la mesure du patient d'exception. Toutefois, en excluant cette mesure, des coûts de 13,0 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 520 patients (dont 6 adolescents) seraient traités au cours de ces années.

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

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

Valeur thérapeutique

- Le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave est complexe. Malgré une combinaison de traitements pharmacologiques et chirurgicaux, certains patients n'obtiennent pas un bon contrôle de la maladie. Aucun agent biologique n'est inscrit sur les listes pour le traitement de cette maladie. Il existe donc un besoin de médicaments qui préviendraient l'apparition de nouvelles lésions, diminueraient les lésions présentes et la douleur associée, réduiraient l'inflammation et amélioreraient la qualité de vie des patients.
- À court terme, l'adalimumab s'est avéré efficace pour diminuer les signes et symptômes de même que pour améliorer la qualité de vie des patients atteints d'hidradénite suppurée modérée à grave.
- Des données non comparatives à plus long terme, jusqu'à 3 ans, indiquent un maintien de l'effet de l'adalimumab sur les signes et symptômes de l'hidradénite suppurée modérée à grave ainsi que sur la qualité de vie.
- Les résultats d'une étude observationnelle canadienne sans groupe contrôle suggèrent que l'adalimumab diminue les signes et symptômes de l'hidradénite suppurée modérée à grave jusqu'à 52 semaines, et qu'il améliore la qualité de vie et la productivité au travail.
- Les données d'innocuité des études analysées indiquent un profil acceptable et similaire à celui observé pendant l'usage de l'adalimumab pour d'autres pathologies.

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

- Selon les cliniciens, l'adalimumab représente un traitement efficace à privilégier chez les patients atteints d'hidradénite suppurée modérée à grave. Ils observent les bénéfices cliniques chez leurs patients de même que le maintien à long terme de son effet, et ce, autant chez les adultes que les adolescents.

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

- Le prix de vente garanti d'une seringue ou d'un stylo de 40 mg d'Hulio^MC est de 471,27 $. Pour l'adolescent, son coût d'acquisition annuel est de 13 196 $ la première année et de 12 253 $ les années subséquentes. Pour l'adulte, il est de 25 920 et 24 506 $, respectivement, pour l'année 1 et les années subséquentes.
- Le prix d'Hulio^MC est identique à celui de ses comparateurs, à teneur égale.

Fardeau budgétaire

- Un impact nul est attendu sur le budget de la RAMQ, depuis l'avis de transition aux médicaments biosimilaires, advenant l'ajout d'une indication reconnue à Hulio^MC sur la *Liste des médicaments.*

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Hulio^MC sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave.

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

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que l'étude de prolongation des essais pivots évalués antérieurement indique un maintien au fil du temps des bénéfices cliniques observés à court terme avec l'adalimumab, notamment sur la diminution des signes et symptômes ainsi que sur l'amélioration de la qualité de vie.
- Une étude observationnelle canadienne montre également les bénéfices de l'usage de l'adalimumab sur les signes et symptômes de la maladie, la qualité de vie et la productivité au travail à 24 semaines de même que le maintien de l'effet jusqu'à 1 an.
- Les effets indésirables observés sont ceux attendus de l'adalimumab et aucun nouveau signal d'innocuité préoccupant n'a été détecté.
- Les options de traitements de l'hidradénite suppurée modérée à grave sont limitées. L'adalimumab représente une option de traitement qui pourrait répondre au besoin de certains patients atteints de cette maladie, particulièrement ceux qui ont eu une réponse insuffisante à un antibiotique oral administré sur une durée adéquate.
- Comparativement aux autres biosimilaires d'adalimumab, Hulio^MC a un prix identique.
- Un impact nul est attendu sur le budget de la RAMQ, depuis l'avis de transition aux médicaments biosimilaires, advenant l'ajout d'une indication reconnue à Hulio^MC sur la *Liste des médicaments.*

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement constituerait une décision responsable juste et équitable, si son utilisation était

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

encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Hulio[MC] a fait l'objet d'une négociation confidentielle pour de multiples indications. Afin que les constats économiques ci-dessus demeurent les mêmes, tout rabais ou ristourne s'appliquant à ce produit doit être considéré.
- À titre informatif, d'autres biosimilaires d'adalimumab (Abrilada[MC], Amgevita[MC], Hadlima[MC] et Hadlima[MC] PushTouch[MC], Hyrimoz[MC]) font présentement l'objet d'une évaluation à l'INESSS pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave chez les adolescents et les adultes.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Alikhan A, Sayed C, Alavi A, et coll.** North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: a publication from United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: part II: topical, intralesional, and systematic medical management. J Am Acad Dermatol 2019;81(1):91-101.
- **Gulliver W, Alavi A, Wiseman MC, et coll.** Real-world effectiveness of adalimumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: the 1-year SOLACE study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2021;35(12):2431-9.
- **Gulliver W, Alavi A, Wiseman MC, et coll.** Real-world moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: decrease in disease burden with adalimumab. J Cutan Med Surg 2022. doi: 10.1177/12034754221088584.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Humira[MC] - Hidradénite suppurée. Québec. Qc :INESSS;2016. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2016/Humira_HS_2016_10.pdf
- **Kimball AB, Okun MM, Williams DA, et coll.** Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. N Engl J Med 2016;375(5):422-34.
- **Régie de l'assurance maladie.** Transition aux médicaments biosimilaires pour les patients utilisant des médicaments biologiques de référence. Québec. RAMQ 2021. Disponible à : https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2021/info109-21.pdf
- **Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, et coll.** Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. J Invest Dermatol 2013;133(1):97-103.
- **Zouboulis CC, Okun MM, Prens EP, et coll.** Long-term adalimumab efficacy in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa/acne inversa: 3-year results of a phase 3 open-label extension study. J Am Acad Dermatol. 2019;80(1):60–9.

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).

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires d'adalimumab évalués par l'INESSS (juin 2022)

	Produit de référence	**Médicaments biosimilaires**															
Marque de commerce	**Humira**MC	**Abrilada**MC		**Amgevita**MC		**Hadlima**MC **et Hadlima**MC **PushTouch**MC		**Hulio**MC		**Hyrimoz**MC		**Idacio**MC		**Simlandi**MC		**Yuflyma**MC	
Fabricant	AbbVie	Pfizer		Amgen		Organon		BGP		Sandoz		Fresenius		Jamp		Celltrion	
Teneur	50 mg/ml	50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		100 mg/ml		100 mg/ml	
Formats disponibles																	
Présentation	Seringue préremplie	Stylo (SureClickMC)	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Stylo (SureClickMC)	Seringue préremplie	Stylo (PushTouchMC)	Seringue préremplie	Stylo (YpsomateMC)	Seringue préremplie	Stylo (SensoreadyMC)	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Stylo
80 mg (0,8 ml)															✓			
40 mg (0,4 ml)															✓	✓	✓	✓
40 mg (0,8 ml)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie			✓		✓				✓		✓							
Formulation[a]																	
	Avec citrate de sodium et acide citrique	Sans citrate		Sans citrate		Avec citrate de sodium et acide citrique		Sans citrate		Avec acide citrique		Avec citrate de sodium et acide citrique		Sans citrate		Sans citrate	
Indications de paiement évaluées																	
	APso, CU, MC, SA,PAR, PSO, HS*	AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO, HS		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO, HS		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO, HS		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO, HS		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO, HS		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	
Présence de latex ou d'un dérivé du latex[b]																	
	Non	Non		Oui (capuchon d'aiguille)		Non		Non		Non		Non		Non		Non	

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

Prix unitaire[c]																	
80 mg (0,8 ml)	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	942,54 $	s. o.	s. o.	s. o.
40 mg (0,4 ml)	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $
40 mg (0,8 ml)	714,24 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie	s. o.	s. o	s. o.	235,64 $	s. o.	s. o.		235,64 $	s. o.	235,64 $	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.

AJIP : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire; APso : Arthrite psoriasique; CU : Colite ulcéreuse; MC : Maladie de Crohn; HS : Hidradénite suppurée; PAR : Polyarthrite rhumatoïde; PSO : Psoriasis en plaques; s. o. : Sans objet; SA : Spondylarthrite ankylosante.

a En lien avec douleur et inconfort à l'injection.

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

c Prix de vente garanti tiré de la mise à jour de la *Liste des médicaments* du 28 janvier 2022 ou prix soumis par le fabricant.

Bleu pâle : Médicaments présentement à l'étude.

*a été évalué en octobre 2016 et avait fait l'objet d'un 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).

HYRIMOZ[MC]

Hidradénite suppurée

Avis transmis au ministre en juin 2022

Marque de commerce : Hyrimoz
Dénomination commune : Adalimumab
Fabricant : Sandoz
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue, stylo)
Teneur : 50 mg/ml (0,8ml et 0,4 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Hyrimoz[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

♦ pour le traitement des personnes atteintes d'hidradénite suppurée modérée à grave :

- qui ont au moins trois abcès ou nodules;
- qui présentent des lésions dans au moins deux régions anatomiques distinctes, dont l'une de stade Hurley II ou III;
- qui ont une réponse insuffisante à une antibiothérapie orale d'une durée d'au moins trois mois.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 6 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale 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).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Hyrimoz[MC] est un médicament biosimilaire de l'adalimumab, dont le produit de référence est Humira[MC]. L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui s'administre par voie sous-cutanée. Il se lie compétitivement au facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα), ce qui prévient la réponse inflammatoire. Hyrimoz[MC], tout comme son produit de référence Humira[MC], est notamment indiqué pour le traitement de « l'hidradénite suppurée modérément à fortement évolutive chez les adultes et chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans pesant 30 kg ou plus) qui n'ont pas répondu à un traitement classique, y compris un traitement par des antibiotiques à action générale ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 2e évaluation de l'adalimumab par l'INESSS pour cette indication. La 1re évaluation, en octobre 2016 (INESSS 2016), portait sur Humira[MC], le produit biologique de référence.

Dernièrement, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a mené diverses consultations dans le cadre de l'implantation d'une stratégie sur les médicaments biosimilaires et a transmis à l'INESSS les préoccupations émises par certains cliniciens, notamment au sujet du remboursement de l'adalimumab. Plus précisément, ces derniers demandent entre autres que l'adalimumab soit inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hidradénite suppurée. La présente évaluation des biosimilaires de l'adalimumab est réalisée à la demande du MSSS. À cet effet, l'INESSS a sollicité les fabricants des biosimilaires de l'adalimumab présentement commercialisés pour cette réévaluation.

Bref historique

Octobre 2016 Humira[MC]	Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicaments d'exception – Valeur thérapeutique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La prévalence de l'hidradénite suppurée serait de 0,1 à 2 %, selon les lignes directrices nord-américaines (Alikhan 2019). Il s'agit d'une maladie inflammatoire, récurrente et chronique qui se manifeste notamment par des nodules sous-cutanés. Ces nodules peuvent donner lieu à des lésions inflammatoires profondes et douloureuses, le plus souvent au niveau des aisselles, de l'aine et des régions anogénitales. Ces lésions entraînent la formation d'abcès, de furoncles, de cicatrices et de fistules qui peuvent produire un écoulement récurrent. Différents facteurs de risque sont associés à l'hidradénite suppurée, notamment le sexe féminin, le tabagisme, l'obésité et les antécédents familiaux.

Les lésions sont classifiées en 3 stades de gravité, selon la classification de Hurley. Le stade 1 est caractérisé par des abcès sans formation de fistules ni de cicatrices. Le stade 2 comporte des abcès récidivants avec formation de fistules et de cicatrices. Quant au stade 3, il s'agit d'une atteinte diffuse avec des fistules interconnectées et des abcès sur toute l'étendue de la zone atteinte. Des données américaines indiquent que lors du diagnostic, environ 60 % des patients présenteraient un stade Hurley I, 38 % un stade II et 2 % un stade III (Vazquez 2013).

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

Le traitement de l'hidradénite suppurée est empirique. Des agents topiques, entre autres, la clindamycine et des savons antiseptiques, peuvent être utilisés en 1re intention de traitement. En cas d'inefficacité, des antibiotiques par voie orale sont habituellement prescrits, notamment ceux de la classe des tétracyclines, pour une durée de 3 à 6 mois. De plus, certaines thérapies hormonales et des rétinoïdes oraux peuvent être envisagés. Des agents biologiques sont également considérés pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée ou grave, notamment en cas d'inefficacité d'un traitement antibiotique. L'adalimumab est actuellement le seul agent biologique homologué par Santé Canada pour cette indication. Il ne figure pas sur les listes des médicaments pour le traitement de cette maladie, néanmoins, certains patients peuvent y avoir accès par la mesure du patient d'exception. Toutes ces interventions peuvent être combinées à l'exérèse chirurgicale des lésions et à l'injection intra-lésionnelle de corticostéroïdes.

Besoin de santé

Les options médicamenteuses pour le traitement de l'hidradénite suppurée sont limitées. Le traitement peut être complexe et nécessiter une combinaison de traitements pharmacologiques et d'interventions chirurgicales. Il existe un besoin d'options thérapeutiques efficaces et bien tolérées, particulièrement pour les patients atteints d'une forme modérée à grave de la maladie qui ont eu une réponse insuffisante à une antibiothérapie orale.

Analyse des données

Les études cliniques décrites ci-dessous ont été effectuées avec le produit biologique de référence (Humira[MC]). En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires de l'INESSS, l'avis de conformité émis par Santé Canada confirme qu'Hyrimoz[MC] est similaire sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. Par conséquent, les résultats obtenus peuvent être extrapolés au biosimilaire.

<u>Évaluation antérieure</u>

À la 1re évaluation en 2016, l'évaluation de la valeur thérapeutique reposait sur les études PIONEER I et PIONEER II (Kimball 2016), soit 2 études de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et contre placebo, réalisées sur des adultes atteints d'hidradénite suppurée modérée à grave n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à une antibiothérapie par voie orale. Les patients de l'essai PIONEER I devaient avoir cessé l'antibiothérapie au moins 28 jours avant le début de l'étude, alors que ceux de l'essai PIONEER II pouvaient la poursuivre. Les patients ont d'abord été répartis pour recevoir le placebo ou l'adalimumab 160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2, puis 40 mg chaque semaine pour un total de 12 semaines. Par la suite, ils ont été répartis à nouveau comme suit, pour une durée de 24 semaines :

- Les patients qui ont reçu l'adalimumab ont été répartis pour recevoir le placebo, l'adalimumab 40 mg chaque semaine ou l'adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines.
- Les patients qui ont reçu le placebo dans PIONEER I sont transférés à l'adalimumab 40 mg chaque semaine, alors que ceux de PIONNER II ont poursuivi avec le placebo.

Après la 2e répartition, certains patients pouvaient à tout moment se retirer de l'étude, entrer dans la phase ouverte et recevoir l'adalimumab.

Les résultats de ces études indiquent que l'adalimumab est efficace pour diminuer les signes et symptômes de l'hidradénite suppurée modérée à grave et pour améliorer la qualité de vie des patients à 12 semaines. Cependant, il était difficile de tirer des conclusions sur l'efficacité de l'adalimumab jusqu'à 36 semaines, en raison du taux élevé d'abandons. Par conséquent, dans le contexte de cette 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).

chronique, des données à long terme ont été considérées comme nécessaires afin de déterminer si les effets de l'adalimumab se maintiennent dans le temps. En l'absence de ces données, la valeur thérapeutique de l'adalimumab n'a pas été reconnue en 2016 pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave.

Évaluation actuelle

Parmi les publications analysées, la publication de Zouboulis 2019, présentant des données à long terme des essais PIONEER I et II, ainsi que l'étude SOLACE (Gulliver 2021, Gulliver 2022) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Étude de prolongation des essais PIONEER I et II (Zouboulis)

Il s'agit d'une étude qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab jusqu'à 3 ans chez des patients atteints d'hidradénite suppurée qui ont effectué les essais PIONEER I et II. Les 88 patients inclus devaient avoir reçu de l'adalimumab 40 mg toutes les semaines durant les études PIONEER. Ils ont continué de recevoir l'adalimumab selon cette posologie durant l'étude de prolongation. Les principaux paramètres évalués incluent notamment la réponse sur l'échelle *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSCR) et l'incidence des poussées. La réponse HiSCR est définie par une réduction d'au moins 50 % du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires sans augmentation du nombre d'abcès et de fistules, par rapport à la valeur initiale. Les poussées sont définies par une augmentation d'au moins 25 % du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires avec une augmentation relative d'au moins 2, par rapport à la valeur initiale. Les principaux résultats portant sur la population incluse dans l'étude de prolongation sont les suivants :

- La proportion de patients ayant atteint une réponse à l'échelle HiSCR était de 52,3 % à la semaine 12, 62,5 % à la semaine 36 et 52,3 % à la semaine 168.
- L'incidence des poussées était de 11,4 % à la semaine 12, 5,7 % à la semaine 36, 18,2 % à la semaine 168.
- L'amélioration moyenne du score sur l'échelle de Sartorius modifiée, par rapport à la valeur initiale, était de 23,9 points à 12 semaines, 41,6 points à 36 semaines et 41,5 points à 168 semaines
- Le pourcentage d'amélioration sur l'échelle numérique *Patients' Global Assessment of Skin Pain* (PGASP), par rapport à la valeur initiale, était de 29,1 % à la semaine 12, 38,3 % à la semaine 36, et 25,6 % à la semaine 168.
- L'amélioration moyenne du score au *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), par rapport à la valeur initiale, était de 5,6 points à la semaine 12, 5,6 points à la semaine 36, et 6,5 points à la semaine 168.
- Le pourcentage de patients ayant atteint un score de 0 ou 1 au DLQI était de 6,8 % à la semaine 12, 5,7 % à la semaine 36, et 14,8 % à la semaine 168.

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

- Cette étude de prolongation est de qualité méthodologique acceptable et présente les limites inhérentes et attendues de son devis.
- La durée de l'étude est suffisamment longue et le nombre de patients inclus est acceptable.
- Les résultats portent sur les patients ayant reçu de l'adalimumab 40 mg toutes les semaines dès le début des études PIONEER, ce qui est pertinent, puisque cela permet d'évaluer l'effet à plus long terme de l'adalimumab lorsqu'utilisé selon la posologie approuvée par Santé Canada pour les adultes atteints d'hidradénite suppurée modérée à grave.

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

- Les données des populations des 2 études pivots PIONEER I et II ont été regroupées pour l'étude de prolongation, ce qui est acceptable.
- Les paramètres d'évaluation sont d'intérêts et correspondent globalement à ceux de la phase initiale des études PIONEER.
- Seule une analyse statistique descriptive est présente, ce qui est acceptable dans le contexte d'une étude de prolongation.
- Un taux élevé d'abandons, soit 58 %, a été rapporté dans cette étude de prolongation. Les experts sont d'avis que ce taux élevé pouvait être attendu en raison de la durée de l'étude, des diverses comorbidités et difficultés qui peuvent être associées à cette maladie.

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

- Les caractéristiques des patients sont relativement bien détaillées. Toutefois, il aurait été pertinent d'avoir de l'information concernant l'usage d'antibiotiques systémiques durant cette phase de prolongation, notamment le nombre de traitements reçus, la classe d'antibiotique utilisée ainsi que la durée de traitement.
- Les patients inclus étaient atteints d'hidradénite suppurée depuis en moyenne 10 ans, dont 48 % au stade II selon la classification de Hurley et 52 % au stade III. Le nombre moyen d'abcès et de nodules inflammatoires à l'inclusion était de 9.
- Globalement, la population incluse est représentative de celle qui recevrait l'adalimumab en pratique clinique au Québec.
- L'absence du groupe comparateur placebo, présent dans les études PIONEER, est acceptable dans le contexte de cette étude de prolongation à long terme. Toutefois, cela rend plus incertaine l'interprétation de l'ampleur des bénéfices de l'adalimumab.

Les résultats indiquent que l'effet obtenu à court terme avec l'adalimumab sur l'atteinte d'une réponse HiSCR se maintient à long terme jusqu'à 168 semaines. L'adalimumab a également un effet bénéfique à long terme sur l'incidence des poussées, les lésions, la réduction de la douleur et l'amélioration de la qualité de vie. Par ailleurs, les experts consultés mentionnent que ces résultats sont concordants avec ce qu'ils observent en pratique clinique.

En ce qui concerne l'innocuité, les principaux effets indésirables rapportés avec l'adalimumab pendant l'étude de prolongation sont notamment les infections des voies respiratoires supérieures (19 %), les maux de tête (19 %), les nasopharyngites (18 %), les arthralgies (14 %), l'influenza (15 %), les diarrhées (8 %) et les infections urinaires (10 %). Des effets indésirables sérieux ont été rapportés chez 14 % des patients et environ 15 % des patients ont abandonné le traitement pour cause d'effets indésirables. Le profil d'innocuité a été considéré comme acceptable et similaire à ce qui est observé pendant l'usage de l'adalimumab pour d'autres conditions médicales.

<u>Étude SOLACE (Gulliver 2021)</u>

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle multicentrique réalisée au Canada, d'une durée de 1 an. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité de l'adalimumab pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave dans un contexte de vie réelle. Pour être inclus, les patients devaient être âgés de 18 ans ou plus, avoir reçu un diagnostic d'hidradénite suppurée modérée à grave et avoir besoin d'un changement de leur thérapie en raison notamment d'une réponse inadéquate, d'une intolérance ou d'une mauvaise observance. De plus, ils ne devaient pas avoir reçu d'agents biologiques antérieurement ni être

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

atteints d'une autre maladie cutanée active. Le paramètre principal d'évaluation est la proportion de patients ayant obtenu une réponse sur l'échelle HiSCR, définie par une diminution d'au moins 50 % du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires sans augmentation du nombre d'abcès et de fistules à la semaine 24, par rapport à la valeur initiale. Les principaux résultats, sur la population en intention de traiter, sont les suivants :

- 68,9 % des patients ont atteint une réponse HiSCR à la semaine 24 (IC95 % = 60,6 à 77,2)
- 70,5 % des patients ont atteint une réponse HiSCR à la semaine 52 (IC95 % = 62,4 à 78,6).

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

- Cette étude observationnelle est de qualité méthodologique acceptable et présente les limites inhérentes et attendues de son devis.
- La durée de l'étude est suffisamment longue et le nombre de patients inclus est approprié.
- La posologie de l'adalimumab utilisée par les patients n'est pas précisée. Toutefois, il est présumé que les patients avaient reçu l'adalimumab à la posologie recommandée au Canada pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave chez l'adulte, soit 1 dose de 40 mg toutes les semaines, précédée de la dose de charge recommandée. Le paramètre d'évaluation principal est d'intérêt et correspond à celui utilisé dans d'autres études cliniques portant sur cette maladie.
- 23 % des patients ont abandonné l'étude, ce qui est considéré comme représentatif de ce qui est observé en pratique clinique selon les experts consultés.

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

- Les caractéristiques des patients sont relativement bien détaillées. Toutefois, il aurait été pertinent d'avoir de l'information concernant l'usage antérieur ou actuel d'antibiotiques systémiques.
- Les patients étaient atteints d'hidradénite suppurée depuis en moyenne 15 ans, dont 69 % au stade II selon la classification de Hurley et 28 % au stade III. Pour ce qui est de la gravité de la maladie selon l'échelle *International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System* (IHS4), approximativement 25 % avaient une forme modérée et 70 % une forme grave. Le nombre moyen d'abcès et de nodules inflammatoires à l'inclusion était de 13,3.
- La population incluse est représentative de celle qui recevrait de l'adalimumab en pratique clinique au Québec.
- L'absence de comparateur est acceptable considérant le devis de l'étude et la condition médicale étudiée.

Les résultats indiquent qu'une proportion cliniquement significative de patients a atteint une réponse HiSCR à la semaine 24. Ces bénéfices se maintiennent jusqu'à 52 semaines. Par ailleurs, des données portant sur le décompte des lésions, soit des abcès, nodules inflammatoires et fistules drainantes, et le nombre total d'abcès et nodules inflammatoires indiquent une diminution numérique de celles-ci après 12 semaines. Cette diminution se maintient également au fil du temps jusqu'à la semaine 52. De plus, parmi les patients ayant obtenu une réponse HiSCR à 24 semaines, la proportion de ceux ayant une forme grave selon l'échelle IHS4 est de 54,1 % à l'inclusion, puis diminue à 7,9 % à la semaine 24 et 8,8 % à la semaine 52.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (chez 2 patients pour chacun) sont la douleur au site d'injection, la douleur aux extrémités, la dépression et le psoriasis. Les effets indésirables ont conduit à l'abandon du traitement par 3,2 % des patients. Le profil d'innocuité

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

a été considéré comme acceptable et similaire à ce qui est observé pendant l'usage de l'adalimumab pour le traitement d'autres conditions médicales.

Une analyse portant sur la qualité de vie et la productivité au travail (Gulliver 2022) a été effectuée dans le cadre de l'étude SOLACE. Les résultats obtenus sur plusieurs échelles évaluant divers aspects de la qualité de vie indiquent une amélioration statistiquement significative à 24 et à 52 semaines comparativement à celui à l'inclusion, et ce, sur toutes les échelles évaluées. De plus, les résultats selon le questionnaire *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire* (WPAI) indiquent notamment qu'il y aurait numériquement moins de perte de productivité et d'absentéisme au travail, bien qu'il n'y ait pas d'analyse statistique. Bien qu'il soit difficile de déterminer la signification clinique de tous ces résultats portant sur la qualité de vie et la productivité en raison du devis de l'étude, il en ressort tout de même qu'une amélioration est observable de façon globale sur les différentes échelles.

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

Perspective du clinicien
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de clinicien. Toutefois, à l'occasion de consultations passées sur d'autres projets en lien avec les agents biologiques et les biosimilaires, l'INESS avait reçu des commentaires de cliniciens indiquant que l'adalimumab devrait figurer sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hidradénite suppurée, en raison de l'efficacité de cet agent et du besoin de santé.

Par ailleurs, les éléments mentionnés ci-dessous dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés au cours des présents travaux.

Les cliniciens mentionnent que l'hidradénite suppurée atteint la qualité de vie des patients de façon importante. Cette maladie peut entraîner notamment une faible estime de soi, de la solitude et de la dépression. Le traitement de l'hidradénite peut donc avoir un effet significatif sur la maladie elle-même, mais aussi sur l'aspect psychologique qui y est associé.

Les cliniciens rapportent que la grande majorité des patients ont besoin d'une combinaison de traitements médicaux et chirurgicaux pour traiter leur hidradénite. L'aspect inflammatoire de la maladie doit être ciblé par les médicaments, notamment l'adalimumab. Ils précisent que les données des études PIONEER I et II montraient des bénéfices cliniques associés à l'utilisation de l'adalimumab pour le traitement de l'hidradénite suppurée. De plus, ils observent chez leurs patients l'efficacité de ce traitement et le maintien de l'effet dans le temps. Ils précisent qu'en pratique clinique, 80 à 90 % des adultes reçoivent 1 dose de 40 mg toutes les semaines, alors que la dose est augmentée à 80 mg toutes les semaines chez certains patients réfractaires, bien qu'il ne s'agisse pas d'une posologie homologuée par Santé Canada.

Par ailleurs, les cliniciens affirment que le contrôle de la maladie est particulièrement important chez les adolescents. Un traitement efficace, administré le plus tôt possible, pourrait permettre d'éviter les stades plus graves de la maladie qui ont un effet débilitant selon eux, y compris les dommages structurels. L'absence d'études cliniques sur les adolescents ne leur paraît pas problématique, puisque l'innocuité 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'adalimumab a déjà été démontrée dans cette population pour d'autres conditions médicales. Par ailleurs, leur expérience clinique de ce médicament montre qu'il est efficace et bien toléré chez les adolescents.

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 traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave est complexe. Malgré une combinaison de traitements pharmacologiques et chirurgicaux, certains patients n'obtiennent pas un bon contrôle de la maladie.
- Aucun agent biologique n'est inscrit sur les listes pour le traitement de cette maladie. Il existe un besoin de médicaments efficaces et bien tolérés, particulièrement pour les patients atteints d'une forme modérée à grave de la maladie qui ont eu une réponse insuffisante à une antibiothérapie orale.
- À court terme, l'adalimumab s'est avéré efficace pour diminuer les signes et symptômes de même que pour améliorer la qualité de vie des patients atteints d'hidradénite suppurée modérée à grave.
- Les résultats d'une étude de prolongation jusqu'à 3 ans des 2 études de phase III évaluées précédemment indiquent un maintien de l'effet de l'adalimumab à long terme sur les signes et symptômes de l'hidradénite suppurée modérée à grave, ainsi que sur la qualité de vie. Cependant, il s'agit d'une étude en devis ouvert sans groupe contrôle.
- Les résultats d'une étude observationnelle canadienne sans groupe contrôle suggèrent que l'adalimumab diminue les signes et symptômes de l'hidradénite suppurée modérée à grave jusqu'à 52 semaines. Il améliore également la qualité de vie et la productivité au travail.
- Selon les données analysées, le profil d'innocuité de l'adalimumab est acceptable et similaire à celui observé pendant son usage pour d'autres pathologies.
- Selon les cliniciens, l'adalimumab représente un traitement efficace à privilégier chez les patients atteints d'hidradénite suppurée modérée à grave. Ils observent les bénéfices cliniques chez leurs patients de même que le maintien à long terme de son effet, et ce, autant chez les adultes que chez les adolescents.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'adalimumab est reconnue pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave.

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que l'étude de prolongation des essais pivots évalués antérieurement indique un maintien au fil du temps des bénéfices cliniques observés à court terme avec l'adalimumab, notamment la diminution des signes et symptômes et l'amélioration de la qualité de vie.
- Une étude observationnelle canadienne montre également les bénéfices de l'usage de l'adalimumab sur les signes et symptômes de la maladie, la qualité de vie et la productivité au travail à 24 semaines de même que le maintien de l'effet jusqu'à 1 an.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 indésirables observés sont ceux attendus de l'adalimumab et aucun nouveau signal d'innocuité préoccupant n'a été détecté.
- Les options de traitements de l'hidradénite suppurée modérée à grave sont limitées. L'adalimumab représente une option de traitement qui pourrait répondre au besoin de certains patients atteints de cette maladie, particulièrement ceux qui ont eu une réponse insuffisante à un antibiotique oral administré sur une durée adéquate.

JUSTESSE DU PRIX

Les tableaux suivants présentent le prix de vente garanti de Hyrimoz[MC] et de ses comparateurs pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave chez l'adulte et l'adolescent.

Coûts d'acquisition de Hyrimoz[MC] et de ses comparateurs (Adulte)

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition annuel
Adalimumab, Sol. Inj S.C. Hyrimoz[MC], Sandoz	160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2, puis 40 mg toutes les semaines à partir de la semaine 4.	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg 235,64 $/seringue de 20 mg	Année 1 : 25 920 $ Années subséquentes : 24 506 $
COMPARATEURS			
Adalimumab Sol. Inj. S.C. Autres versions biosimilaires[c]	160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2, puis 40 mg toutes les semaines à partir de la semaine 4.	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg 235,64 $/seringue de 20 mg	Année 1 : 25 920 $ Années subséquentes : 24 506 $

Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée.

a Selon la posologie recommandée dans la monographie du produit.

b Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* d'avril 2022 ou selon le prix soumis par le fabricant. Il exclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge du grossiste.

c Les autres biosimilaires d'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments* sont : Abrilada[MC], Amgevita[MC], Hadlima[MC] PushTouch[MC], Hulio[MC], Idacio[MC], Simlandi[MC], Yuflyma[MC].

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

Coûts d'acquisition de Hyrimoz[MC] et de ses comparateurs (Adolescent)

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition annuel
Adalimumab, Sol. Inj S.C. Hyrimoz[MC], Sandoz	80 mg à la semaine 0, puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1[c].	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg 235,64 $/seringue de 20 mg	Année 1 : 13 196 $ Années subséquentes : 12 253 $
COMPARATEURS			
Adalimumab, Sol. Inj S.C. Autres versions biosimilaires[c]	80 mg à la semaine 0, puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1.	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg 235,64 $/seringue de 20 mg	Année 1 : 13 196 $ Années subséquentes : 12 253 $

Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée.

a Selon la posologie recommandée dans la monographie du produit.

b Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* d'avril 2022 ou selon le prix soumis par le fabricant. Il exclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge du grossiste.

c Les autres biosimilaires d'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments* sont : Abrilada[MC], Amgevita[MC], Hadlima[MC] PushTouch[MC], Hulio[MC], Idacio[MC], Simlandi[MC], Yuflyma[MC].

À titre informatif, depuis l'entrée en vigueur le 13 avril 2022 de la mesure de transition obligatoire vers les médicaments biosimilaires (RAMQ 2021, RAMQ 2022), Humira[MC] n'est plus remboursé pour les patients en cours de traitement, sauf pour de rares exceptions prévues au règlement. Pour l'adolescent, son coût d'acquisition annuel est respectivement de 19 999 et 18 570 $ pour l'année 1 et les années subséquentes. Pour l'adulte, il est respectivement de 39 283 et 37 140 $ pour l'année 1 et les années subséquentes.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer Hyrimoz[MC] à Humira[MC], sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires, pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave chez les adolescents et les adultes. Le fabricant estime que le coût de traitement annuel par Hyrimoz[MC] est [redacted] à celui d'Humira[MC] de [redacted] $ pour les adultes.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, car il convient d'une efficacité et d'une innocuité non différentielles entre Hyrimoz[MC], Humira[MC] et les biosimilaires d'adalimumab. Il a toutefois apporté quelques modifications à l'analyse précitée. Bien que l'adalimumab ne soit pas inscrit sur la *Liste des médicaments* pour l'hidradénite suppurée modérée à grave, plusieurs patients le reçoivent actuellement par le biais du patient d'exception pour cette indication. Aussi l'INESSS retient-il tous les autres biosimilaires de l'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments*, de même formulation et teneur, comme comparateurs d'Hyrimoz[MC]. Il est à noter que, depuis le 13 avril 2022, le transfert des patients recevant les produits biologiques de référence vers les biosimilaires est obligatoire, sauf pour de rares exceptions (RAMQ, 2021) et conséquemment, le médicament biologique d'origine (Humira[MC]) a été exclu des comparateurs.

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

Résultat de l'analyse de minimisation des coûts comparant Hyrimoz[MC] aux autres biosimilaires de l'adalimumab pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave chez les adolescents et les adultes (INESSS)

Médicament	**Coût de traitement annuel[a]** (Année 1 et années subséquentes)	**ΔCoût annuel**
Hyrimoz[MC]		
Adolescents	14 002 et 13 011 $	s. o.
Adultes	27 403 et 25 901 $	
Autres biosimilaires d'adalimumab[b]		
Adolescents	14 002 et 13 011 $	0 $
Adultes	27 403 et 25 901 $	0 $

ΔCoût : Différence de coût; s. o. : Sans objet.

a Ce coût inclut le coût moyen des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les autres biosimilaires d'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments* sont : Abrilada[MC], Amgevita[MC], Hadlima[MC], Hulio[MC], Idacio[MC], Simlandi[MC], Yuflyma[MC].

Il en ressort que le coût de traitement annuel par Hyrimoz[MC] est identique à celui de ses comparateurs. À titre informatif, il est inférieur d'environ 33 % à celui d'Humira[MC].

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement d'Hyrimoz[MC] pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave chez l'adulte et l'adolescent. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques ainsi que sur différents postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	**Valeurs** (valeurs autres)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients admissibles au traitement à l'adalimumab pour l'HS au Québec (sur 3 ans) 12 à 17 ans ≥ 18 ans	[redacted], [redacted] et [redacted] [redacted]	[redacted]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché d'Hyrimoz[MC] ou biosimilaires d'adalimumab inscrits sur *la Liste des médicaments* (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	100, 100 et 100 % (98, 98 et 98 %)[b]
Provenance de ses parts de marché	Humira[MC]	Biosimilaires d'adalimumab
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen annuel de traitement à l'adalimumab, par patient Hyrimoz[MC] et autres biosimilaires ≥ 18 ans 12 à 17 ans	[redacted] $ [redacted]	26 652 $ 13 506 $

HS : Hidradénite suppurée; s. o. : Sans objet.

a Ce nombre est calculé à partir des données de la RAMQ sur l'utilisation de l'adalimumab pour le traitement de l'HS par la mesure du patient d'exception en 2021.

b Les parts de marché sont celles de tous les biosimilaires inscrits sur la *Liste des médicaments*. Il est supposé que le marché serait réparti entre ces derniers de façon plus ou moins équitable.

Selon le fabricant, des [redacted] $ sur 3 ans sont à prévoir sur le budget de la RAMQ, en se basant sur l'hypothèse selon laquelle [redacted] patients seraient traités au cours de ces années, respectivement.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est acceptable à l'égard de l'utilisation relative des traitements et des parts de marché attendues d'Hyrimoz[MC]. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées puisque celles-ci surestiment largement le nombre de patients attendu. Ainsi, l'INESSS a préféré recourir à l'utilisation des données médico-administratives auxquelles il a accès pour son analyse. La principale modification additionnelle apportée à l'analyse du fabricant et ayant le plus d'effet sur les résultats concerne la provenance des parts de marché du produit évalué. Humira[MC] n'étant plus retenu, le scénario actuel et le nouveau scénario sont identiques. Conséquemment, l'impact net tend vers 0 dans un contexte d'utilisation d'un biosimilaire avec de multiples indications de traitement. Tous les patients atteints d'hidradénite suppurée requérant de l'adalimumab reçoivent un biosimilaire depuis avril 2022.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 Hyrimoz[MC] sur la *Liste des médicaments* pour le traitement de l'HS modérée à grave chez les adolescents et les adultes (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a,b]	4 267 747 $	4 348 330 $	4 430 443 $	13 046 520 $
Nombre de personnes	170	173	177	520
IMPACT NET[c]				
RAMQ[a,d]	0 $	0 $	0 $	0 $

HS : Hidradénite suppurée.

a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ. Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais de leur franchise et coassurance.

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

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

d Les coûts actuellement couverts par le régime général d'assurance médicaments sont considérés dans l'analyse principale.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, un impact nul est attendu sur le budget de la RAMQ à la suite de l'ajout d'une indication reconnue à Hyrimoz[MC] sur la *Liste des médicaments*, avec la prise en compte des coûts couverts par la RAMQ pour l'utilisation de l'adalimumab dans le cadre de la mesure du patient d'exception. Toutefois, en excluant cette mesure, des coûts de 13,0 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 520 patients (dont 6 adolescents) seraient traités au cours de ces années.

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

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

Valeur thérapeutique

- Le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave est complexe. Malgré une combinaison de traitements pharmacologiques et chirurgicaux, certains patients n'obtiennent pas un bon contrôle de la maladie. Aucun agent biologique n'est inscrit sur les listes pour le traitement de cette maladie. Il existe donc un besoin de médicaments qui préviendraient l'apparition de nouvelles lésions, diminueraient les lésions présentes et la douleur associée, réduiraient l'inflammation et amélioreraient la qualité de vie des patients.
- À court terme, l'adalimumab s'est avéré efficace pour diminuer les signes et symptômes de même que pour améliorer la qualité de vie des patients atteints d'hidradénite suppurée modérée à grave.
- Des données non comparatives à plus long terme, jusqu'à 3 ans, indiquent un maintien de l'effet de l'adalimumab sur les signes et symptômes de l'hidradénite suppurée modérée à grave ainsi que sur la qualité de vie.
- Les résultats d'une étude observationnelle canadienne sans groupe contrôle suggèrent que l'adalimumab diminue les signes et symptômes de l'hidradénite suppurée modérée à grave jusqu'à 52 semaines, et qu'il améliore la qualité de vie et la productivité au travail.
- Les données d'innocuité des études analysées indiquent un profil acceptable et similaire à celui observé pendant l'usage de l'adalimumab pour d'autres pathologies.

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

- Selon les cliniciens, l'adalimumab représente un traitement efficace à privilégier chez les patients atteints d'hidradénite suppurée modérée à grave. Ils observent les bénéfices cliniques chez leurs patients de même que le maintien à long terme de son effet, et ce, autant chez les adultes que les adolescents.

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

- Le prix de vente garanti d'une seringue ou d'un stylo de 40 mg d'Hyrimoz[MC] est de 471,27 $. Celui d'une seringue de 20 mg est de 235,64 $. Pour l'adolescent, son coût d'acquisition annuel est de 13 196 $ la première année et de 12 253 $les années subséquentes. Pour l'adulte, il est de 25 920 et 24 506 $, respectivement, pour l'année 1 et les années subséquentes.
- Le prix d'Hyrimoz[MC] est identique à celui de ses comparateurs, à teneur égale.

Fardeau budgétaire

- Un impact nul est attendu sur le budget de la RAMQ, depuis l'avis de transition aux médicaments biosimilaires, advenant l'ajout d'une indication reconnue à Hyrimoz[MC] sur la *Liste des médicaments.*

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Hyrimoz[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave.

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

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que l'étude de prolongation des essais pivots évalués antérieurement indique un maintien au fil du temps des bénéfices cliniques observés à court terme avec l'adalimumab, notamment sur la diminution des signes et symptômes ainsi que sur l'amélioration de la qualité de vie.
- Une étude observationnelle canadienne montre également les bénéfices de l'usage de l'adalimumab sur les signes et symptômes de la maladie, la qualité de vie et la productivité au travail à 24 semaines de même que le maintien de l'effet jusqu'à 1 an.
- Les effets indésirables observés sont ceux attendus de l'adalimumab et aucun nouveau signal d'innocuité préoccupant n'a été détecté.
- Les options de traitements de l'hidradénite suppurée modérée à grave sont limitées. L'adalimumab représente une option de traitement qui pourrait répondre au besoin de certains patients atteints de cette maladie, particulièrement ceux qui ont eu une réponse insuffisante à un antibiotique oral administré sur une durée adéquate.
- Comparativement aux autres biosimilaires d'adalimumab, Hyrimoz[MC] a un prix identique.
- Un impact nul est attendu sur le budget de la RAMQ, depuis l'avis de transition aux médicaments biosimilaires, advenant l'ajout d'une indication reconnue à Hyrimoz[MC] sur la *Liste des médicaments.*

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement constituerait une décision responsable juste et équitable, si son utilisation était

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

encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Hyrimoz[MC] a fait l'objet d'une négociation confidentielle pour de multiples indications. Afin que les constats économiques ci-dessus demeurent les mêmes, tout rabais ou ristourne s'appliquant à ce produit doit être considéré.
- À titre informatif, d'autres biosimilaires d'adalimumab (Abrilada[MC], Amgevita[MC], Hadlima[MC] PushTouch[MC], Hulio[MC]) font présentement l'objet d'une évaluation à l'INESSS pour le traitement de l'hidradénite suppurée modérée à grave chez les adolescents et les adultes.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Alikhan A, Sayed C, Alavi A, et coll.** North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: a publication from United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: part II: topical, intralesional, and systematic medical management. J Am Acad Dermatol 2019;81(1):91-101.
- **Gulliver W, Alavi A, Wiseman MC, et coll.** Real-world effectiveness of adalimumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: the 1-year SOLACE study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2021;35(12):2431-9.
- **Gulliver W, Alavi A, Wiseman MC, et coll.** Real-world moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: decrease in disease burden with adalimumab. J Cutan Med Surg 2022. doi: 10.1177/12034754221088584.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Humira[MC] - Hidradénite suppurée. Québec. Qc :INESSS;2016. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2016/Humira_HS_2016_10.pdf
- **Kimball AB, Okun MM, Williams DA, et coll.** Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. N Engl J Med 2016;375(5):422-34.
- **Régie de l'assurance maladie.** Transition aux médicaments biosimilaires pour les patients utilisant des médicaments biologiques de référence. Québec. RAMQ 2021. Disponible à : https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2021/info109-21.pdf
- **Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, et coll.** Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. J Invest Dermatol 2013;133(1):97-103.
- **Zouboulis CC, Okun MM, Prens EP, et coll.** Long-term adalimumab efficacy in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa/acne inversa: 3-year results of a phase 3 open-label extension study. J Am Acad Dermatol. 2019;80(1):60–9.

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).

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires d'adalimumab évalués par l'INESSS (juin 2022)

	Produit de référence	**Médicaments biosimilaires**															
Marque de commerce	**Humira**MC	**Abrilada**MC		**Amgevita**MC		**Hadlima**MC **et Hadlima**MC **PushTouch**MC		**Hulio**MC		**Hyrimoz**MC		**Idacio**MC		**Simlandi**MC		**Yuflyma**MC	
Fabricant	AbbVie	Pfizer		Amgen		Organon		BGP		Sandoz		Fresenius		Jamp		Celltrion	
Teneur	50 mg/ml	50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		100 mg/ml		100 mg/ml	
Formats disponibles																	
Présentation	Seringue préremplie	Stylo (SureClickMC)	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Stylo (SureClickMC)	Seringue préremplie	Stylo (PushTouchMC)	Seringue préremplie	Stylo (YpsomateMC)	Seringue préremplie	Stylo (SensoreadyMC)	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Stylo
80 mg (0,8 ml)															✓			
40 mg (0,4 ml)															✓	✓	✓	✓
40 mg (0,8 ml)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie					✓				✓		✓							
Formulation[a]																	
	Avec citrate de sodium et acide citrique	Sans citrate		Sans citrate		Avec citrate de sodium et acide citrique		Sans citrate		Avec acide citrique		Avec citrate de sodium et acide citrique		Sans citrate		Sans citrate	
Indications de paiement évaluées																	
	APso, CU, MC, SA,PAR, PSO, HS*	AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO, HS		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO, HS		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO, HS		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO, HS		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO, HS		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	
Présence de latex ou d'un dérivé du latex[b]																	
	Non	Non		Oui (capuchon d'aiguille)		Non		Non		Non		Non		Non		Non	

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

Prix unitaire[c]																	
80 mg (0,8 ml)	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	942,54 $	s. o.	s. o.	s. o.
40 mg (0,4 ml)	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $
40 mg (0,8 ml)	714,24 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie	s. o.	s. o.	s. o.	235,64 $	s. o.	s. o.		235,64 $	s. o.	235,64 $	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.

AJIP : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire; APso : Arthrite psoriasique; CU : Colite ulcéreuse; MC : Maladie de Crohn; HS : Hidradénite suppurée; PAR : Polyarthrite rhumatoïde; PSO : Psoriasis en plaques; s. o. : Sans objet; SA : Spondylarthrite ankylosante.

a En lien avec douleur et inconfort à l'injection.

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

c Prix de vente garanti tiré de la mise à jour de la *Liste des médicaments* du 28 janvier 2022 ou prix soumis par le fabricant.

Bleu pâle : Médicaments présentement à l'étude.

*a été évalué en octobre 2016 et avait fait l'objet d'un 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).

KETOVIE[MC] 4:1 PLANT BASED PROTEIN

Épilepsie réfractaire

Avis transmis au ministre en juin 2022

Marque de commerce : KetoVie 4:1 Plant Based Protein
Dénomination commune : Formule nutritive – cétogène (allergie aux protéines de lait ou de soya)
Fabricant : Ajinomoto
Forme : Liquide
Format : 250 ml

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire la formule nutritive cétogène KetoVie[MC] 4:1 Plant Based Protein sur la *Liste des médicaments* du régime général pour le traitement des enfants atteints d'épilepsie réfractaire avec allergie ou intolérance aux protéines de lait ou de soya, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue pour le paiement

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

  - atteints d'épilepsie réfractaire, malgré l'essai sur une période adéquate, d'au moins 2 médicaments anticonvulsivants appropriés et bien tolérés, utilisés soit en monothérapie ou en combinaison;
    et
  - ayant une allergie ou une intolérance aux protéines de lait ou de soya.

  Lors de la demande initiale, le médecin doit fournir le nombre de crises par semaine. Cette demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

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

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

  Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale 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).

Évaluation

DESCRIPTION DE LA FORMULE NUTRITIVE

KetoVie^MC 4:1 Plant Based Protein est une formulation pour régime cétogène développée pour les besoins nutritionnels de patients requérant une diète riche en lipides, faible en glucides et contenant un niveau adéquat de protéines. La préparation est composée d'un ratio 4:1, c'est-à-dire 4 parts de lipides pour une part combinée de glucides et de protéines. Les protéines de KetoVie^MC 4:1 Plant Based Protein sont constituées à 100 % de protéines végétales provenant d'un mélange de protéines de pois intactes et hydrolysées. KetoVie^MC 4:1 Plant Based Protein est indiqué dans la prise en charge diététique des personnes âgées de 1 an ou plus atteintes d'épilepsie réfractaire et présentant une allergie ou une intolérance aux protéines de lait ou de soya. Cette formule nutritive peut être utilisée par voie orale ou par sonde gastrique comme substitut à un repas ou pour combler les besoins nutritifs des personnes suivant une diète cétogène à base d'aliments solides. Les formules nutritives cétogènes KetoVie^MC 4:1, KetoVie^MC peptides 4:1 et KetoCal^MC 4:1, qui contiennent toutes des protéines de source bovine, figurent dans la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* pour le traitement des enfants de moins de 18 ans atteints d'épilepsie réfractaire.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1re évaluation de KetoVie^MC 4:1 Plant Based Protein par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique des formules nutritives cétogènes a déjà été reconnue par l'INESSS pour le traitement de l'épilepsie réfractaire (INESSS 2020). En effet, lors des précédents travaux, l'efficacité de la diète cétogène en ajout au traitement pharmacologique pour réduire le nombre de crises chez les enfants atteints d'épilepsie réfractaire avait été reconnue et il avait été conclu que les régimes cétogènes incluant des formules nutritives KetoCal^MC 4:1, KetoVie^MC peptides 4:1 et KetoVie^MC 4:1 sont au moins équivalents aux régimes cétogènes seuls tels que les régimes cétogènes classiques et la diète Atkins modifiée. Par conséquent, l'appréciation de la valeur thérapeutique de KetoVie^MC 4:1 Plant Based Protein est basée principalement sur l'évaluation des particularités de la composition de cette formule.

Il ressort de cette évaluation les principaux constats suivants :

- Malgré quelques différences de composition, les formules nutritives KetoVie^MC 4:1 Plant Based Protein, KetoCal^MC 4:1, KetoVie^MC peptides 4:1 et KetoVie^MC 4:1 ont des apports nutritionnels et énergétiques en adéquation avec les exigences de la diète cétogène 4:1.
- Contrairement à KetoCal^MC 4:1 qui contient du soya et à KetoVie^MC 4:1 qui contient des succédanés de produits laitiers (concentré de protéines du lait) et sont une source probable de soya (Allergie Québec), KetoVie^MC 4:1 Plant Based Protein est exempt de soya.
- Contrairement à KetoCal^MC 4:1, KetoVie^MC peptides 4:1 et KetoVie^MC 4:1, qui contiennent des protéines de source bovine (protéines du lait intactes et partiellement hydrolysées), la formule KetoVie^MC 4:1 Plant Based Protein fournit des protéines de source entièrement végétale provenant d'un mélange de protéines de pois, intactes et hydrolysées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 lait de vache figure parmi les allergènes prioritaires au Canada. Il constitue l'aliment le plus souvent associé à l'allergie alimentaire chez le nourrisson et le jeune enfant. On estime que 2 à 4 % des jeunes enfants sont touchés par l'allergie aux protéines du lait de vache. Toutefois, jusqu'à 80 % des jeunes enfants allergiques aux protéines du lait développeront une tolérance avant l'âge scolaire (Allergie Québec).
- La protéine de pois présente dans KetoVie^MC 4:1 Plant Based Protein constitue une option de protéine adéquate pour les enfants allergiques ou intolérants aux protéines du lait. Toutefois, puisque les pois sont génétiquement liés aux arachides du fait qu'ils font partie de la famille des légumineuses et que les protéines de pois ou isolats de protéines de pois contenu dans KetoVie^MC 4:1 Plant Based Protein sont présentes en quantité concentrée, une réaction allergique pourrait être déclenchée chez les personnes allergiques aux arachides (Santé Canada 2022).
- Le profil lipidique de KetoVie^MC 4:1 Plant Based Protein est comparable à celui de KetoVie^MC 4:1, avec, notamment, 25 % d'apport calorique sous forme de triglycérides à chaîne moyenne (TCM). Les TCM sont absents de la préparation de KetoCal^MC 4:1 et présents à 14 % dans KetoVie^MC peptides 4:1.
- Actuellement, les enfants allergiques aux protéines de lait ou de soya et atteints d'épilepsie réfractaire, dont le traitement inclut une diète cétogène, doivent se tourner vers les aliments solides ou un mélange de différentes solutions modulaires pour fournir les macro et micronutriments nécessaires pour combler leurs besoins nutritifs. Pour sa part, la préparation de régimes liquides requiert certains calculs et manipulations pouvant mener à des erreurs.

La composition nutritionnelle détaillée KetoVie^MC 4:1 Plant Based Protein et de ses comparateurs se trouve à l'annexe complémentaire et la teneur en principaux nutriments de KetoVie^MC 4:1 Plant Based Protein et de ses comparateurs est présentée dans le tableau suivant.

Tableau comparatif des formules nutritives cétogènes 4:1 liquides[a]

Nutriments	KetoVie^MC Plant Based Protein	KetoVie^MC Peptides 4:1	KetoVie^MC 4:1 vanille	KetoCal^MC 4:1
kcal par ml	1,50	1,50	1,44	1,50
Source de protéines	pois	lactosérum	lactosérum	caséine et lactosérum
Protéines (g) par 100 kcal	2,2	2,2	2,4	2,1
Lipides (g) par 100 kcal	9,5	9,9	9,9	9,9
TCM (%) par 100 kcal	25	14	25	0
Glucides (g) par 100 kcal	1,4	0,9	1,3	1,2
Glucides net (g) par 100 kcal	0,2	0,2	0,11	0,40
Fibres (g) par 100 kcal	1,2	0,67	1,3	0,8

g : Grammes; kcal : Kilocalorie; ml : Millilitre; TCM : Triglycérides à chaîne moyenne.
a Données des fabricants

Besoin de santé

Actuellement, aucune formule nutritive cétogène destinée aux personnes atteintes d'épilepsie réfractaire ayant une allergie aux protéines de lait ou de soya n'est inscrite sur la *Liste des médicaments*. Or, tout comme dans la population générale, les allergies aux protéines du lait ou de soya peuvent être présentes chez les enfants de moins de 18 ans atteints d'épilepsie réfractaire. Ainsi, la formule KetoVie^MC 4:1 Plant

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

Based Protein comble un besoin de santé pour cette population spécifiquement. Cette particularité est jugée importante par l'INESSS.

Conclusion sur la valeur thérapeutique

Compte tenu de ce qui précède, l'INESSS est d'avis que la valeur thérapeutique de la formule nutritive KetoVie[MC] 4:1 Plant Based Protein est reconnue pour le traitement de l'épilepsie réfractaire chez les enfants en lui accordant, pour certains patients, un avantage par rapport aux formules nutritives cétogènes inscrites sur la *Liste des médicaments*. Ainsi, KetoVie[MC] 4:1 Plant Based Protein représenterait l'option à privilégier pour les enfants allergiques aux protéines de lait ou de soya atteints d'épilepsie réfractaire. KetoVie[MC] 4:1 Plant Based Protein constituerait également une option supplémentaire pour l'alimentation des enfants atteints d'épilepsie réfractaire et intolérants aux protéines de lait de vache.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti d'une bouteille de KetoVie[MC] 4:1 Plant Based Protein pour le traitement d'enfants qui, atteints d'épilepsie réfractaire à au moins 2 traitements anticonvulsivants, nécessitent des formules nutritives cétogènes comme source nutritionnelle et sont allergiques ou intolérants aux protéines d'origine bovine se trouve dans le tableau suivant.

Coût d'acquisition de KetoVie[MC] 4:1 Plant Based Protein et de ses comparateurs

Formule nutritive cétogène	Posologie quotidienne considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût de traitement annuel[c]
KetoVie[MC] Plant Based Protein, supplément liquide, sans saveur	1 à 3 ans : 684 ml 4 à 8 ans : 1 135 ml 9 à 18 ans : 1 460 ml	8,90 $/250 ml (0,0237 $/kcal)	< 9 748 à < 19 496 $
KetoVie[MC] peptide, supplément liquide, sans saveur	1 à 3 ans : 684 ml 4 à 8 ans : 1 135 ml 9 à 18 ans : 1 460 ml	8,90 $/250 ml (0,0237 $/kcal)	< 9 748 à < 19 496 $

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

b Coût établi selon le prix soumis par le fabricant. Il n'inclut pas le coût des services professionnels du pharmacien ni la marge bénéficiaire du grossiste.

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

Rappelons que certains patients auront recours à une formule nutritive en complément d'une diète cétogène à base d'aliments solides; les coûts de traitement s'en trouveront donc réduits.

À titre informatif, les formules nutritives utilisées chez les enfants atteints d'épilepsie réfractaires aux antiépileptiques et qui ne sont pas allergiques aux protéines d'origine bovine sont KetoCal[MC] 4:1 et KetoVie[MC] 4:1 (saveur vanille ou chocolat). Le prix par kcal de ces derniers est de 0,0151 $. Notons que le coût par kcal de KetoVie[MC] 4:1 Plant Based Protein (0,0237 $) est supérieur à celui-ci.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Une mise en parallèle des coûts et des conséquences, réalisée par l'INESSS, est présentée. Celle-ci a pour objectif de mettre en évidence certains indicateurs de l'appréciation du rapport entre les coûts et les

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

bénéfices de santé apportés par une diète cétogène solide 4:1 supplémentée par l'utilisation de KetoVie[MC] Plant Based Protein et celui d'une diète cétogène solide 4:1 seule pour le traitement des enfants épileptiques réfractaires aux antiépileptiques. Les principaux constats de cette mise en parallèle sont les suivants :

- Comme mentionné précédemment, il est admis que les régimes cétogènes incluant des formules nutritives KetoCal[MC] 4:1 et KetoVie[MC] 4:1 sont au moins équivalents aux régimes cétogènes 4:1 seuls en termes de réduction du nombre de crises.
- Il est estimé que 2 à 4 % des jeunes enfants sont touchés par l'allergie aux protéines du lait de vache. Cela s'accompagne d'une potentielle réduction de l'adhésion au traitement, puisque les patients peuvent être amenés soit vers une alimentation solide exclusivement, soit à cesser la diète cétogène. La formule nutritive cétogène KetoVie[MC] Plant Based Protein permettrait de pallier ces situations, car elle contient des protéines de pois, intactes et hydrolysées, ce qui en fait un produit adapté aux besoins des patients allergiques aux protéines de source bovine.
- La formule nutritive cétogène KetoVie[MC] Plant Based Protein représente un coût de traitement annuel moyen, équipondéré par catégorie d'âge, d'au plus 16 945 $; ce coût est plus élevé que celui de la diète solide, ne représentant aucun coût pour le système de santé.

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

Actuellement, les enfants atteints d'épilepsie réfractaire requièrent une préparation pour régime cétogène utilisent KetoVie[MC] peptides 4:1, KetoVie[MC] 4:1ou KetoCal[MC] 4:1. Or, certains patients atteints d'épilepsie réfractaire qui souffrent d'allergies aux protéines de lait ou de soya ne peuvent pas se tourner vers ces formules nutritives pour un traitement cétogène. KetoVie[MC] Plant Based Protein pourrait être utilisé chez ces patients qui, autrement, n'auraient pas de traitement adapté à leurs besoins. De plus, mentionnons que l'abandon de la diète cétogène pourrait entraîner des conséquences sur la prise en charge de la maladie épileptique et des répercussions sur l'utilisation des ressources du système de santé. KetoVie[MC] Plant Based Protein serait par ailleurs un traitement à considérer pour les patients pour qui KetoVie[MC] peptides 4:1, KetoVie[MC] 4:1 ou KetoCal[MC] 4:1 ne sont pas indiqués. Par conséquent, KetoVie[MC] Plant Based Protein pourrait favoriser la prise en charge globale de l'épilepsie réfractaire aux anticonvulsivants chez certains patients.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire a été réalisée par le fabricant pour évaluer les conséquences financières liées à l'inscription de la formule nutritive KetoVie[MC] Plant Based Protein pour le traitement des enfants atteints d'une épilepsie réfractaire malgré l'essai d'au moins 2 traitements anticonvulsivants et qui présentent une allergie aux protéines d'origine bovines. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de nouveaux patients admissibles à KetoVie[MC] Plant Based Protein (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	1, 0 et 1
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de KetoVie[MC] Plant Based Protein (sur 3 ans)	[redacted] %	100 %
Provenance des parts de marché	<u>Scénario A</u> Neocate[MC] Splash Neocate[MC] Junior Puramino[MC] Junior <u>Scénario B</u> KetoVie[MC] 4:1 chocolat KetoVie[MC] 4:1 vanille KetoCal[MC] 4:1	Diète cétogène solide 4:1
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen mensuel de traitement KetoVie[MC] Plant Based Protein Coût des comparateurs Neocate[MC] Splash Neocate[MC] Junior Puramino[MC] Junior KetoVie[MC] 4:1 chocolat KetoVie[MC] 4:1 vanille KetoCal[MC] 4:1	 [redacted] $ <u>Scénario A : [redacted] $</u> [redacted] $ [redacted] $ [redacted] $ <u>Scénario B : [redacted] $</u> [redacted] $ [redacted] $ [redacted] $	 1 412 $ s. o.

s. o. : Sans objet.

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

Selon le fabricant, le remboursement de KetoVie[MC] Plant Based Protein pour [redacted] patients engendrerait une économie sur 3 ans d'environ [redacted] $ pour la RAMQ. Un scénario alternatif est également présenté; il montre une dépense supplémentaire pour la RAMQ de l'ordre de [redacted] $, sur 3 ans.

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

- Provenance des parts de marché : Le fabricant a réalisé 2 scénarios. Dans son scénario principal, le scénario A, il estime que KetoVie[MC] Plant Based Protein prendra des parts de marché aux traitements à base d'acide aminé pour les juniors, à savoir : Neocate[MC] Splash, Neocate[MC] Junior 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).

Puramino[MC] Junior. Dans son scénario B alternatif, il estime que KetoVie[MC] Plant Based Protein prendra des parts de marché aux formules cétogènes, à savoir : Ketovie[MC] 4:1 (chocolat et vanille) et KetoCal[MC] 4:1. Or, puisque ces formules contiennent des protéines, entières ou partiellement hydrolysées, d'origine bovine, elles ne peuvent pas être utilisées en comme traitement cétogène chez des patients allergiques à ces protéines. Actuellement, aucun traitement n'est inscrit pour cette indication et seule l'alimentation solide est réellement disponible pour ces patients. L'INESSS a donc considéré que cette dernière serait remplacée par KetoVie[MC] Plant Based Protein. Cette modification transforme les économies obtenues dans le scénario A du fabricant en coût selon l'analyse de l'INESSS dans le calcul de l'incidence budgétaire.

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

L'INESSS constate une limite importante dans cette analyse. Il s'agit du taux de recours (c'est-à-dire la proportion d'utilisation de cette formule nutritive pour remplacer ou compléter le régime alimentaire solide), du taux d'abandon et de la période d'essai. En effet, l'INESSS ne dispose d'aucune donnée concernant ces paramètres. Il a donc, par défaut, considéré que tous les repas étaient réalisés au moyen de cette formule, qu'il n'y aurait aucune période d'essai et que la durée de traitement serait d'au moins 3 ans dans l'analyse principale. C'est pourquoi les estimations présentées dans le tableau ci-dessous font état de résultats maximaux et que, vraisemblablement, la réalité sera inférieure. En effet, l'INESSS estime, en pratique, qu'il est fort probable que certains patients aient recours à ces formules en complément de l'alimentation solide et que la durée de traitement puisse varier d'un patient à l'autre, notamment selon ses préférences alimentaires. Ces éléments viendraient réduire l'ampleur de l'incidence budgétaire liée à l'inscription de cette formule nutritive.

Impacts budgétaires de l'inscription de KetoVie[MC] Plant Based Protein sur la *Liste des médicaments* pour le traitement d'enfants atteints d'épilepsie réfractaire malgré l'essai d'au moins 2 médicaments anticonvulsivants et allergiques ou intolérants aux protéines d'origine bovine (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	< 9 477 $	< 16 247 $	< 25 724 $	< 51 448 $
Nombre de personnes	1	1	2	2[b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	< 3 860 $	< 6 618 $	< 10 478 $	< 20 956 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[d]		< 14 338 $
		Scénario supérieur[e]		< 31 434 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le nombre total de patients tient compte du fait qu'ils sont traités sur plusieurs années.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Pour cette analyse, il a été considéré que les 2 patients seraient traités dans les années 2 et 3 plutôt que 1 et 3.
e Pour cette analyse, il a été considéré que 3 patients seraient traités au lieu de 2.

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

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts totaux inférieurs à 21 000 $ viendraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les 3 premières années suivant l'inscription de cette formule nutritive pour le traitement de 2 patients.

Notons que l'analyse n'intègre que des patients présentant une allergie aux protéines bovines; des coûts supplémentaires liés à la prise en charge de patients intolérants à celles-ci seraient à prévoir. Pour ces patients, l'impact budgétaire net serait nul étant donné qu'il est au même prix d'acquisition que KetoVie^MC peptide 4 :1 et qu'aucune modification de la consommation de ces produits n'est attendue.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'inscrire KetoVie^MC Plant Based Protein sur la *Liste des médicaments* du régime général dans la section des médicaments d'exception. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique des formules cétogènes a déjà été reconnue par l'INESSS.
- Bien que la source protéique soit différente, la composition en nutriments et la teneur calorique de KetoVie^MC Plant Based Protein sont semblables à celles de KetoCal^MC 4:1, KetoVie^MCpeptides 4:1 et KetoVie^MC 4:1.
- KetoVie^MC Plant Based Protein répond aux besoins nutritionnels des enfants âgés de 1 an ou plus atteints d'épilepsie réfractaire et allergiques ou intolérants aux protéines de lait ou de soya.
- Le coût de KetoVie^MC Plant Based Protein est plus important que celui de la diète cétogène solide 4:1 pour l'indication évaluée, et identique à celui de KetoVie^MC peptide. Toutefois, cette formule nutritive pourrait contribuer à faciliter le maintien d'une diète cétogène chez des patients qui sont allergiques aux protéines d'origine bovine**.** Ses bienfaits présumés, le besoin de santé chez ces enfants ainsi que son potentiel bénéfice sur la réduction de l'utilisation des ressources du système de santé justifient son remboursement spécifiquement pour cette population.
- L'impact budgétaire de son inscription sur la *Liste des médicaments* est inférieur à 21 000 $, sur 3 ans, sur le budget de la RAMQ.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

L'INESSS est d'avis qu'il est possible d'étendre l'indication aux enfants de moins de 18 ans atteints d'épilepsie réfractaire malgré l'essai sur une période adéquate d'au moins 2 médicaments anticonvulsivants appropriés et bien tolérés, utilisés soit en monothérapie ou en combinaison et présentant des préférences alimentaires pour des protéines de pois plutôt que des protéines d'origine bovine, à la condition que le KetoVie^MC Plant Based Protein soit au même coût par kcal que KetoVie^MC 4:1 (saveur vanille ou chocolat) ou KetoCal^MC 4 :1 (0,0151 $/kcal). Cela représenterait alors un coût unitaire de 5,6569 $ par bouteille.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Allergie Québec**. Allergie au lait de vache. Page consultée le 9 juin 2022. Disponible à : Allergie au lait de vache - Allergies Québec (allergies-alimentaires.org)
- **Allergie Québec**. Allergie au soya. Page consultée le 9 juin 2022. Disponible à : Allergie au soya - Allergies Québec (allergies-alimentaires.org)
- **Santé Canada**. Apports nutritionnels de référence. Révisé en novembre 2010. 13 p. Disponible à : https://www.canada.ca/content/dam/hcsc/migration/hc-sc/fn-an/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/nutrition/dri_tables-fra.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).

- **Santé Canada.** Information sur les protéines de pois pour les personnes allergiques aux arachides. Révisé en avril 2022. Disponible à : Information sur les protéines de pois pour les personnes allergiques aux arachides - Canada.ca

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

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

ANNEXE

Tableau comparatif des formules nutritives cétogènes

Nutriments (unités)	KetoVie[MC] Plant Based Protein	KétoCal[MC] 4:1	KétoVie[MC] 4:1 vanille	KétoVie[MC] peptides 4:1
Énergie (kcal)	100	100	100	100
Protéines (g)	2,2	2,1	2,4	2,2
Glucides (g)	1,4	1,2	1,3	0,9
Fibres alimentaires (g)	1,2	0,8	1,3	0,7
Lipides (g)	9,5	9,9	9,9	9,9
Saturés (g)	3,6	1,5	5,8	3,4
Trans, g	0	0	0	0
Mono-insaturé, g	4,7	5,5	3,1	4,8
Polyinsaturés (g)	1,1	2,5	0,97	1,74
Acide linoléique (mg)	1053	0	625	1570
Acide alpha linolénique (mg)	273	0	258	209
Acide arachidonique (ARA) (mg)	0	37	0	0
Acide docosahexaénoïque (DHA) (mg)	21	37	21	38
Vitamine A (UI)	160	176	206	199
Vitamine D (UI)	67	61	83	54
Vitamine E (UI)	1,9	1,5	1,8	1,2
Vitamine K (mg)	0,0042	0,0004	0,0042	0,0040
Vitamine C (mg)	7	6	7	12
Thiamine (mg)	0,13	0,10	0,14	0,13
Riboflavine (mg)	0,13	0,10	0,14	0,13
Niacine (mg)	1,3	1,0	1,4	1,3
Acide pantothénique (mg)	0,48	0,41	0,49	0,47
Vitamine B6 (mg)	0,13	0,10	0,14	0,13
Biotine (mg)	0,002	0,003	0,002	0,002
Acide folique (mg)	0,014	0,019	0,04	0,04
Vitamine B12 (µg)	0,16	0,11	0,14	0,13
Choline (mg)	40	34	42	40
Inositol (mg)	8	3	0	0
Sodium (mg)	73	69	75	103
Potassium (mg)	80	110	75	163
Chlorure (mg)	100	103	56	126

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

Calcium (mg)	87	59	72	122
Phosphore (mg)	87	59	69	87
Magnésium (mg)	14	15	17	15
Fer (mg)	1,5	1,0	1,3	1,2
Zinc (mg)	0,7	0,8	1,3	0,9
Manganèse (mg)	0,17	0,12	0,21	0,20
Cuivre (mg)	0,07	0,08	0,07	0,07
Iode (mg)	0,012	0,012	0,01	0,01
Sélénium (mg)	0,0061	0,0047	0,0063	0,006
Molybdène (mg)	0,0045	0,0041	0,0042	0,0040
Chrome (mg)	0,004	0,002	0,004	0,003
Taurine (mg)	7	4	0	0
L-Carnitine (mg)	13	6	14	13

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

LENVIMA[MC]

Adénocarcinome rénal avancé ou métastatique

Avis transmis au ministre en juin 2022

Marque de commerce : Lenvima
Dénomination commune : Lenvatinib
Fabricant : Eisai
Forme : Trousse (orale solide)
Teneurs : Dose quotidienne de 8 mg : 4 mg (10 caps.)
Dose quotidienne de 10 mg : 10 mg (5 caps.)
Dose quotidienne de 14 mg : 4 mg (5 caps.) et 10 mg (5 caps.)
Dose quotidienne de 20 mg : 10 mg (10 caps.)

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 Lenvima[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements*, en association avec le pembrolizumab, pour le traitement de 1re intention de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique, ainsi qu'une indication reconnue sur les listes des médicaments pour la poursuite du traitement chez les patients pour qui la toxicité du pembrolizumab est intolérable, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour la *Liste des médicaments – Établissements* :

- en association avec le pembrolizumab, pour le traitement de première intention d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé non résécable ou métastatique, caractérisé par la présence de cellules claires, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

Indication reconnue pour le paiement sur les listes des médicaments :

- en monothérapie, pour la poursuite du traitement d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé non résécable ou métastatique, chez les personnes ayant reçu un traitement associant le

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

pembrolizumab et le lenvatinib en milieu hospitalier durant 24 mois ou dont le pembrolizumab a dû être cessé.

La durée 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, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par 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, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. 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 autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le lenvatinib est un antagoniste de multiples récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) qui cible sélectivement les récepteurs 1 à 3 du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*vascular endothelial growth factor receptor,* VEGF). Il inhibe également d'autres RTK qui jouent un rôle dans la prolifération tumorale et l'angiogenèse. Il s'administre par voie orale 1 fois par jour en continu.

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

La combinaison du lenvatinib avec un anticorps anti-PD-1 entraîne une inhibition de 3 voies de signalisation (VEGF, FGF *[fibroblast growth factor]* et PD-1), ce qui induit des effets immunostimulants de l'interféron gamma tout en bloquant le mécanisme d'échappement PD-1/PD-L1.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 lenvatinib est notamment indiqué « en association avec le pembrolizumab, pour le traitement de l'hypernéphrome avancé ou métastatique (qui ne peut être guéri par chirurgie ou radiothérapie) chez les patients adultes qui n'ont pas déjà reçu de traitement à action générale contre ce cancer au stade métastatique ». Il est actuellement inscrit sur les listes des médicaments à titre de médicament d'exception pour le traitement du cancer différencié de la thyroïde et du carcinome hépatocellulaire non résécable.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1re évaluation de Lenvima^MC par l'INESSS pour cette indication, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada. Elle est réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné sur Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La Société canadienne du cancer estime que 2 000 nouveaux cas de cancer du rein (et du bassinet du rein) auront été diagnostiqués au Québec au cours de l'année 2021, et que 510 décès auront été enregistrés (Société canadienne du cancer 2021). Il atteint 2 fois plus souvent l'homme que la femme et se présente majoritairement après 55 ans (Société canadienne du cancer). Les facteurs de risque les mieux établis sont le tabagisme, l'obésité et l'hypertension artérielle (Capitanio 2019, Kabaria 2016). L'adénocarcinome rénal (ou hypernéphrome), type de cancer du rein qui se déclare dans les cellules qui couvrent les tubules, représente 80 à 85 % de l'ensemble des cancers du rein chez l'adulte (Capitanio 2016, Hsieh 2017). Le type le plus commun, qui compte pour 70 à 80 % des cas, est celui dont l'histologie est à cellules claires (NCCN 2022, Escudier 2019). Les adénocarcinomes à cellules non claires, plus rares, comprennent plusieurs sous-types, dont les carcinomes papillaire et chromophobe; les traitements sont semblables à ceux des cancers à cellules claires, mais leur efficacité est généralement moins bien documentée.

Ce cancer, souvent asymptomatique au diagnostic, est découvert à un stade avancé ou métastatique dans 15 et 30 % des cas. De plus, chez 20 à 40 % des patients, la maladie localement avancée progressera vers une maladie métastatique (Capitanio 2016, SEER 2021, Dabestani 2016, Ljungberg 2011). Chez les patients présentant des métastases à distance, le taux de survie à 5 ans est d'environ 14 % (SEER), mais le pronostic varie, entre autres, selon les critères de risque établis par l'*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC) (Heng 2009 et 2013), ou encore selon ceux du *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) (Motzer 2004). Dans les 2 cas, le pronostic est classifié comme étant favorable, intermédiaire ou défavorable et le traitement initial, à visée palliative, dépend notamment du niveau de risque déterminé. Les principales options thérapeutiques actuellement disponibles et remboursées au Québec en 1re intention sont les associations axitinib (Inlyta^MC)/pembrolizumab (Keytruda^MC) (INESSS 2020) et nivolumab (Opdivo^MC)/ipilimumab (Yervoy^MC) (INESSS 2018). Il est estimé qu'environ 2/3 des personnes reçoivent l'axitinib/pembrolizumab, indiqué pour tous les niveaux de risque pronostique, alors que 1/3 reçoivent le nivolumab/ipilimumab, indiqué chez les personnes qui présentent un risque intermédiaire à défavorable. Plus marginalement, le sunitinib (Sutent^MC) et le pazopanib (Votrient^MC) sont utilisés peu importe le niveau de risque, par exemple en cas de contre-indication à l'immunothérapie ou en cas d'impossibilité de recours à la voie intraveineuse. La surveillance active demeure également une option pour certains patients sélectionnés dont la maladie est peu étendue, qui sont asymptomatiques ou qui présentent certaines comorbidités. À la progression de la maladie, les choix disponibles dépendent du traitement préalablement reçu. Ceux qui sont inscrits sur les listes 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 sont les suivants : le nivolumab, le cabozantinib (Cabometyx[MC]), l'axitinib et l'évérolimus (Afinitor[MC]).

Besoin de santé
Malgré les avancées qu'a permises l'arrivée des nouvelles thérapies, le risque de progression demeure élevé. Bien que le besoin de santé soit actuellement partiellement comblé, il est toujours souhaité d'avoir des options de traitements qui prolongeraient la vie, retarderaient la progression de la maladie et intensifieraient la réponse thérapeutique. L'objectif de l'ajout d'un nouveau traitement à l'arsenal thérapeutique en 1re intention est donc l'amélioration de la survie des patients, et ces traitements devraient également présenter un profil d'innocuité acceptable, s'administrer de façon conviviale et améliorer la qualité de vie ou, à tout le moins, la maintenir.

Analyse des données
Parmi les publications analysées, l'étude CLEAR (Motzer 2021), complétée par des données de qualité de vie (Motzer 2022) et une mise à jour de la survie globale (Choueiri 2021), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau (MAenR) soumise par le fabricant (Kadambi 2022), de même que 5 MAenR qu'il a repérées (Bosma 2022, Cattrini 2021, Quhal 2021, Lombardi 2022, Nocera 2022).

<u>Étude CLEAR</u>
Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire (1:1:1) et sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité des associations lenvatinib/pembrolizumab et lenvatinib/évérolimus à celles du sunitinib. Il a été réalisé sur 1 069 adultes ayant eu un diagnostic d'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique et qui n'avaient jamais été traités à ces stades. Pour être admis, les patients devaient être atteints d'une maladie caractérisée par une histologie à cellules claires et présenter un indice de performance de Karnofsky d'au moins 70. Parmi les critères d'exclusion, notons la présence de métastases cérébrales symptomatiques et le recours antérieur à tout traitement systémique pour le cancer du rein. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le niveau de risque, en utilisant la classification du MSKCC (favorable, intermédiaire ou défavorable) et la région géographique (Amérique du Nord et Europe de l'Ouest, ou reste du monde). Les patients ont été répartis en 3 groupes pour recevoir :

- groupe A : lenvatinib/évérolimus (n = 357);
- groupe B : lenvatinib/pembrolizumab (n = 355);
- groupe C : sunitinib (n = 357).

Seuls les groupes B et C sont considérés pour la présente évaluation. Le lenvatinib était administré à la dose de 20 mg 1 fois par jour en continu et le pembrolizumab à la dose de 200 mg tous les 21 jours. Le pembrolizumab était donné sur une durée maximale de 24 mois et le lenvatinib pouvait être poursuivi en monothérapie, tant que la réponse persistait. Le sunitinib était administré à la dose de 50 mg 1 fois par jour, durant 28 jours par cycle de 42 jours. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, l'administration du pembrolizumab, du sunitinib ou du lenvatinib pouvait être interrompue et la dose du lenvatinib ou du sunitinib pouvait être réduite. À l'exception du pembrolizumab, qui était cessé au bout de 24 mois, les traitements étaient poursuivis jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Ils pouvaient être également continués au-delà de la progression radiologique, si l'investigateur le jugeait approprié. Il n'y a pas eu de *crossover*.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité indépendant, selon les *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST), version 1.1 (Eisenhauer 2009). Les paramètres secondaires clés sont la survie globale (SG) et la réponse tumorale objective (RTO). Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), la SSP, la SG et la RTO ont été testées selon une approche hiérarchisée. L'analyse finale de la SSP et de la SG était prévue lors de l'analyse intermédiaire 3, alors que l'analyse finale de la RTO était prévue à l'analyse intermédiaire 2. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, après un suivi médian de 26,6 mois pour la SG lors de l'analyse intermédiaire 3, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude CLEAR (Motzer 2021, HAS 2022)

Paramètre d'évaluation[a]	**Association lenvatinib/pembrolizumab (n = 355)**	**Sunitinib (n = 357)**	**RRI ou RC (IC95 %); Valeur p**
Survie sans progression médiane[b]	23,9 mois	9,2 mois	0,39[c] (0,32 à 0,49) p < 0,0001[d]
Survie globale médiane[e]	Non atteinte	Non atteinte	0,66[c] (0,48 à 0,88) p = 0,005[f]
Taux de réponse tumorale objective[g]	67,3 %	35,0 %	3,84[h] (2,81 à 5,26) p < 0,0001[i]
Durée médiane de la réponse[j]	25,8 mois	14,6 mois	nd

IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; n. e. : non estimable; nd : Non disponible; RC : Rapport de cote, RRI : Rapport des risques instantanés.

a Par le comité indépendant.
b Résultat obtenu à l'analyse intermédiaire 3, après un suivi médian de 22,3 mois dans le groupe lenvatinib/pembrolizumab et de 16,6 mois dans le groupe sunitinib.
c Rapport de risque instantané.
d Le résultat a atteint le seuil de signification statistique (bilatéral) prédéfini de 0,0411.
e Résultat obtenu à l'analyse intermédiaire 3, après un suivi médian de 26,6 mois dans le groupe lenvatinib/pembrolizumab et de 26,3 mois dans le groupe sunitinib.
f Le résultat a atteint le seuil de signification (bilatéral) prédéfini de 0,0161
g Pourcentage de patients présentant une réponse complète ou partielle, déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009).
h Rapport de cote.
i L'analyse finale de la réponse tumorale objective était prévue à l'analyse intermédiaire 2 (15 novembre 2019). Le résultat a atteint le seuil de signification statistique (bilatéral) prédéfini de 0,0045.
j Paramètre exploratoire, résultat de l'analyse intermédiaire 3, parmi les sujets ayant obtenu une réponse tumorale objective lors de cette analyse (n = 252 pour le groupe lenvatinib/pembrolizumab et n = 129 pour le groupe sunitinib).

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 et inclut un nombre de sujets jugé adéquat.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les paramètres subjectifs, telles l'innocuité, la qualité de vie et certaines évaluations cliniques. Toutefois, la SSP et la RTO ont été évaluées par un comité indépendant, ce qui atténue le risque de biais de détection.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents. De légers débalancements entre les groupes lenvatinib/pembrolizumab et sunitinib sont observés en ce qui concerne la proportion de sujets ≥ 65 ans (54,6 % contre 63,0 %), la proportion d'hommes (71,8 %

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).

contre 77,0 %) ainsi que la proportion de sujets ayant un risque intermédiaire selon la classification IMDC (59,2 % contre 53,8 %). Ces débalancements sont somme toute peu susceptibles d'influencer les résultats.

- Les paramètres d'évaluation principal et secondaires clés sont jugés pertinents. La survie globale constitue le paramètre le plus informatif pour évaluer l'efficacité des traitements dans le contexte étudié.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.
- La durée du suivi est jugée suffisante pour apprécier le paramètre principal, mais courte pour l'évaluation de la survie globale.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Les sujets sont d'un âge médian de 62 ans, 74,4 % sont des hommes, 75,4 % ont subi une néphrectomie et la répartition selon le risque IMDC allait comme suit : favorable 32,8 %, intermédiaire 56,5 % et 9,8 % défavorable. La population étudiée est jugée globalement représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie, à l'exception de la proportion de patients avec risques favorable et élevé. Comme elle demeure bien balancée entre les groupes, cela ne devrait pas affecter les résultats. De plus, la proportion de patients ayant eu une néphrectomie est supérieure à celle observée au Québec, mais il serait également peu probable que cela affecte les résultats.
- En ce qui a trait au traitement comparateur, bien que le sunitinib ait été adéquat au moment de commencer l'étude, il est rarement utilisé aujourd'hui à cette intention de traitement. L'association axitinib/pembrolizumab aurait été un comparateur plus pertinent et, dans une moindre mesure, l'association nivolumab/ipilimumab, pour les personnes qui présentent un risque intermédiaire à défavorable.

Les résultats de l'analyse intermédiaire 3 démontrent que l'association lenvatinib/pembrolizumab prolonge de 14,7 mois la SSP comparativement au sunitinib. L'ampleur du gain est jugée cliniquement importante; la diminution du risque de progression ou de décès s'élève à 61 %. Ce bénéfice est globalement uniforme dans tous les sous-groupes prédéfinis, indépendamment des caractéristiques de base des patients. Les résultats pour le groupe sunitinib sont tels qu'attendus en pratique. En ce qui a trait à la SG, la médiane n'est atteinte dans aucun des 2 groupes. Les résultats montrent néanmoins une réduction du risque de décès de 34 % statistiquement significative en faveur de l'association lenvatinib/pembrolizumab, mais une incertitude demeure puisque les données ne sont pas suffisamment matures pour être interprétées avec justesse. Par ailleurs, lors de l'analyse intermédiaire 2, un pourcentage jugé élevé de sujets traités par l'association lenvatinib/pembrolizumab ont obtenu une RTO par rapport aux sujets recevant le sunitinib. La différence entre les 2 groupes de 32,3 % est statistiquement et cliniquement significative. En outre, une mise à jour de la SG avec un suivi médian de 33,7 mois a également été considérée (Choueiri). Bien que les données soient toujours immatures, celle-ci confirme que le bénéfice initial de SG observé se maintient avec un suivi plus long.

Innocuité

Quant à l'innocuité, les principaux effets indésirables de tous grades de l'association lenvatinib/pembrolizumab dont la fréquence est plus élevée que ceux du sunitinib sont notamment la diarrhée (61,4 % contre 49,4 %), l'hypertension (55,4 % contre 41,5 %), l'hypothyroïdie (47,2 % contre

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

26,5 %) et la diminution de l'appétit (40,3 % contre 30,9 %). En contrepartie, cette association cause moins d'érythrodysesthésie palmoplantaire (28,7 % contre 37,4 %) et de dysgueusie (12,2 % contre 27,9 %) que le sunitinib. Les toxicités de grade 3 ou plus considérées comme liées au traitement sont survenues en plus grande proportion dans le groupe lenvatinib/pembrolizumab (71,6 % contre 58,8 %). De plus, davantage de sujets ont cessé au moins 1 des médicaments de l'association comparativement au sunitinib (37,2 % contre 14,4 %). Un total de 68,8 % des sujets ont nécessité une réduction de dose en raison d'effets indésirables pour le lenvatinib, par rapport à 50,3 % des sujets du groupe sunitinib. Le profil d'innocuité de l'association lenvatinib/pembrolizumab est donc globalement défavorable comparé au sunitinib, mais il est tel qu'attendu pour une combinaison de ces 2 types de médicaments.

Qualité de vie

Une analyse de la qualité de vie publiée a été effectuée dans le cadre de l'étude CLEAR (Motzer 2022). Celle-ci a été évaluée à l'aide de 3 questionnaires, soit le *Functional Assessment of Cancer Therapy- Kidney Symptom Index- Disease related Symptoms* (FKSI-DRS), l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items* (EORTC QLQ-C30) *et l'EuroQol Group-5 Dimension-3 Level* (EQ-5D-3L). Les taux de complétion au départ étaient élevés, puis ont diminué au fil du temps, particulièrement chez les sujets du groupe sunitinib. Concernant les changements par rapport à l'état initial, une stabilité a été observée sur la majorité des échelles, et des améliorations cliniquement significatives ont été notées en faveur de l'association lenvatinib/pembrolizumab sur l'échelle fonctionnelle physique et les échelles de symptômes de fatigue, de dyspnée et de constipation de l'EORTC-QLQ-C30. Quant au délai avant la détérioration et au délai avant la détérioration définitive, plusieurs améliorations cliniquement significatives ont également été notées sur certaines échelles (échelle fonctionnelle physique, dyspnée et perte d'appétit du EORTC-QLQ-C30, entre autres). Dans l'ensemble, ces données suggèrent que les sujets recevant l'association lenvatinib/pembrolizumab ont majoritairement manifesté une stabilité de leur qualité de vie par rapport à ceux du groupe sunitinib, avec une amélioration notée de certains aspects. Toutefois, la portée de ces résultats est limitée notamment en raison du devis ouvert de l'étude et du caractère exploratoire de l'analyse.

<u>Comparaisons indirectes</u>

Les comparateurs jugés les plus appropriés pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association lenvatinib/pembrolizumab sont les associations axitinib/pembrolizumab et, dans une moindre mesure, nivolumab/ipilimumab pour les personnes ayant un risque intermédiaire à défavorable selon l'IMDC. En l'absence de données les comparant directement, le fabricant a soumis le rapport complet d'une MAenR, dont les résultats sont publiés sous la forme d'une affiche (Kadambi 2022). Elle a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité du lenvatinib/pembrolizumab à celles de plus de 20 comparateurs déterminés par le fabricant, incluant les associations axitinib/pembrolizumab et nivolumab/ipilimumab. L'INESSS juge que seules ces comparaisons sont pertinentes pour la présente évaluation. Les données cliniques sont tirées des études KEYNOTE-426 (Rini 2019, Rini 2021), CheckMate-214 (Motzer 2018, Albiges 2020) et CLEAR (Motzer 2021, Choueiri), des essais de phase III à répartition aléatoire, de bonne qualité méthodologique. Toutes ces études comparent les associations d'intérêt avec le sunitinib, ce qui permet d'ancrer la comparaison par l'intermédiaire de ce dernier. Les paramètres d'évaluation retenus sont la SG, la SSP, la RTO, la survenue d'effets indésirables de grade ≥ 3 de toutes causes et ceux liés au traitement, ainsi que le taux d'abandon en raison d'effets indésirables.

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

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

- La méthodologie de cette comparaison indirecte est jugée adéquate. Toutefois, n'étant pas publiée, elle n'a pas fait l'objet d'une révision par les pairs, ce qui constitue une limite.
- La stratégie de recherche est détaillée et a permis de répertorier les études pertinentes et jugées d'intérêt.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien énoncés et ont été établis en fonction des critères PICOS, soit la population, l'intervention, le comparateur, les résultats, le devis et les limites, ce qui est adéquat.
- Il n'est pas précisé si la qualité des études et la présence des principaux biais a été évalué, ce qui constitue une limite.
- La méthode d'analyse préconisée, fondée sur une approche bayésienne, avec un modèle à effet fixe et un modèle à effet aléatoire, est jugée adéquate.
- L'étude CheckMate-214 se distingue de l'étude CLEAR, puisqu'elle était conçue pour démontrer un bénéfice dans la population avec un risque intermédiaire à défavorable selon la classification IMDC. Des comparaisons entre nivolumab/ipilimumab et lenvatinib/pembrolizumab, avec le sous-groupe de patients à risque intermédiaire à défavorable de l'étude CLEAR, ont donc été réalisées, ce qui est adéquat.
- Les caractéristiques des populations ont été examinées à l'aide d'un format tabulaire. Plusieurs variations ont été relevées, notamment dans la répartition selon les niveaux de risque. Aucun ajustement n'a été apporté pour les variables influençant le pronostic ou pouvant modifier l'effet du traitement. Dans certains cas, des analyses de sensibilité ont été réalisées, notamment en fonction des différents niveaux de risque.
- Les résultats de SG sont immatures dans l'étude CLEAR, ce qui rend l'interprétation de ce paramètre incertain. Notons également que le crossover était permis uniquement dans l'étude CheckMate 214 et le pourcentage de patients ayant reçu un traitement subséquent dans les études est différent et varie en fonction de la durée du suivi. Cela a pu influencer les résultats de l'analyse de la SG.
- Il est difficile d'évaluer l'impact des durées de suivi médian, qui varient de 26 à 55 mois entre les études.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de la qualité de vie.

Les résultats de cette MAenR indiquent que pour la SG, l'association lenvatinib/pembrolizumab ne se distingue pas des associations axitinib/pembrolizumab et nivolumab/ipilimumab, puisque les intervalles de crédibilité des rapports de risque instantanés traversent la valeur 1. Quant à la SSP, le lenvatinib/pembrolizumab ne se distingue pas de l'axitinib/pembrolizumab, mais est supérieur au nivolumab/ipilimumab. Toutefois, une certaine nuance doit être apportée puisque la SSP médiane ne reflète pas adéquatement les bénéfices liés à la double immunothérapie, considérant que les patients qui répondent à ce traitement obtiennent généralement un important gain de survie globale. Par conséquent, cette comparaison doit être interprétée avec prudence. Par ailleurs, le lenvatinib/pembrolizumab serait supérieur aux 2 comparateurs d'intérêts en ce qui concerne la RTO. En ce a trait à la toxicité, l'association lenvatinib/pembrolizumab ne se distingue pas des 2 associations pour tous les paramètres d'innocuité évalués, à l'exception des effets indésirables de grade ≥ 3, où elle serait inférieure au nivolumab/ipilimumab. Toutefois, les résultats d'innocuité comportent une certaine incertitude, puisqu'ils prennent en considération la fréquence des effets indésirables sans tenir compte de leur nature et leur durée, ce qui constitue une limite importante. Le profil d'innocuité diffère donc entre les 3 associations, mais le fardeau serait globalement 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).

D'autres MAenR publiées et repérées par l'INESSS ont également été considérées. En général, leur méthodologie est moins détaillée que celle soumise par le fabricant, ce qui constitue une limite importante à leur appréciation. Certaines d'entre elles ont réalisé des comparaisons uniquement contre le sunitinib, et calculé des scores SUCRA, permettant de déterminer la probabilité qu'un traitement soit le meilleur pour un paramètre évalué (Cattrini, Quhal, Lombardi). Les MAenR de Bosma et Nocera ont effectué des comparaisons entre les traitements. Notons qu'elles ont utilisé un modèle à effet fixe pour les comparaisons pour la SSP, au contraire de la MAenR du fabricant qui a employé un modèle à effet aléatoire pour ce paramètre, considéré comme plus adéquat en raison de certaines sources d'hétérogénéité relevées. De plus, seule la MAenR du fabricant a effectué des comparaisons entre les résultats pour les sous-groupes de patients à risque intermédiaire à défavorable, conformément à l'indication du nivolumab/ipilimumab. Pour toutes ces raisons, l'INESSS adhère davantage aux constats de la MAenR soumise par le fabricant. Il n'en demeure pas moins que les résultats des MAenR ayant effectuées des comparaisons entre les traitements corroborent globalement celles de la MAenR du fabricant. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité des méta-analyses en réseaux comparant les associations lenvatinib/pembrolizumab, axitinib/pembrolizumab et nivolumab/ipilimumab (Bosma 2022, Kadambi 2022 et Nocera 2022) [a]

Paramètre d'évaluation[b]	Kadambi 2022 (fabricant)	Bosma 2022	Nocera 2022
SURVIE GLOBALE	RRI (ICr 95 %)	RRI (ICr 95 %)	RRI (ICr 95 %)
Len+Pem c. Axi+Pem	0,99 (0,71 à 1,37)	0,97 (0,67 à 1,40)	0,97 (0,67 à 1,40)
Len+Pem c. Nivo+Ipi (ITT)	1,04 (0,77 à 1,42)	0,96 (0,69 à 1,33)	0,96 (0,69 à 1,33)
Len+Pem c. Nivo+Ipi (risque I à D)[c]	0,95 (0,68 à 1,34)	nd	nd
SURVIE SANS PROGRESSION	RRI (ICr 95 %)	RRI (ICr 95 %)	RRI (ICr 95 %)
Len+Pem c. Axi+Pem	0,57 (0,31 à 1,08)[d]	**0,55 (0,42 à 0,72)**	**0,55 (0,41 à 0,73)**
Len+Pem c. Nivo+Ipi (ITT)	**0,44 (0,23 à 0,82)[d]**	**0,44 (0,34 à 0,57)**	**0,44 (0,33 à 0,58)**
Len+Pem c. Nivo+Ipi (risque I à D)[c]	**0,49 (0,36 à 0,66)[d]**	nd	nd
RÉPONSE TUMORALE OBJECTIVE	RC (ICr 95 %)	RC (ICr 95 %)	RC (ICr 95 %)
Len+Pem c. Axi+Pem	**1,86 (1,23 à 2,84)**	**1,94 (1,28 à 2,95)**	nd
Len+Pem c. Nivo+Ipi (ITT)	**3,24 (2,18 à 4,85)**	**3,25 (2,18 à 4,87)**	nd
Len+Pem c. Nivo+Ipi (risque I à D)[c]	**3,32 (2,03 à 5,46)**	nd	nd

Axi : Axitinib; c. : Comparativement à; D : Défavorable; I : Intermédiaire; ICr : Intervalle de crédibilité; Ipi : Ipilimumab; ITT : Population en intention de traiter; Len : Lenvatinib; Nivo : Nivolumab; Pem : Pembrolizumab; RC : Rapport de cote RRI : Rapport de risques instantanés.

a Les résultats statistiquement significatifs sont indiqués en caractères gras.

b Sauf indication contraire, tous les résultats ont été calculés en utilisant un modèle à effet fixe ou mixte.

c Puisque les classifications du niveau de risque de l'*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC) et du *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) étaient disponibles dans les 2 études, la classification de l'IMDC a été utilisée pour cette comparaison.

d Calculé en utilisant un modèle à effet aléatoire.

En conclusion, malgré les limites énoncées, la cohérence globale de l'ensemble des résultats des comparaisons indirectes permet à l'INESSS de considérer que l'association lenvatinib/pembrolizumab a une efficacité globalement non différentielle à celle des associations axitinib/pembrolizumab et nivolumab/ipilimumab, sans toutefois lui reconnaitre un bénéfice incrémental. De plus, quoique différent,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 considère que le fardeau des effets indésirables serait également globalement comparable entre les 3 associations.

Adénocarcinome rénal à cellules non claires

L'indication reconnue par Santé Canada ne précise pas quel sous-type histologique est visé par l'association lenvatinib/pembrolizumab. L'étude CLEAR n'a inclus que des patients atteints d'adénocarcinome à cellules claires. Ainsi, sur la base des données présentées, l'INESSS ne peut se prononcer sur l'efficacité de l'association lenvatinib/pembrolizumab dans cette sous-population, bien qu'il reconnaisse qu'un important besoin de santé non comblé existe pour ces patients. Une étude de phase II (KEYNOTE-B61), évaluant l'efficacité de l'association lenvatinib/pembrolizumab chez les personnes atteintes d'un adénocarcinome rénal avancé ou métastatique caractérisé par une histologie à cellules non claires, est en cours et les 1ers résultats sont attendus en 2024.

Perspective du patient

Au cours l'évaluation du lenvatinib, l'INESSS n'a reçu aucune communication de patient ou d'association de patients.

Perspective du clinicien

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

Actuellement, en 1re intention de traitement de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique, le besoin de santé des patients est partiellement comblé par les associations axitinib/pembrolizumab et nivolumab/ipilimumab. Cependant, les cliniciens sont d'avis que de nouveaux traitements, permettant notamment d'augmenter la survie globale et de retarder davantage la progression de la maladie, sont toujours souhaités. En ce sens, ils estiment que l'arrivée de l'association lenvatinib/pembrolizumab représente une option de traitement supplémentaire très intéressante. En effet, l'intérêt de cette association réside notamment, comme le démontre l'étude CLEAR, dans les bénéfices de SSP et de RTO qui, lorsqu'ils sont comparés naïvement, semblent plus importants que ceux des études KEYNOTE-426 et CHECKMATE-214. Par conséquent, en raison de ces gains par lesquels semble se distinguer cette association, cette dernière pourrait être favorisée par certains cliniciens pour les patients dont le risque de progression à court terme est élevé et chez qui un effet rapide et important est donc espéré. Toutefois, en l'absence d'études comparant directement le lenvatinib/pembrolizumab à l'axitinib/pembrolizumab et au nivolumab/ipilimumab, cette apparente supériorité ne peut être validée, et les MAenR indiquent plutôt une efficacité comparable. Ils estiment donc que, pour le moment, le choix du traitement serait essentiellement orienté en fonction du niveau de risque des patients et de leurs comorbidités, de même que selon les caractéristiques de la maladie. Ils soulignent que la publication de résultats mis à jour de l'étude CLEAR, notamment pour la SG, devrait par ailleurs aider à mieux placer le lenvatinib/pembrolizumab au sein de l'arsenal thérapeutique.

Le lenvatinib/pembrolizumab présente également un profil de toxicité important, différent de celui des autres associations, mais considéré somme toute comme acceptable vu les bénéfices qu'il entraîne. Les cliniciens soulignent que l'administration du pembrolizumab toutes les 3 semaines en centre hospitalier permet un suivi étroit des effets indésirables. Notons également que, depuis la réalisation de l'étude, les professionnels habituellement impliqués dans la gestion des effets indésirables ont acquis une plus grande

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

expérience de l'immunothérapie et du lenvatinib, ce qui leur permet de prendre en charge les toxicités de façon plus optimale. En outre, certains cliniciens ont déjà une expérience de la gestion des effets indésirables spécifiques à cette association, qui est utilisée pour le traitement d'un autre type de cancer.

Finalement, les cliniciens consultés par l'INESSS mentionnent que les données disponibles ne permettent pas d'évaluer les bénéfices de l'association pour le traitement de l'adénocarcinome dont l'histologie est inconnue ou à cellules non claires. Il sera pertinent de se pencher sur la question dans un avenir rapproché, notamment avec la publication des résultats de l'étude KEYNOTE-B61.

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 :

- Chez les patients admissibles à l'immunothérapie, le traitement de 1re intention de l'adénocarcinome au stade avancé ou métastatique au Québec repose sur les associations axitinib/pembrolizumab et nivolumab/ipilimumab. Le sunitinib et le pazopanib constituaient d'anciens standards de soins.
- Le besoin de santé est présentement partiellement comblé. Il demeure souhaitable d'avoir des options de traitements qui prolongeraient la vie et retarderaient la progression de la maladie, tout en présentant un profil d'innocuité acceptable et un mode d'administration favorable.
- Les résultats d'efficacité de l'étude CLEAR montrent un avantage statistiquement et cliniquement significatif pour la SSP et la RTO en faveur de l'association lenvatinib/pembrolizumab lorsqu'elle est comparée au sunitinib. Bien qu'un gain de SG statistiquement significatif ait également été observé, les données sont immatures.
- Le profil d'innocuité de l'association lenvatinib/pembrolizumab est défavorable comparativement à celui du sunitinib, mais tel qu'attendu pour cette bithérapie. L'analyse exploratoire de la qualité de vie suggère un maintien de celle-ci chez les sujets exposés à cette association, avec une amélioration de certains aspects, lorsqu'elle est comparée au sunitinib.
- Selon la MAenR fournie par le fabricant, l'efficacité du lenvatinib/pembrolizumab est globalement comparable à celle des comparateurs d'intérêts. Ces résultats sont globalement corroborés par ceux de MAenR publiées.
- Bien que l'évaluation des effets indésirables de la MAenR ne se base que sur la fréquence des effets indésirables, alors que leur nature et leur durée varient entre les 3 associations, leur fardeau sur le patient serait globalement similaire.
- Les cliniciens consultés sont d'avis que le lenvatinib/pembrolizumab représente une option de traitement supplémentaire intéressante en 1re intention de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'association lenvatinib/pembrolizumab est reconnue pour le traitement de 1re intention de l'adénocarcinome rénal à cellules claires au stade avancé ou métastatique.

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

Motifs de la position unanime

- Les membres considèrent que les données permettent de reconnaître les bénéfices cliniques de l'association lenvatinib/pembrolizumab par rapport au sunitinib. Cependant, ils reconnaissent que ce dernier ne représente plus le standard de traitement actuel.
- Bien que le profil d'innocuité du lenvatinib/pembrolizumab soit défavorable par rapport au sunitinib, il est jugé globalement acceptable par les membres vu les bénéfices que l'association procure. De plus, les effets indésirables peuvent être pris en charge relativement aisément, notamment par des ajustements de dose et des interruptions de traitement.
- En comparaison des associations axitinib/pembrolizumab et nivolumab/ipilimumab, l'efficacité de lenvatinib/pembrolizumab est jugée globalement similaire. Quant à l'innocuité, bien que la nature des effets indésirables diffère entre les 3 combinaisons, le fardeau est également considéré comme globalement comparable.
- Les membres sont donc d'avis que l'association lenvatinib/pembrolizumab représente une option supplémentaire de traitement en 1re intention de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique. Au même titre que les autres options, elle pourrait répondre en partie au besoin de santé en retardant la progression de la maladie et en présentant un profil d'effets indésirables différents, mais tout aussi acceptables.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti des trousses de lenvatinib, du pembrolizumab et de celui de ses comparateurs, ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement de 1re intention de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique se trouvent dans le tableau suivant.

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

Coût d'acquisition de l'association lenvatinib/pembrolizumab et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition du traitement par cycle standardisé de 21 jours[c]
Lenvatinib (L) Caps Lenvima[MC], Eisai + Pembrolizumab (Pem) Pd. Perf. I.V. Keytruda[MC]	(L) 20 mg 1 fois par jour + (Pem) 200 mg I.V. toutes les 3 semaines	(L) Trousse de 5 jours de 8 mg : 325,72 $ de 10 mg : 358,20 $ de 14 mg : 552,10 $ de 20 mg : 828,20 $ (Pem) 4 400 $/fiole de 100 mg	12 278 $
COMPARATEURS			
Axitinib (A) Co. Inlyta[MC] + Pembrolizumab Pd. Perf. I.V. Keytruda[MC]	(A) 5 mg[a] 2 fois par jour + (Pem) 200 mg I.V. toutes les 3 semaines	(A) 93,00 $/Co. de 5 mg (Pem) 4 400 $/fiole de 100 mg	12 706 $
Nivolumab (N) Sol. Perf. I.V. Opdivo[MC] + Ipilimumab (I) Sol. Perf. I.V. Yervoy[MC]	(N) 3 mg/kg I.V. (I) 1 mg/kg I.V. administrés en association toutes les 3 semaines x 4 doses (induction), suivi du (N) à 3 mg/kg seul toutes les 2 semaines ou 240 mg toutes les 2 semaines ou 480 mg toutes les 4 semaines (entretien)	(N)782,22 $/fiole de 40 mg/4 ml 1 955,56 $/fiole de 100 mg/10 ml (I) 5 800 $/fiole de 50 mg/10 ml 23 200 $/fiole de 200 mg/40 ml	<u>Induction</u> 13 275 $ <u>Entretien</u> 6 688 $

Caps. Capsules; Co. : Comprimé; I.V. : Intraveineuse; Perf : Perfusion; Pd : Poudre; Sol : Solution.

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit ou selon l'usage clinique courant.

b Ces prix proviennent des prix soumis par le fabricant, de ceux de la *Liste des médicaments* ou de ceux des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé de la région de Montréal (avril 2022).

c Le calcul de ce coût tient compte d'une adhésion parfaite aux traitements. Ce coût est calculé pour une personne de 76 kg de poids ou de 1,85 m^2 de surface corporelle. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du lenvatinib en association avec le pembrolizumab en comparaison notamment de l'association axitinib/pembrolizumab pour le traitement de 1re intention de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique. Une analyse supplémentaire a également été réalisée en comparaison de l'association nivolumab/ipilimumab chez les patients dont le risque selon l'IMDC est intermédiaire ou défavorable.

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

Comparaison par rapport à l'association axitinib/pembrolizumab

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, au regard des données des MAenR précitées, il conclut qu'il ne se dégage aucun bénéfice clinique différentiel entre l'association lenvatinib/pembrolizumab et l'association axitinib/pembrolizumab. En ce qui concerne le fardeau des effets indésirables, il est également jugé comparable entre les traitements. Compte tenu de ces éléments, l'Institut privilégie un devis de minimisation des coûts. Les principaux paramètres de l'analyse sont les suivants :

- Coût d'acquisition du médicament : Il a été estimé à partir des données de durée moyenne de traitement tirées de l'étude CLEAR. Une durée de traitement similaire entre les 2 associations a été considérée, ce qui est concordant avec les résultats de l'étude KEYNOTE-426 et les estimations obtenues lors de l'évaluation du pembrolizumab par l'INESSS en 2020 (INESSS 2020).
- Administration : Les coûts d'administration du pembrolizumab ont été estimés en tenant compte d'une administration tous les 21 jours. Ces coûts sont présumés non différentiels entre les associations comparées.
- Traitements subséquents : Ces derniers ont été considérés dans l'analyse. Selon les experts consultés, environ 70 % des patients auront recours à un traitement de 2e intention. À cet égard, le principal traitement subséquent administré après une progression durant le traitement par l'association axitinib/pembrolizumab serait le cabozantinib. Après une progression pendant le traitement par l'association lenvatinib/pembrolizumab, l'axitinib s'ajouterait au cabozantinib comme traitement de choix. En ce qui concerne leurs durées de traitement, elles sont présumées similaires.
- Coûts indirects : L'analyse a été réalisée selon une perspective sociétale qui inclut entre autres les coûts indirects, notamment ceux de perte de productivité. Il est estimé que les patients perdent environ 1/2 journée de travail afin de recevoir le pembrolizumab. Ces coûts sont présumés non différentiels entre les traitements comparés.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le lenvatinib/pembrolizumab à l'axitinib/pembrolizumab pour le traitement de 1re intention de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique (INESSS)

Médicament	Lenvatinib/pembrolizumab	Axitinib/pembrolizumab
SCÉNARIO DE BASE[a] (APPROCHE DÉTERMINISTE)		
Coût moyen total	262 687 $	292 730 $
Coûts d'acquisition en médicament (ITK et pembrolizumab)	224 277 $ (51 703 $ et 172 574 $)	250 229 $ (77 655 $ et 172 574 $)
Administration	2 905 $	2 905 $
Traitements subséquents	33 423 $	37 514 $
Coûts indirects	2 082 $	2 082 $

ITK : Inhibiteur de tyrosine kinase (lenvatinib ou axitinib).

a L'analyse a été réalisée selon la perspective sociétale.

Il en ressort que, sur un horizon temporel qui tient compte de la durée de traitement en 1re intention ainsi que des traitements subséquents, et une perspective sociétale, le traitement d'un patient par l'association lenvatinib/pembrolizumab, plutôt que par l'association axitinib/pembrolizumab, s'accompagne de bénéfices de santé similaires, mais constitue une option de moindre coût. Cette différence de coût

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

s'explique notamment par les ajustements de doses du lenvatinib, plus nombreux, nécessaires à la gestion de ses effets indésirables.

À noter que l'association axitinib/pembrolizumab avait été jugée non efficiente et qu'elle a fait l'objet d'une entente d'inscription (MSSS 2021).

Comparaison par rapport l'association nivolumab/ipilimumab – Patients à risque intermédiaire ou défavorable selon l'IMDC

L'association nivolumab/ipilimumab a également été jugée comme étant un comparateur pertinent. Selon les experts consultés, environ 30 % de l'ensemble des patients sont traités par cette double immunothérapie. D'ailleurs, l'association lenvatinib/pembrolizumab serait davantage utilisée selon des modalités similaires à l'association axitinib/pembrolizumab, soit chez les patients dont l'état général ne supporterait pas une double immunothérapie ou lorsqu'une réponse rapide est souhaitée.

Concernant les résultats des MAenR précitées, il appert que l'association lenvatinib/pembrolizumab présente une efficacité et un fardeau d'effets indésirables globalement similaires à ceux de l'association nivolumab/ipilimumab. L'INESSS a donc effectué une analyse de minimisation des coûts reprenant les hypothèses de la précédente analyse. Pour des bénéfices cliniques jugés similaires, le coût moyen de traitement d'un patient par l'association lenvatinib/pembrolizumab serait d'environ 262 687 $ (lenvatinib : 51 703 $; pembrolizumab : 172 574 $), alors qu'il serait d'environ 186 221 $ par l'association nivolumab/ipilimumab (nivolumab : 122 685 $; ipilimumab : 33 501 $). À noter que l'association nivolumab/ipilimumab avait été jugée non efficiente et qu'elle a fait l'objet d'une entente d'inscription (MSSS 2021).

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

Bien que l'expression du PD-L1 ait été mesurée dans l'étude CLEAR, il ne s'agissait pas d'un critère d'inclusion de l'étude. De plus, aucun signal ne permet de distinguer formellement une différence d'effet selon le niveau d'expression. En pratique clinique, ce test n'est pas réalisé sur les personnes atteintes d'un adénocarcinome rénal, et il n'est pas attendu que la présente évaluation modifie la situation qui prévaut actuellement.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant pour évaluer l'incidence budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue au lenvatinib en association au pembrolizumab sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de 1re intention d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé non résécable ou métastatique, caractérisé par la présence de cellules claires. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs alternatives)	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients admissibles (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	362, 369 et 377[a]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'association lenvatinib/pembrolizumab (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	13, 27 et 40 % (± 25 %)
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût de traitement moyen des traitements de 1re intention	Par patient	Par mois
Lenvatinib/pembrolizumab	[redacted] et [redacted] $	11 943 $ et 3 143 $
Axitinib/pembrolizumab	[redacted] et [redacted] $	11 943 $ et 4 721 $
Nivolumab/ipilimumab	[redacted] et [redacted] $	8 350 $ et 10 680 $

a Le nombre de patients admissibles tient uniquement compte des patients admissibles à un traitement en association avec une immunothérapie.

Selon le fabricant, le traitement de [redacted] patients aurait une incidence budgétaire sur 3 ans de [redacted] $ sur les établissements de santé.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet de bien représenter la maladie et, donc, d'estimer adéquatement l'impact budgétaire attendu pour la population ciblée par l'indication. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées et a apporté des modifications. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Approche du fabricant : Il emploie une approche épidémiologique afin de circonscrire la population admissible au traitement. Cette approche se base sur la population québécoise et la prévalence du cancer rénal au Canada, en y appliquant diverses hypothèses. Toutefois, sachant qu'une proportion de patients sont diagnostiqués au stade métastatique et qu'une proportion non négligeable de patients vont progresser vers le stade métastatique, l'INESSS juge pertinent de tenir compte de la population incidente et prévalente afin de circonscrire la population admissible. Cette modification a pour effet de diminuer la population admissible au traitement et, donc, l'incidence budgétaire.
  - Proportion de patients atteints d'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique à cellules claires traités : Le fabricant estime que [redacted] % des patients sont atteints d'une forme avancée ou métastatique d'adénocarcinome rénal à cellules claires et que parmi ceux-ci, [redacted] % sont traités en 1re intention. L'INESSS et les experts consultés sont plutôt d'avis qu'un peu plus de la moitié (55 %) des patients sont atteints d'une forme avancée ou métastatique d'adénocarcinome rénal à cellules claires et que la grande majorité (85 %) d'entre eux seront traités en 1re intention. Il convient toutefois de préciser que peu de données existent à ce sujet et qu'il demeure une incertitude quant à ces proportions. Cette modification a pour effet d'augmenter la population admissible au traitement et, par ricochet, l'incidence budgétaire.
  - Taux de couverture : Le fabricant considère que [redacted] % des patients sont couverts par la RAMQ et, donc admissibles au traitement. Toutefois, cela ne prend pas en compte l'application par les établissements de santé de la Circulaire du ministère de la Santé et des Services sociaux prévoyant le remboursement de la chimiothérapie contre le cancer. De fait, sur la période au cours de laquelle le pembrolizumab est administré en établissement de santé, ces derniers ont la responsabilité de fournir le lenvatinib sans frais aux patients (Circulaire 2000-028). 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).

convient également de préciser que les durées de traitements retenues pour l'analyse représentent des moyennes. Ainsi, il est possible que certains patients poursuivent le lenvatinib ou l'axitinib, en monothérapie, après 24 mois de traitement au pembrolizumab. Dans cette situation, ces coûts ainsi que ceux des traitements subséquents seraient pris en charge par le RGAM.

Notons que les estimations obtenues à partir de cette approche sont corroborées par celles d'une autre approche retenue lors de l'évaluation de Keytruda[MC] (INESSS 2020). Cette seconde approche repose plutôt sur les statistiques de facturation de la RAMQ du pazopanib et du sunitinib.

- Parts de marché du lenvatinib et provenance : Le fabricant estime obtenir des parts de marché de [redacted] % au cours des 3 années suivant son inscription, et celles-ci proviendraient exclusivement de l'association axitinib/pembrolizumab. Toutefois, les parts de marché semblent sous-estimées et l'INESSS estime que l'inscription de l'association lenvatinib/pembrolizumab aurait également, dans une moindre mesure, une incidence sur l'association nivolumab/ipilimumab. Ainsi, l'INESSS s'attend à ce que l'association lenvatinib/pembrolizumab obtienne des parts de marché supérieures, soit de l'ordre de 40 % sur 3 ans. Celles-ci proviendraient plutôt des associations axitinib/pembrolizumab (87 %) et nivolumab/ipilimumab (13 %). Il convient toutefois de préciser que les parts de marché vont grandement dépendre des résultats cliniques à plus long terme de ces associations et qu'elles pourraient donc être plus ou moins élevées advenant qu'une supériorité se dégage en faveur d'une association sur une autre. Cette modification a pour effet d'augmenter l'incidence budgétaire.
- Durées de traitement : Le fabricant s'est basé sur la documentation scientifique et les monographies de produit pour établir la durée des différents traitements. L'INESSS a toutefois modifié les durées de sorte que l'association axitinib/pembrolizumab ait la même que celle de l'association lenvatinib/pembrolizumab, sur la base de la durée d'exposition moyenne aux traitements de l'étude CLEAR. Précisons que cette moyenne est restreinte au moment de l'analyse et qu'elle sous-estime donc la durée moyenne réelle de traitement. De plus, la durée de traitement du nivolumab a été ajustée afin de correspondre à celle du pembrolizumab. Ces modifications ont pour effet de diminuer l'incidence budgétaire.
- Traitements subséquents : Le fabricant ne considère pas l'utilisation de traitements subséquents à la progression de la maladie. Ceux-ci ont toutefois un impact important sur l'incidence budgétaire du lenvatinib, selon l'INESSS. Les experts consultés estiment qu'environ 70 % des patients traités en 1re intention auront recours à un traitement de 2e intention. D'ailleurs, à la suite d'une progression durant le traitement par l'association axitinib/pembrolizumab, le traitement subséquent principal serait le cabozantinib, alors que pour le nivolumab/ipilimumab, l'axitinib serait proposé aux patients. Pour le lenvatinib/pembrolizumab, bien que l'axitinib s'ajouterait aux traitements disponibles à la progression, le traitement principal administré à la progression demeurerait le cabozantinib. Ces modifications ont pour effet de diminuer l'incidence budgétaire.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 Lenvima[MC] en association avec Keytruda[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de 1re intention d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé non résécable ou métastatique, caractérisé par la présence de cellules claires (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements[a]	4 706 792 $	15 219 140 $	26 284 535 $	46 210 467 $
Nombre de personnes	48	146	260	296[b]
IMPACT NET				
Établissements[a]	-333 846 $	-952 265 $	-1 629 111 $	-2 915 222 $
RAMQ[c]	0 $	-50 538 $	-132 586 $	-183 124 $
Total	-333 846 $	-1 002 803 $	-1 761 697 $	-3 098 346 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[d]		-1 179 740 $
		Scénario supérieur[e]		-4 007 766 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction relative des prises de parts de marché de 25 % (10, 20 et 30 %) et d'une provenance des parts de marché plus importante de l'association nivolumab/ipilimumab (s'établissant ainsi à 20 %).
e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation relative des prises de parts de marché de 25 % (17, 34 et 50 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies d'environ 3,1 M$ pourraient être générées au sein des budgets du système de santé au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au lenvatinib et au pembrolizumab pour le traitement de 1re intention d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé non résécable ou métastatique, caractérisé par la présence de cellules claires. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 296 patients seraient traités au cours de ces années.

Il demeure toutefois une incertitude quant à la durée réelle des traitements. Si celle-ci devait être estimée à partir de la survie sans progression au lieu de la durée d'exposition moyenne au traitement de l'association lenvatinib/pembrolizumab, des économies inférieures d'environ 2,6 M$ seraient plutôt générées sur le budget du système de santé.

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

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

Valeur thérapeutique

- Bien que le besoin de santé soit présentement partiellement comblé, il est toujours souhaitable d'avoir des options de traitements qui prolongeraient la vie et retarderaient la progression de la maladie, tout en présentant un profil d'innocuité acceptable et un mode d'administration favorable.
- L'étude CLEAR, essai de phase III à répartition aléatoire, montre des gains de SSP, SG et RTO en faveur de l'association lenvatinib/pembrolizumab comparativement au sunitinib, option qui est

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

toutefois rarement utilisée dans la pratique actuelle. Le profil d'innocuité du lenvatinib/pembrolizumab est tel qu'attendu et jugé acceptable considérant les bénéfices apportés.

- Les comparaisons indirectes montrent que le lenvatinib/pembrolizumab est d'efficacité globalement comparable à celle de l'axitinib/pembrolizumab et du nivolumab/ipilimumab. Quoique les effets indésirables diffèrent entre les 3 associations, le fardeau serait également globalement similaire.
- L'association lenvatinib/pembrolizumab constitue une option de traitement supplémentaire en 1re intention.

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

- Le coût d'acquisition par cycle de 21 jours de l'association lenvatinib/pembrolizumab est de 12 278 $. Il est inférieur à celui de l'association axitinib/pembrolizumab (12 706 $), mais généralement supérieur à celui de l'association nivolumab/ipilimumab (4 premiers cycles : 13 275 $; cycles suivants : 6 688 $).
- Une analyse de minimisation des coûts comparant l'association lenvatinib/pembrolizumab à l'association axitinib/pembrolizumab, son principal comparateur, ainsi qu'à l'association nivolumab/ipilimumab a été retenue pour évaluer l'efficience du traitement. Il ressort de cette analyse que l'association lenvatinib/pembrolizumab (262 687 $) constitue une alternative thérapeutique d'un coût inférieur à celui de l'association axitinib/pembrolizumab (292 730 $), mais supérieur à celui de l'association nivolumab/ipilimumab (186 221 $), et ce, pour des bénéfices de santé globalement similaires.
- Lors de leur évaluation, les associations axitinib/pembrolizumab et nivolumab/ipilimumab n'avaient pas été jugées efficientes (INESSS 2018, INESSS 2020) et ont fait l'objet d'une entente d'inscription.

Fardeau budgétaire

- Des économies de 3,1 M$ pourraient être générées au sein du budget du système de santé au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication au lenvatinib et au pembrolizumab. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 296 patients seraient traités.
- Les parts de marché vont grandement dépendre des résultats cliniques à plus long terme de ces associations et pourraient donc être plus ou moins élevées advenant qu'une supériorité se dégage en faveur d'une association sur une autre.

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 lenvatinib sur la *Liste des médicaments – Établissements*, en association avec le pembrolizumab, pour le traitement de 1re intention de l'adénocarcinome rénal à cellules claires au stade avancé ou métastatique, ainsi qu'une indication reconnue sur les listes des médicaments pour la poursuite du traitement chez les patients pour qui le pembrolizumab a été cessé, si certaines conditions sont respectées.

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

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

Motifs de la position unanime

- Comparativement au sunitinib, les membres sont d'avis que l'association lenvatinib/pembrolizumab entraîne des bénéfices cliniquement significatifs, notamment en termes de survie sans progression et de réponse tumorale objective. Le profil d'innocuité est jugé globalement acceptable et les effets indésirables peuvent être pris en charge.
- En comparaison des standards de soins actuels, l'efficacité de lenvatinib/pembrolizumab est jugée globalement similaire. Quant à l'innocuité, bien que la nature des effets indésirables diffère entre les 3 combinaisons, le fardeau est également considéré comme globalement comparable.
- L'association lenvatinib/pembrolizumab représente une option supplémentaire de traitement en 1re intention de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique, qui pourrait répondre en partie au besoin de santé.
- Bien que le coût de traitement de l'association lenvatinib/pembrolizumab soit inférieur à celui de l'association axitinib/pembrolizumab, les membres estiment qu'une condition d'atténuation est requise pour tenir compte du fait que cette dernière association n'avait pas été jugée efficiente lors de son évaluation et qu'elle a fait l'objet d'une entente d'inscription.
- Son usage engendrerait des économies de l'ordre 3,1 M$ sur le budget du système de santé au cours des 3 premières années, et ce, pour le traitement de 296 patients.

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

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Keytruda[MC] (pembrolizumab)

Par souci de concordance, advenant l'ajout de la nouvelle indication au lenvatinib, une indication reconnue devrait être ajoutée sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le pembrolizumab. L'indication reconnue proposée pour le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade localement avancé ou métastatique serait la suivante :

- pour le traitement des personnes atteintes d'un adénocarcinome rénal à cellules claires au stade localement avancé non résécable ou métastatique, selon l'indication reconnue pour le lenvatinib.

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

Inlynta[MC] (axitinib)

Dans de rares cas, certains patients pourraient devoir cesser le pembrolizumab pour des raisons autres qu'une intolérance sérieuse. Afin de ne pas restreindre l'accès à l'axitinib dans de telles circonstances, et en concordance avec l'indication proposée pour le lenvatinib en monothérapie, l'INESSS recommande au ministre de modifier l'indication reconnue comme suit :

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

- en monothérapie, pour la poursuite du traitement d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé non résécable ou métastatique, chez les personnes ayant reçu un traitement associant le pembrolizumab et l'axitinib en milieu hospitalier durant 24 mois ou dont le pembrolizumab a dû être cessé ~~en raison d'une intolérance sérieuse~~.

  La durée 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.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et coll**. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. ESMO Open 2020;5(6):e001079.
- **Bosma NA, Warkentin MT, Gan CL, et coll.** Efficacy and Safety of First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol Open Sci 2022;37:14-26.
- **Capitanio U, Bensalah K, Bex A, et coll.** Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. Eur Urol 2019;75(1):74-84.
- **Capitanio U, Montorsi F.** Renal cancer. Lancet 2016;387(10021):894-906.
- **Cattrini C, Messina C, Airoldi C, et coll**. Is there a preferred first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma? A network meta-analysis. Ther Adv Urol 2021;13:17562872211053189
- **Choueiri TK, Powles T, Porta C et coll**. A phase 3 trial of lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib as a first-line treatment for patients with advanced renal cell carcinoma: overall survival follow-up analysis (the CLEAR study), présentation au Kidney Cancer Research Summit, 7 et 9 octobre 2021, Philadelphie.
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer**, en collaboration avec la Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2021. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer 2021. Disponible : http://cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2021-FR.
- **Dabestani S, Thorstenson A, Lindblad P, et coll**. Renal cell carcinoma recurrences and metastases in primary non-metastatic patients: a population-based study. World J Urol 2016;34(8):1081-6.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll**. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009:228–47.
- **Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et coll**. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016;27(suppl 5):v58-v68.
- **Haute Autorité de Santé (HAS).** 2 février 2022. Avis de la Commission de la Transparence relatif à KISPLYX (lenvatinib). [En ligne. Page consultée le 4 avril 2022] Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/kisplyx_02022022_avis_ct19558_2022-03-16_14-36-34_8.pdf.
- **Heng DY, Wanling X, Regan MM, et coll**. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol 2013;14(2):141-8.
- **Heng DY, Wanling X, Regan MM, et coll.** Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol 2009;27(34):5794-9.
- **Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, et coll.** Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers 2017; 3: 17009.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Keytruda[MC] – Adénocarcinome rénal avancé ou métastatique. Québec. QC : INESSS; 2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2020/Keytruda_rein_2020_02.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).

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Opdivo[MC] et Yervoy[MC] – Adénocarcinome rénal avancé ou métastatique. Québec. QC : INESSS; 2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2018/Opdivo_Yervoy_2018_10.pdf.
- **Kabaria R, Klaassen Z, Terris MK.** Renal cell carcinoma: links and risks. Int J Nephrol Renovasc Dis 2016;9:45-52.
- **Kadambi A, Pandey A, Neupane B, et coll.** Network meta-analysis to assess comparative efficacy of lenvatinib plus pembrolizumab compared with other first-line treatments for management of advanced renal cell carcinoma. Affiche présentée au congrès de l'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), 2022; 15 au 18 mai.
- **Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, et coll.** The epidemiology of renal cell carcinoma. Eur Urol 2011;60(4):615-21.
- **Lombardi P, Filetti M, Falcone R, et coll.** New first-line immunotherapy-based combinations for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. Cancer Treat Rev 2022;106:102377. A network meta-analysis. Ther Adv Urol 2021;13:17562872211053189.
- **Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et coll**. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. N Engl J Med 2021;384(14):1289-300.
- **Motzer R, Porta C, Alekseev B, et coll.** Health-related quality-of-life outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus versus sunitinib (CLEAR): a randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 2022; 23(6):768-780.
- **Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et coll**. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2004;22(3):454-63.
- **Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et coll**. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2018;378(14):1277-90.
- **National comprehensive cancer network (NCCN).** Kidney cancer version 4.2022 Clinical practice guidelines in oncology, 2019: Fort Washington, Pennsylvania
- **Nocera L, Karakiewicz PI, Wenzel M, et coll.** Clinical Outcomes and Adverse Events after First-Line Treatment in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Urol 2022;207(1):16-24.
- **Quhal F, Mori K, Bruchbacher A, et coll**. First-line Immunotherapy-based Combinations for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol Oncol 2021;4(5):755.
- **Rini BI, Plimack ER, Stus V, et coll**. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. Journal of Clinical Oncology 2021;39(15_suppl):4500-.
- **Rini BI, Plimack ER, Stus V, et coll.** Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2019; 380:1116-27.
- **Surveillance Epidemiology and End Results Program (SEER),** SEER Cancer Stat Facts: Kidney and Renal Pelvis Cancer., 2017, National Cancer Institute: Bethesda.

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).

ONTRUZANT[MC]

Cancer du sein au stade précoce, cancer du sein métastatique et cancer gastrique métastatique

Avis transmis au ministre en juin 2022

Marque de commerce : Ontruzant
Dénomination commune : Trastuzumab
Fabricant : Organon
Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse
Teneurs : 150 mg et 440 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

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

Condition

- Médicament d'exception.

Indications reconnues

Les indications reconnues seraient les mêmes que celles du trastuzumab (Herzuma[MC], Kanjinti[MC], Ogivri[MC] et Trazimera[MC]), soit :

- pour le traitement du cancer du sein invasif précoce surexprimant le récepteur HER2.

  Les autorisations sont données pour un maximum de 17 cycles de traitement.

- pour le traitement du cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur HER2.

- en association avec un sel de platine et une fluoropyrimidine, pour le traitement de première intention des personnes atteintes de cancer gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne, HER2 positif, inopérable, au stade avancé ou métastatique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

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

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

receptor-2). Ontruzant[MC] est approuvé par Santé Canada pour le traitement du cancer du sein au stade précoce, du cancer du sein métastatique de même que du cancer gastrique métastatique. Quatre biosimilaires du trastuzumab sont actuellement inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour ces indications, selon certaines conditions. Il s'agit du 5e biosimilaire du trastuzumab évalué par l'INESSS, après Herzuma[MC], Kanjinti[MC], Ogivri[MC] et Trazimera[MC]. Il s'agit de la 1re demande d'évaluation pour Ontruzant[MC].

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Conformément au processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 28 janvier 2022. Il vient confirmer qu'Ontruzant[MC] et Herceptin[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. La valeur thérapeutique d'Ontruzant[MC] est donc reconnue.

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

Le prix de vente garanti d'Ontruzant[MC] et celui de ses comparateurs pour le traitement du cancer du sein invasif surexprimant le récepteur HER-2, le cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur HER2 ainsi qu'en association avec un sel de platine et une fluoropyrimidine, pour le traitement de 1re intention des personnes atteintes de cancer gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne, HER2 positif, inopérable, au stade avancé ou métastatique, se trouvent dans le tableau suivant.

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

Médicament	Format	Prix unitaire[a]
Ontruzant[MC], Pd. Perf. I.V.	150 mg 440 mg	506,15 $ 1 417,20 $
COMPARATEURS		
Herzuma[MC], Pd. Perf. I.V.	150 mg 440 mg	[redacted] $ [redacted] $
Kanjinti[MC], Pd. Perf. I.V.	150 mg 420 mg	[redacted] $ [redacted] $
Ogivri[MC], Pd. Perf. I.V.	150 mg 440 mg	[redacted] $ [redacted] $
Trazimera[MC], Pd. Perf. I.V.	150 mg 440 mg	[redacted] $ [redacted] $

a Ces prix proviennent du prix de vente garanti soumis par le fabricant et de ceux de la *Liste des médicaments*.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour but de comparer Ontruzant[MC] à Herceptin[MC], Herzuma[MC], Ogivri[MC], Trazimera[MC] et Kanjinti[MC], compte tenu d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Il estime qu'Ontruzant[MC] ([redacted] $/mg pour la fiole de 150 mg et [redacted] $/mg pour celle de 440 mg) est [redacted] coûteux qu'Herceptin[MC] et d'un coût [redacted] à celui des autres comparateurs.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, puisque rien ne porte à croire que les différentes formulations du trastuzumab puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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, l'Institut ne retient pas Herceptin[MC], puisque ce dernier n'est plus utilisé. Puisqu'il appert que le coût de traitement par Ontruzant[MC] est [redacted] à celui de ses comparateurs, il est jugé efficient pour les 3 indications reconnues faisant l'objet de cet avis.

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

La mise en application de la mesure de transition aux médicaments biosimilaires pour les patients utilisant des médicaments biologiques de référence et la fin de la couverture des médicaments biologiques de référence (RAMQ 2021, RAMQ 2022) font que les versions novatrices ne sont plus remboursées, sauf exception, depuis le 13 avril 2022. De ce fait, l'INESSS n'effectue plus de recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité chez des patients pour qui le biosimilaire remplace le produit de référence (c.-à-d. données de s*witch*).

Analyse d'impact budgétaire

Selon les données d'IQVIA consultées par l'INESSS, les principaux traitements utilisés au Québec sont Herzuma[MC] et Kanjinti[MC]. Ces derniers présentant des prix [redacted] à celui d'Ontruzant[MC], un impact budgétaire [redacted] $ est attendu sur le budget des établissements de santé.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme qu'Ontruzant[MC] et Herceptin[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- Ontruzant[MC] est efficient pour les indications demandées.
- Aucune incidence budgétaire n'est attendue sur le budget des établissements au cours des 3 premières années suivant son inscription.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Les analyses du présent avis reposent sur les prix soumis par les fabricants et ne tiennent pas compte des ententes d'inscription confidentielles pour Herzuma[MC], Ogivri[MC], Trazimera[MC] et Kanjinti[MC]. L'INESSS est d'avis qu'Ontruzant[MC] devrait faire l'objet d'une entente au moins similaire afin de conserver ou renforcer son efficience et [redacted] un impact budgétaire [redacted].

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Herzuma[MC] – Cancer du sein et cancer gastrique métastatique. Québec. QC: INESSS; 2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2019/Herzuma_2019_10.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Kanjinti[MC] – Cancer du sein et cancer gastrique métastatique. Québec. QC: INESSS; 2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2020/Kanjinti_2020_07.pdf

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

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Ogivri[MC] – Cancer du sein, cancer gastrique métastatique. Québec. QC : INESSS; 2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2019/Ogivri_2019_06.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Trazimera[MC] – Cancer du sein et cancer gastrique métastatique. Québec. QC : INESSS; 2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2019/Trazimera_2019_09.pdf
- **Organon Canada.** Monographie de produit Ontruzant[MC]. Kirkland, Québec, 28 janvier 2022.
- **Régie de l'assurance médicaments du Québec**. Infolettre de la RAMQ – Rappel – Fin de la couverture des médicaments biologiques de référence : plus que 25 jours. 18 mars 2022. [En ligne. Page consultée le 1er juin 2022]. Disponible à : https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2022/info302-21.pdf
- **Régie de l'assurance médicaments du Québec**. Infolettre de la RAMQ – Transition aux médicaments biosimilaires pour les patients utilisant des médicaments biologiques de référence. 06 juillet 2021. [En ligne. Page consultée le 1er juin 2022]. Disponible à : https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2021/info109-21.pdf

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

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

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires de trastuzumab évalués par l'INESSS (juin 2022)

Marque de commerce	**Herceptin[MC]**	**Perjeta[MC]**	**Emballage combiné Perjeta[MC]-Herceptin[MC]**	**Herzuma[MC]**	**Kanjinti[MC]**	**Ogivri[MC]**	**Ontruzant[MC]**	**Trazimera[MC]**
Fabricant	Roche	Roche	Roche	Teva Innov	Amgen	BGP Pharma	Organon	Pfizer
Formats disponibles								
Présentation	Pd. Perf. I.V.	Sol. Perf. I.V.	Trousse	Pd. Perf. I.V.	Pd. Perf. I.V.	Pd. Perf. I.V.	Pd. Perf. I.V.	Pd. Perf. I.V.
150 mg				✓	✓	✓	✓	✓
420 mg					✓			
440 mg	✓			✓		✓	✓	✓
30 mg/ml (14 ml)		✓[a]						
30 mg/ml (14 ml) – 440 mg			✓					
Stabilité[a]								
Fiole avant reconstitution	Jusqu'à date de péremption (entreposage entre 2° C et 8° C)							
Fiole après reconstitution avec de l'eau bactériostatique contenant de l'alcool benzylique à 1,1 %	28 jours (entreposage entre 2° C et 8° C)	s. o.	Perjeta[MC] : s. o.; Herceptin[MC] : 28 jours (entreposage entre 2° C et 8° C)	28 jours (entreposage entre 2° C et 8° C)	28 jours (entreposage entre 2° C et 8° C)	28 jours (entreposage entre 2° C et 8° C)	28 jours (entreposage entre 2° C et 8° C)	28 jours (entreposage entre 2° C et 8° C)
Solution pour perfusion diluée dans un sac contenant du chlorure de sodium à 0,9 %	24 h à la température ambiante (préparée de façon aseptique)							
Indications de paiement évaluées par l'INESSS								
	CSp, CSm, CGO	Retiré de la *Liste des médicaments – Établissements* en 2016	CSm avec pertu	CSp, CSm, CGO, CSm avec pertu	CSp, CSm, CGO, CSm avec pertu	CSp, CSm, CGO, CSm avec pertu	CSp, CSm, CGO	CSp, CSm, CGO, CSm avec pertu
Présence de latex ou d'un dérivé du latex[b]								
	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	Non
Prix unitaire[c]								
150 mg	s. o.	s. o.	s. o.	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	506,15 $	[redacted] $
420 mg[d]	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	[redacted] $	s. o.	s. o.	s. o.
440 mg	[redacted] $	s. o.	s. o.	[redacted] $	s. o.	[redacted] $	1 417,20 $	[redacted] $
30 mg/ml (14 ml)	s. o.	[redacted] $	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
30 mg/ml (14 ml) – 440 mg	s. o.	s. o.	[redacted] $	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.

CGO : Cancer gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne; CSm : Cancer du sein métastatique HER2+; CSm avec pertu : En association avec le pertuzumab et une taxane, pour le traitement en 1re intention du cancer du sein métastatique HER2+; CSp : Cancer du sein invasif précoce HER2+; HER2 : *Human epidermal growth factor receptor 2*; nd : Non disponible; s. o. : Sans objet.

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

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

c Prix soumis par le fabricant ou tirés des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé de la région de Montréal (mai 2022).

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

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

POTELIGEO[MC]

Lymphome T cutané de type mycosis fongoïde et syndrome de Sézary

Avis transmis au ministre en juin 2022

Marque de commerce : Poteligeo
Dénomination commune : Mogamulizumab
Fabricant : Kyowa
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 4 mg/ml (5 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Poteligeo[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement lymphome T cutané (LTC) de type mycosis fongoïde (MF) et du syndrome de Sézary (SS), récidivant ou réfractaire, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue

- pour le traitement du lymphome T cutané de type mycosis fongoïde, de stade IB à IV, ou du syndrome de Sézary, après l'échec d'au moins un traitement systémique, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par 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, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est 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).

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 autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le mogamulizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie sélectivement au récepteur cellulaire de chimiokine de type 4 (CCR4), récepteur qui participe à la migration des lymphocytes vers différents organes, dont la peau. La liaison du mogamulizumab au CCR4 exprimé à la surface d'un lymphocyte entraîne la mort cellulaire de ce dernier.

Poteligeo^MC^ s'administre par voie intraveineuse (I.V.) pour « le traitement de patients adultes atteints de mycosis fongoïde (MF) ou du syndrome de Sézary (SS) récidivant ou réfractaire qui ont déjà reçu au moins un traitement systémique ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1re évaluation de Poteligeo^MC^ par l'INESSS, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada. Elle est réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné avec Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Les lymphomes cutanés primitifs forment un groupe hétérogène et rare de lymphomes non hodgkiniens extraganglionnaires qui prennent naissance dans les lymphocytes T ou les lymphocytes B matures de la peau. Le taux d'incidence annuel du LTC est estimé à 11,32 cas par million au Canada et à 12,16 cas par million au Québec (Ghazawi 2017). Parmi les LTC, le MF est le sous-type le plus fréquent et représente 50 à 60 % des cas, alors que le SS est rare et compte pour environ 2 % des cas (Willemze 2019). Ces types de cancer affectent davantage les hommes et les personnes âgées de 50 ans ou plus.

Aux stades précoces, le MF est une maladie chronique, généralement indolente, caractérisée par la présence de lésions et d'éruptions cutanées. Chez environ 25 % des patients, la maladie progresse vers les stades avancés (Gilson 2018). La maladie devient alors plus agressive et peut atteindre le sang, les ganglions et les organes viscéraux. Le SS est considéré comme une maladie agressive, puisque celle-ci atteint d'emblée le sang et une proportion importante de l'épiderme. L'envahissement du sang par les cellules de Sézary (lymphocyte T à noyau hyperconvoluté et cérébriforme) caractérise de façon distinctive le SS du MF. Le pronostic des patients varie selon le stade de la maladie. Ainsi, les patients atteints du MF à un stade précoce ont une espérance de vie après traitement similaire à celle de la population générale, tandis que ceux présentant une maladie avancée (stade III-IV) ou un SS ont une survie médiane inférieure à 5 ans (Gilson). Ces maladies affectent de façon importante la qualité de vie des patients.

Le traitement du MF ou du SS comprend une succession de traitements dirigés vers la peau et de traitements systémiques qui ne sont pas curatifs. Par ailleurs, l'administration de ces traitements ne suit

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

aucune séquence préétablie. Le choix du traitement se fait en fonction du stade de la maladie, de l'étendue de l'atteinte, de la préférence du patient, des recommandations du clinicien et de la disponibilité des traitements. Généralement, des traitements cutanés sont proposés aux patients dont la maladie est à un stade précoce. Pour le traitement de la maladie aux stades avancés, les traitements systémiques peuvent être utilisés seuls, en combinaison ou ajoutés aux traitements dirigés contre la peau. Ils comprennent notamment le méthotrexate à faible dose, l'interféron alpha, le bexarotène, la romidepsine, le vorinostat, l'alemtuzumab et le brentuximab védotine. La majorité de ces traitements n'a pas montré de supériorité en termes d'efficacité et de durabilité de la réponse. La photophérèse extracorporelle, seule ou en combinaison avec d'autres modalités de traitements, serait un traitement à privilégier en 1re intention pour le SS et le MF érythrodermique (Jossart 2016). Cependant, cette technologie est disponible seulement dans les grands centres urbains. Les chimiothérapies, en monothérapie ou en combinaison, sont réservées, en dernier recours, au traitement des maladies agressives en raison des risques d'infections qui y sont associés. Les chimiothérapies, y compris le méthotrexate, sont remboursées sans condition, donc quelle que soit la pathologie, et le brentuximab védotine est remboursé pour les patients atteints de MF exprimant le CD30. Pour un faible nombre de patients, la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques peut être envisagée, et constitue la seule option potentiellement curative (NCCN 2022, Gilson 2018, Willemze 2018).

Besoin de santé

Il existe un besoin de thérapies supplémentaires efficaces et sécuritaires qui ont un effet positif sur la qualité de vie. Les options pouvant s'administrer à domicile sont souhaitables de même que les traitements systémiques ciblant les 4 sites anatomiques d'intérêt, soit la peau, le sang, les ganglions et les organes viscéraux. Le développement de traitements à visée curative est primordial.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude MAVORIC (Kim 2018), complétée par des données de qualité de vie (Porcu 2021) et des données à long terme (Kim 2019), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) non publiée, soumise par le fabricant.

<u>Étude MAVORIC</u>

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du mogamulizumab à celles du vorinostat. Elle a été réalisée sur 372 adultes ayant un diagnostic de MF ou de SS. Pour être admis, les patients devaient avoir une maladie de stade IB à IV, avoir subi l'échec d'au moins 1 traitement systémique et présenter un ECOG de 0 à 1. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le sous-type de lymphome cutané à cellules T (MF ou SS) et le stade de la maladie (IB-II ou III-IV). Les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir le mogamulizumab 1,0 mg/kg par voie I.V. aux jours 1, 8, 15 et 21 du 1er cycle de 28 jours, puis aux jours 1 et 15 des cycles subséquents, ou le vorinostat 400 mg 1 fois par jour par voie orale.

Le traitement était administré jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Pour les patients atteignant une réponse globale complète, la durée maximum de traitement était de 1 an. En présence d'effets indésirables significatifs liés au vorinostat, la dose pouvait être interrompue ou réduite. Les ajustements de dose n'étaient pas permis pour le mogamulizumab.

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

Après 2 cycles de traitement, le *crossover* était permis pour les patients du groupe vorinostat s'ils présentaient une toxicité inacceptable ou une progression de la maladie.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression (SSP) évaluée par les investigateurs. Les 4 paramètres d'évaluation secondaires clés sont le taux de réponse (TR), évalué par les investigateurs et basé sur le score global de réponse, ainsi que le changement de la qualité de vie à 6 mois selon le Skindex-29, le *Functional Assessment of Cancer Therapy - General* (FACT-G) et la version à 3 niveaux du EQ-5D (EQ-5D-3L). Le score global de réponse se base sur l'évaluation de la réponse dans les 4 sites anatomiques d'intérêt, soit la peau, les ganglions, le sang et les organes viscéraux. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), les seuils de signification des paramètres secondaires clés ont été ajustés selon la méthode de Sidak. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter après un suivi médian de 17 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude MAROVIC (Kim 2018)

Paramètre d'évaluation	**Mogamulizumab (n = 186)**	**Vorinostat (n = 186)**	**RRI, RR ou Différence moyenne des moindres carrés (IC95 %) valeur p**
Survie sans progression[a]	7,7 mois	3,1 mois	0,53[b] (0,41 à 0,69) p < 0,0001[c]
Taux de réponse[a,d]	28 %	5 %	23,1[e] (12,8 à 33,1) p < 0,0001[f]
Variation du score Skindex-29[g,h]	(n = 162) -12,6	(n = 171) -6,0	-6,7[i] (-10,14 à -3,19) p = 0,0008[f]
Variation du score FACT-G[g,j]	(n = 167) 4,6	(n = 177) -2,3	6,9[i] (4,33 à 9,47) p < 0,0001[f]
Variation du EQ-5D-3L[g,k]	(n = 169) 0,06	(n = 174) 0,02	0,03[i] (0,005 à 0,064) p = 0,0814[l]

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RR : Risque relatif; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Obtenu sur la population en intention de traiter, évaluée par les investigateurs, après un suivi médian de 17 mois.
b Rapport des risques instantanés.
c Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification bilatérale de 0,05.
d Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation du score global de réponse dans les 4 sites anatomiques d'intérêt, soit la peau, le sang, les ganglions et les organes viscéraux (Olsen 2011).
e Risque relatif.
f Valeur p calculée selon la méthode de Sidak. Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification bilatérale de 0,0127.
g Obtenu sur la population en intention de traiter, évalué par les investigateurs. Il s'agit de la différence globale jusqu'à l'évaluation à 6 mois (cycle 1-3-5).
h Le Skindex-29 comprend 29 items regroupés en 3 domaines où un score plus faible indique une meilleure qualité de vie.
i Différence moyenne des moindres carrés.
j Le Functional Assessment of Cancer Therapy - General (FACT-G) comprend 29 items regroupés en 4 domaines où un score élevé indique une meilleure qualité de vie.
k La version à 3 niveaux du EQ-5D (EQ-5D-3L) comprend 5 domaines évalués selon 3 niveaux où un score plus élevé représente une meilleure qualité de vie.
l Valeur p calculée selon la méthode de Sidak. Le résultat obtenu n'est pas statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification bilatérale de 0,0127.

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

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les paramètres subjectifs, telles l'innocuité, la qualité de vie et certaines évaluations cliniques. Toutefois, compte tenu des différences concernant les voies d'administration et des profils d'innocuité caractéristiques des traitements, le devis ouvert est jugé acceptable.
- Les risques de biais de sélection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents. Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat. Il s'agit du paramètre suggéré dans le consensus publié par Olsen (2011). De plus, l'évaluation de la SSP et du TR repose sur le score global de réponse qui se base sur l'évaluation de la réponse dans les 4 sites anatomiques d'intérêt.
- Les 3 questionnaires de qualité de vie d'intérêt sont validés. Le Skindex-29 et le FACT-G sont recommandés dans le consensus publié par Olsen (2011).
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement pertinents. L'ajustement, par la méthode de Sidak, permet au risque d'erreur de type 1 (alpha) de demeurer à 5 % pour l'ensemble des paramètres secondaires. Cependant, les intervalles de confiance n'ont pas été ajustés selon la valeur alpha associée à l'analyse afin d'assurer leur cohésion avec le test d'hypothèse. Après cet ajustement, les bornes de l'intervalle de confiance seraient plus larges, ce qui réduirait l'effet minimal escompté.
- Le TR au vorinostat dans l'étude MAVORIC est inférieur à celui observé dans la documentation scientifique (Duvic 2007, Kogge 2015, Olsen 2007). Une exposition de 2 mois au vorinostat est jugée courte pour induire une réponse. Un *crossover* hâtif a pu biaiser les résultats d'efficacité en faveur du mogamulizumab. D'autres hypothèses peuvent également expliquer le faible TR du vorinostat : l'étude de meilleure qualité méthodologique et l'évaluation de la réponse dans les 4 sites anatomiques d'intérêt plutôt qu'au seul niveau cutané.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci sont d'un âge médian de 64 ans, 58 % sont des hommes, 56 % ont un statut de performance de 0 selon l'ECOG et 55 % sont atteints de MF.
- Cette étude inclut un nombre important de patients comparativement aux autres études réalisées pour cette pathologie.
- La population étudiée est peu représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie, notamment en raison de la surreprésentation des patients atteints du syndrome de Sézary, de l'impossibilité d'utiliser plusieurs traitements de façon concomitante et de la proportion importante de patients ayant reçu la romidepsine, médicament de la même classe que le vorinostat.
- Le vorinostat est jugé adéquat comme comparateur pour le traitement du MF et du SS. Il est indiqué dans cette population puisque son efficacité sur le TR a été objectivée dans quelques études (Duvic, Kogge, Olsen 2007). Il ne constitue toutefois pas un comparateur pertinent dans le contexte québécois puisque peu utilisé en pratique clinique.

Après un suivi médian de 17 mois, les résultats de la SSP, évaluée par les investigateurs, montrent un gain de 4,6 mois en faveur du mogamulizumab. Cette différence est statistiquement significative et jugée cliniquement significative. La SSP évaluée par le comité indépendant est de 6,7 mois pour le mogamulizumab et de 3,8 mois pour le vorinostat (rapports des risques instantanés [RRI] de 0,64; intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] 0,49 à 0,84), soit un gain de 2,9 mois. En ce qui a trait aux analyses

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

de sous-groupes préspécifiées, les patients atteints d'un SS semblent mieux répondre que ceux atteints de MF. Il en est de même pour les patients ayant une maladie de stade III-IV comparativement à ceux de maladie de stade IB-II. Le TR est plus élevé dans le groupe mogamulizumab. Cette différence est statistiquement significative et jugée cliniquement importante. La quasi-totalité des réponses sont partielles. La survie globale médiane (SG), analyse exploratoire, n'est pas atteinte dans le groupe mogamulizumab et est de 43,9 mois dans le groupe vorinostat (RRI 0,93; IC95 % 0,61 à 1,43).

Concernant la qualité de vie, le taux de complétion des 3 questionnaires d'intérêts est supérieur à 92 %. Toutefois, le *crossover* réduit considérablement le nombre de patients dans le groupe vorinostat à 6 mois (< 50 % des patients initialement dans ce groupe). Même si ceux-ci remplissent les questionnaires, la taille d'échantillon est réduite de façon importante. Au cours des 6 premiers mois de l'étude, une différence statistiquement significative est observée pour le mogamulizumab, comparativement au vorinostat, pour le score global du Skindex-29 et du FACT-G. Ces différences sont jugées cliniquement significatives. Une amélioration s'observe aussi sur le EQ-5D-3L, sans être statistiquement significative. Globalement, le mogamulizumab semble avoir un effet positif sur la qualité de vie comparativement au vorinostat, lorsqu'évalué à l'aide des questionnaires Skindex-29 et FACT-G. Toutefois, la portée de ces résultats est limitée en raison du devis ouvert de l'étude.

En ce qui a trait à l'innocuité, les principaux effets indésirables de tous grades, pour le mogamulizumab comparativement au vorinostat, sont les réactions liées à la perfusion (33 % contre 1 %), le rash médicamenteux (24 % contre 1 %), la diarrhée (23 % contre 62 %), la fatigue (23 % contre 38 %), la nausée (15 % contre 42 %), la thrombocytopénie (14 % contre 41 %), la diminution de l'appétit (8 % contre 25 %), la dysgueusie (3 % contre 29 %) et l'augmentation de la créatinine sérique (3 % contre 28 %). Des effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été ressentis par 41 % des patients de chacun des groupes. De plus, 19 % et 23 % des patients ont cessé leur traitement en raison d'effets indésirables dans les groupes mogamulizumab et vorinostat, respectivement. Il y a eu 12 décès en raison d'effets indésirables, soit 3 dans le groupe mogamulizumab et 9 dans le groupe vorinostat. Parmi ces décès, 2 et 3 sont liés au traitement dans le groupe mogamulizumab et vorinostat, respectivement. Somme toute, le mogamulizumab et le vorinostat ont une toxicité importante. Les effets indésirables observés peuvent être pris en charge, notamment par une interruption temporaire du traitement ou une réduction de dose, ce qui permet d'en réduire la gravité et la fréquence.

Une mise à jour des données de l'étude MAVORIC (Kim 2019), après un suivi médian de 34,5 mois, montre que le mogamulizumab ne semble pas procurer de bénéfice de SG comparativement au vorinostat (57,17 contre 58,37 mois; RRI 1,10; IC95 % 0,78 à 1,55). Ces résultats sont toutefois incertains en raison du *crossover* d'un nombre important de patients. La nature et la fréquence des effets indésirables demeurent similaires à celles observées après un suivi médian de 17 mois.

<u>Comparaison indirecte</u>

Au Québec, le brentuximab védotine est inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*, notamment, pour le traitement des patients atteints de MF exprimant le CD30. Le fabricant a soumis une MAIC non publiée ayant pour but de comparer l'efficacité du mogamulizumab à celle du brentuximab védotine chez les patients atteints de MF. Les données cliniques concernant le mogamulizumab ont été obtenues dans le cadre de l'étude MAVORIC, alors que celles du brentuximab védotine proviennent de l'essai ALCANZA (Prince 2017).

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

Plusieurs limites méthodologiques ont été relevées lors de l'analyse de cette comparaison. Chacune d'entre elles pourrait avoir une incidence importante sur les estimations. Les éléments suivants sont d'intérêt :

- L'étude ALCANZA n'inclut pas les patients atteints d'un SS, qui font partie de la population d'intérêt. De plus, cette même étude inclut des sujets atteints de lymphome cutané primaire anaplasique à grandes cellules, qui ne sont pas dans la population ciblée par l'indication du mogamulizumab.
- Les patients de l'étude ALCANZA devaient avoir un statut CD30 positif pour être inclus dans l'étude, contrairement à ceux de l'essai MAVORIC dont la maladie n'était pas testée pour cet élément.
- L'étude ALCANZA inclut seulement les patients ayant une atteinte sanguine B0 à B1, alors que l'étude MAVORIC inclut les patients ayant une atteinte B0 à B2. L'atteinte sanguine étant un facteur de mauvais pronostic, cette différence entre les 2 populations peut affecter les résultats.
- N'étant pas ancrée par un comparateur commun, cette comparaison indirecte repose sur l'hypothèse selon laquelle tous les facteurs pronostiques et les modificateurs d'effet sont pris en compte par les ajustements. L'échec d'une telle supposition introduit des biais dans les estimations.

En raison de ces limites, cette comparaison indirecte n'est pas retenue. En conséquence, aucune conclusion ne peut être formulée concernant l'efficacité comparative entre le mogamulizumab et le brentuximab védotine pour le traitement des personnes atteintes de MF ou du SS.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du mogamulizumab, l'INESSS a reçu une communication d'une association de patients. Lymphome Canada, en collaboration avec Cutaneous Lymphoma Fondation et l'Alliance canadienne et patients en dermatologie, a élaboré un sondage sur le lymphome cutané.

Parmi les répondants, 449 patients ont reçu un diagnostic de MF ou de SS, dont 46 Canadiens. La majorité de ceux-ci sont âgés de 60 ans ou plus, 54 % sont des femmes et 58 % ont eu au moins 1 rechute depuis le diagnostic. Les patients témoignent d'un impact considérable des symptômes sur leur qualité de vie. Leur bien-être est aussi affecté par la crainte ou la peur de la progression de la maladie, l'anxiété ou la peur, les effets secondaires et le stress suscité par le diagnostic. De plus, la maladie a un impact sur leurs relations familiales, amicales et intimes. Les traitements ont aussi des impacts négatifs sur la qualité de vie, notamment en raison du nombre de visites à la clinique, de la durée de leur administration, de la fatigue et des effets indésirables. L'accès aux traitements au sein de la collectivité est un aspect important. Certains traitements ne sont disponibles que dans des centres tertiaires spécifiques.

Parmi les répondants, 52 patients ont reçu du mogamulizumab, dont 4 Canadiens. Parmi ceux-ci, 12 % ont terminé leur traitement, 44 % sont toujours en traitement, 12 % ont cessé le traitement en raison d'effets indésirables et 10 % n'ont pas obtenu de contrôle de leurs symptômes. Le mogamulizumab a permis d'atténuer certains symptômes, notamment les démangeaisons cutanées, les plaques de peau rouges ou les éruptions cutanées et les douleurs cutanées. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés avec le mogamulizumab sont la fatigue ou la faiblesse, les éruptions cutanées ou les rougeurs, la perte de cheveux et la neutropénie. Pour ce qui est de l'état général de santé et du bien-être, 17 % des patients ont indiqué qu'il s'était quelque peu amélioré, 50 % ont déclaré qu'il s'était beaucoup amélioré et 21 % ont signalé que leur état n'avait pas changé.

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

Certains patients désirent avoir accès à de nouveaux traitements qui prolongent la survie, améliorent la qualité de vie, permettent de plus longues périodes sans traitement, provoquent moins d'effets indésirables et s'appliquent plus facilement ou plus rapidement. Les symptômes du MF ou du SS les plus importants à contrôler au moyen des nouveaux traitements sont les démangeaisons, les ulcères cutanés et les plaies ouvertes, les douleurs ou les brûlures de la peau, les ganglions ou les nodules hypertrophiés ainsi que les plaques ou les lésions cutanées.

Perspective du clinicien

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

Le MF et le SS sont des maladies invalidantes qui affectent de façon importante la qualité de vie des patients. La survie de ceux atteints d'une maladie avancée est nettement inférieure à celle des patients atteints d'une maladie aux stades précoces. La plupart des patients qui ont besoin d'un traitement systémique continuent de recevoir des traitements topiques pour aider au contrôle des symptômes cutanés. Parmi les traitements systémiques disponibles, il n'y a pas d'intention de traitement clairement définie. Il s'agit plutôt d'un ensemble de traitements utilisés pour tenter de contrôler les symptômes de la maladie. Les patients recevront à long terme la majorité des traitements.

Les cliniciens dénoncent l'iniquité d'accès aux traitements pour les patients québécois. Seuls les chimiothérapies, le méthotrexate et le brentuximab védotine, à certaines conditions, sont inscrits sur les listes. Pour les autres traitements, les pratiques varient considérablement d'un centre hospitalier à un autre en raison des disparités concernant les autorisations de remboursement des médicaments par les comités de convenance ou la mesure du patient d'exception. De plus, l'éloignement des centres de traitement et les rendez-vous fréquents associés à certaines thérapies, notamment la photothérapie ou la photophérèse extracorporelle, peuvent aussi être des obstacles à l'accès. Globalement, les cliniciens soulignent que l'accès aux différents traitements du MF ou du SS doit être accru.

Les cliniciens considèrent le mogamulizumab comme une nouvelle option de traitement dans l'arsenal thérapeutique. Ils déplorent toutefois l'absence de données permettant la comparaison du mogamulizumab aux traitements disponibles au Québec. Bien que la toxicité de ce traitement soit non négligeable, celle-ci s'apparente à celle des autres options disponibles actuellement. Le mogamulizumab semble pouvoir préserver la qualité de vie des patients. Les cliniciens ne considèrent pas ce traitement comme un pont vers la greffe, notamment en raison des restrictions énoncées dans la monographie canadienne.

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 :

- Aux stades précoces, le MF est une maladie chronique, généralement indolente. Le MF aux stades avancés et le SS sont considérés comme des maladies agressives réduisant l'espérance de vie des patients. Ces maladies affectent de façon importante la qualité de vie des 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).

- Le traitement actuel du MF et du SS comprend un ensemble de traitements sans séquence clairement établie. À l'exception du méthotrexate et des chimiothérapies, des contraintes concernant l'accès et le remboursement des traitements existent.
- Il existe un besoin de thérapies efficaces et sécuritaires qui ont un effet positif sur la qualité de vie. Les options pouvant s'administrer à domicile sont souhaitables de même que les traitements systémiques ciblant les 4 sites anatomiques d'intérêt.
- L'ensemble des résultats d'efficacité, d'innocuité et de qualité de vie repose sur une étude de qualité méthodologique acceptable; l'étude MAVORIC. Le nombre de patients inclus dans cette étude est important comparativement aux autres études réalisées pour le MF ou le SS.
- La population de l'étude MAVORIC est peu représentative de celle du Québec en raison de la surreprésentation des patients atteints du SS, de l'impossibilité d'utiliser des traitements concomitants et de la proportion de patients ayant reçu au préalable de la romidepsine.
- Le vorinostat est un comparateur jugé acceptable, puisqu'il est indiqué pour le traitement du MF et du SS. Cependant, il n'est pas le comparateur optimal au Québec puisqu'il n'est pas inscrit et qu'en conséquence, son usage est peu répandu.
- Le paramètre d'évaluation primaire, la SSP, est jugé adéquat. La SSP et le TR sont basés sur le score global de réponse.
- Les résultats montrent que le mogamulizumab améliore la SSP en réduisant le risque de progression ou de décès de 47 %. Le gain de 4,6 mois, en faveur du mogamulizumab, est statistiquement significatif. Les patients atteints d'un SS semblent mieux répondre que ceux atteints de MF. Il en est de même pour les patients ayant une maladie de stade III ou IV comparativement à ceux de stades IB-II.
- Le mogamulizumab ne se distingue pas du vorinostat quant à la SG. En raison du crossover, une incertitude entoure l'interprétation de ce résultat.
- Le mogamulizumab et le vorinostat ont une toxicité importante. Cependant, les cliniciens considèrent que leur profil d'innocuité s'apparente à celui des autres options de traitements disponibles.
- Bien qu'une différence statistiquement significative s'observe entre le mogamulizumab et le vorinostat, lorsqu'évalué à l'aide du Skindex-29 ou du FACT-G, les résultats de qualité de vie sont influencés par le devis ouvert. Globalement, le mogamulizumab semble procurer une amélioration de la qualité de vie comparativement au vorinostat, qui n'en procure pas.
- La MAIC comparant le mogamulizumab au brentuximab védotine n'a pu être retenue en raison de disparités significatives entre les populations des études MAVORIC et ALCANZA.
- Le mogamulizumab répond partiellement aux attentes énoncées par les patients, soit l'accès à des options supplémentaires de traitement qui peuvent contrôler les symptômes de la maladie. Cependant, ce traitement n'est pas curatif, doit être administré par des professionnels de la santé et a une toxicité similaire à celle des autres traitements disponibles.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du mogamulizumab est reconnue pour le traitement du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary récidivant ou réfractaire.

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

Motifs de la position unanime

- L'évaluation de la valeur thérapeutique repose sur une étude de qualité méthodologique acceptable, l'étude MAVORIC.
- Bien que les données ne permettent pas d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du mogamulizumab comparativement aux autres traitements utilisés au Québec, les membres sont d'avis que les données évaluées permettent de reconnaître que le mogamulizumab est efficace sur l'ensemble de la population à l'étude.
- L'efficacité semble moindre chez les patients atteints d'une maladie de stade IB-II; toutefois, elle semble similaire à celle du vorinostat. Les membres ne peuvent donc pas conclure à l'absence d'efficacité dans cette sous-population.
- Le clinicien devra discuter des risques et des bénéfices de ce traitement, particulièrement avec les patients n'ayant pas d'atteinte hématologique ou d'érythrodermie, chez qui les bénéfices semblent moindre.
- Le mogamulizumab a une toxicité importante, tout comme le vorinostat.
- Le mogamulizumab améliore la qualité de vie comparativement au vorinostat. Le devis ouvert de l'étude limite toutefois la portée de ces résultats.
- Les membres considèrent le besoin de santé comme important en raison des nombreuses contraintes concernant l'accès aux traitements pour le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary. Le mogamulizumab pourrait répondre à un certain besoin de santé puisqu'il constitue une option de traitement supplémentaire.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix soumis du mogamulizumab et de ses comparateurs ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement du MF et du SS récidivant ou réfractaire se trouvent dans le tableau suivant.

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

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

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition du traitement par période de 28 jours[c]
Mogamulizumab, I.V. Poteligeo[MC]	1er cycle : 1 mg/kg aux jours 1, 8, 15 et 22 Cycles suivants : 1 mg/kg aux jours 1 et 15 par cycle de 28 jours	[redacted] $/fiole de 20 mg/5 ml	1er cycle : [redacted] $ Cycles suivants : [redacted] $
COMPARATEUR			
Méthotrexate, Co. Versions génériques	25 à 75 mg par semaine	0,5027 $/2,5 mg 2,7067 $/10 mg	25 à 80 $
COMPARATEUR (CD30+, ENVIRON 30 % DE LA POPULATION)			
Brentuximab védotine, I.V. Adcetris[MC]	1,8 mg/kg au jour 1 de chaque cycle de 21 jours	[redacted] $/fiole de 50 mg	[redacted] $

Co. : Comprimé; I.V. : Perfusion intraveineuse.

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit ou l'usage clinique courant.

b Ces prix proviennent des prix de vente garantis soumis par le fabricant, de ceux de la *Liste des médicaments* ou de ceux des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé de la région de Montréal (23/03/2022).

c Le calcul de ce coût repose sur l'hypothèse d'une adhésion thérapeutique parfaite. Ce coût est calculé pour une personne de 76 kg de poids et inclut les pertes de médicament. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

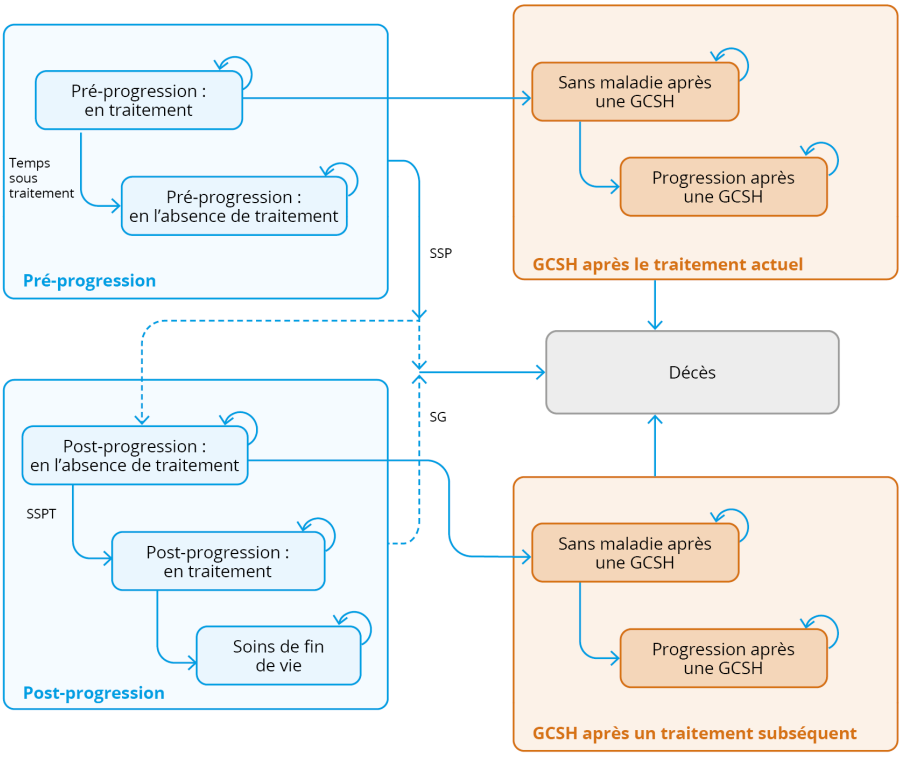
RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du mogamulizumab comparativement à un ensemble de traitement actuellement utilisés au Québec (ECM) pour le traitement du MF et du SS, soit le méthotrexate, le bexarotène, l'interféron alpha pegylé, les chimiothérapies, la prednisolone, le vorinostat, la photophérèse extracorporelle, les traitements orientés vers la peau (PUVA, radiothérapie), le pralatrexate, la romidepsine et l'alemtuzumab. Cette analyse :

- se base sur le modèle de survie partitionnée à 3 états de santé représenté par la figure 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).

Représentation adaptée de la structure du modèle pharmacoéconomique



ABRÉVIATIONS
GCSH : Greffe de cellules souches hématopoïétiques
SG : Survie globale
SSP : Survie sans progression
SSPT : Survie sans prochain traitement

- porte sur un horizon temporel de 30 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude MAVORIC. Il est supposé, en s'appuyant notamment sur la MAIC précitée, que les résultats cliniques du vorinostat observés seraient semblables en pratique clinique à ceux du méthotrexate et du bexarotène, mais aussi de l'ECM selon l'avis des experts. Ces résultats cliniques sont ensuite extrapolés sur l'ensemble de l'horizon temporel en leur présumant une distribution paramétrique;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire EQ-5D-3L et tirées de l'étude MAVORIC;
- est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, les coûts associés au suivi médical, aux greffes de cellules souches hématopoïétiques (GSCH) et aux traitements subséquents, ainsi que ceux associés à la prise en charge des effets indésirables et des soins de fin de vie. À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects en perte de productivité.

Selon le fabricant, le RCUI du mogamulizumab selon une approche déterministe est estimé à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) comparativement à l'ECM. Selon les analyses de sensibilité effectuées, celui-ci pourrait varier de [redacted] à [redacted] $/QALY gagné. Selon une approche probabiliste, son

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

RCUI est estimé en moyenne à [redacted] $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] % et [redacted] %, respectivement.

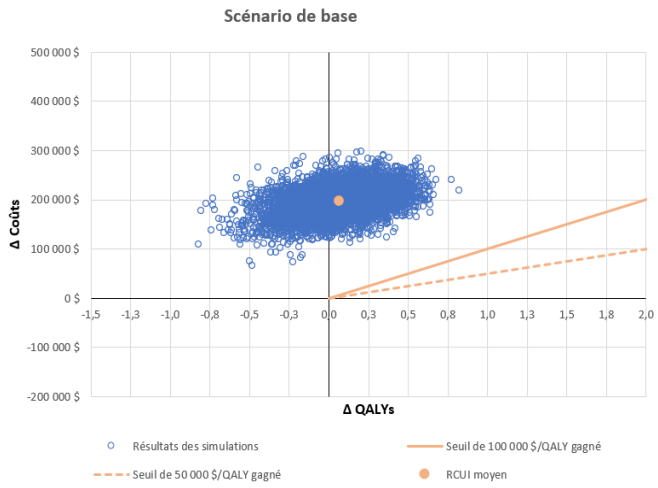
Selon l'INESSS, les sources d'intrants cliniques pour les comparateurs dans le modèle pharmacoéconomique sont incertaines. En effet, l'hypothèse voulant que les résultats cliniques du vorinostat soient comparables à ceux obtenus avec l'ECM est très faiblement étayée. Elle s'apparenterait à une comparaison naïve de résultats. Selon les experts consultés par l'INESSS, le vorinostat est un traitement de dernier recours avant le passage aux chimiothérapies, lorsque les autres options sont épuisées. L'ampleur de son bénéfice est difficilement mesurable et il est hasardeux de le comparer à l'ECM. De plus, le vorinostat ainsi que d'autres traitements de l'ECM ne constituent pas des comparateurs pertinents, car soit ils ne figurent pas sur les listes de médicaments, soit ils n'ont jamais fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS ou ne sont que très rarement utilisés au Québec.
Ces 2 éléments rendent hautement incertaines les conclusions de cette analyse.

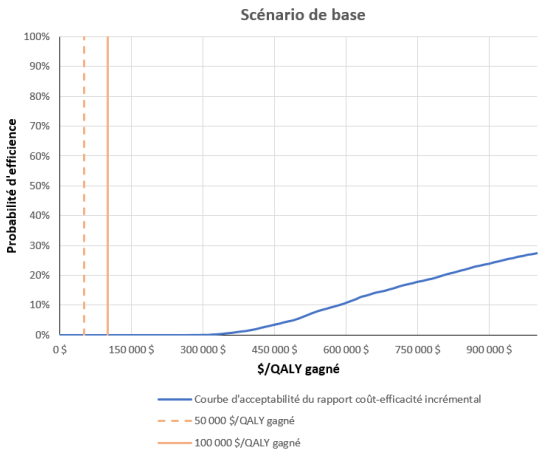
Malgré cette incertitude et moyennant certains ajustements discutés ci-dessous, la qualité méthodologique de cette analyse est jugée suffisante pour apprécier l'efficience du mogamulizumab.

- Comparateur : Dans son analyse, l'INESSS ne retient que le méthotrexate comme comparateur, celui-ci étant inscrit dans la section régulière de la *Liste des médicaments* et étant le traitement le plus facilement accessible. Bien que le méthotrexate soit majoritairement utilisé en 1re intention de traitement au Québec, alors que le mogamulizumab est indiqué en 2e intention ou plus, l'INESSS estime qu'il ne serait pas inadéquat de le considérer comme comparateur principal puisqu'il constitue l'un des standards de soins pour l'indication reconnue. Notons que l'INESSS considère aussi les chimiothérapies de dernier recours comme des comparateurs pertinents; leur considération ne modifierait pas les principaux constats de cette analyse.
- Gain de SG : Un gain en faveur du mogamulizumab est présumé par le fabricant. Selon l'INESSS, un tel avantage n'a pas été démontré et la plausibilité d'un gain est trop faible. Ainsi, il suppose dans son analyse une survie semblable entre les traitements comparés.
- GCSH : Dans son modèle, le fabricant présume qu'une proportion de patients serait admissible à une GCSH, traitement à visée curative, à la suite d'une exposition au mogamulizumab ou à l'ECM, mais également à la suite des traitements subséquents. Selon l'INESSS, le mogamulizumab n'a pas fait la démonstration qu'il pourrait être considéré comme un pont vers la greffe et permettre à plus de patients, par rapport à l'ECM, d'avoir recours à une GCSH. De plus, des restrictions s'appliquent à cet égard à sa monographie de produit. Pour ces raisons, l'INESSS ne considère pas cette trajectoire de soins au sein de son analyse.
- Horizon temporel : Celui de 30 ans retenu par le fabricant est jugé trop long par l'INESSS, au regard de la durée de la SSP observée pour cette maladie et également en considérant le fait que les traitements comparés n'ont pas d'effet sur le pronostic de survie des patients. Un horizon de 10 ans serait plus adéquat, d'autant que la quasi-totalité des événements cliniques et les conséquences économiques, différentiels modélisés, ont lieu au cours de cette période. Par conséquent, l'INESSS retient un horizon de 10 ans dans son scénario 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).

	ΔAVG	ΔQALY	ΔCoût ($)	RCUI ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE)[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted] $	[redacted] $
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)	[redacted]	[redacted]	[redacted] $	[redacted] $
INESSS				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE)[a]				
Scénario ne considérant pas de gain de survie globale ni de greffe en plus d'un horizon temporel réduit	~0,00	0,06	196 217	3 061 809[b]





ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; MF : Mycosis fongoïde; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; SS : Syndrome de Sézary.

a Elle repose sur 5 000 tirages aléatoires de valeurs à partir de lois de probabilité pour tous les paramètres de l'analyse.

b L'utilisation de la perspective du MSSS a une faible incidence sur les résultats. Par ailleurs, le scénario de base, selon une approche déterministe, est de 2 669 422 $/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI le plus vraisemblable avoisine les 3,1 M$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité que le ratio soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné est nulle. Ce résultat s'explique notamment par l'absence de bénéfice de SG en faveur du mogamulizumab. De plus, bien qu'un meilleur contrôle de la maladie soit présumé, il est de courte durée relativement à la durée totale de la trajectoire de soins du patient jusqu'à son décès. Pour obtenir un RCUI de 50 000 et 100 000 $/QALY gagné, un prix inférieur de 88 et 87 %, respectivement, doit être présumé.

Rappelons qu'avant d'évaluer la réponse au mogamulizumab, environ 3 mois doivent s'écouler. En raison de son schéma posologique, ces mois de traitement impliquent un coût plus important que les mois suivants. Le coût de 3 cycles de 28 jours de traitement est de 70 276 $. En tenant compte du fait qu'il faut en moyenne traiter 4,35 personnes pour obtenir une réponse additionnelle au traitement, un coût de 305 701 $ pour 84 jours de traitement de ces personnes doit être assumé par les établissements de santé.

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

Mycosis fongoïde et Syndrome de Sézary exprimant CD30

Environ 30 % des patients sont atteints d'un MF exprimant le CD30, avec une prévalence plus élevée chez les patients dont la maladie se transforme en lymphome à grandes cellules. Le taux de positivité pour le SS n'est toutefois pas bien défini (Kampa 2021). Le brentuximab védotine est un traitement de choix pour ces patients. Faute de données cliniques comparatives valides, l'INESSS n'a pas été en mesure d'évaluer l'efficience du mogamulizumab par rapport à celui-ci. Il ne peut donc estimer si les coûts supplémentaires du mogamulizumab sont justifiés par des bienfaits cliniques supplémentaires.

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

Le mogamulizumab doit être administré par des professionnels de la santé, ce qui représente un fardeau supplémentaire pour système de santé comparativement aux options pouvant être prises à domicile par le patient, notamment le méthotrexate.

Le mogamulizumab sera distribué par un grossiste spécialisé. Les pharmaciens ne pourront donc pas commander ce produit auprès de leur distributeur habituel, ce qui représente une contrainte supplémentaire pour les pharmacies des centres hospitaliers. Toutefois, le fabricant mentionne qu'aucuns frais supplémentaires ne seront facturés aux établissements de santé.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse soumise par le fabricant vise à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription sur la *Liste des médicaments – Établissement* du mogamulizumab pour le traitement du MF et du SS récidivant ou réfractaire. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	**Valeurs** (valeurs alternatives)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Prévalence/incidence par 100 000 patients-années MF SS	 6,9/0,45 0,35/0,023	s. o.
Taux annuel de mortalité MF (stades avancés) SS	 [redacted] % [redacted] %	s. o.
Proportion de patients ayant reçu ≥ 1 traitement systémique MF SS	 [redacted] % [redacted] %	s. o.
Nombre de patients atteints de MF ayant reçu le méthotrexate (sur 3 ans)	s. o.	32, 36 et 40[a]
Proportion de MF chez les patients atteints d'un LTC	s. o.	37,5 %
Proportion de SS chez les patients atteints d'un LTC	s. o.	1,6 %
Taux de couverture du régime public d'assurance médicaments	s. o.	65,1 %
Nombre annuel de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	52, 58 et 65
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du mogamulizumab (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	21, 31 et 31 % (15, 22 et 23 % et 31, 44 et 46 %)
Principale provenance de ces parts de marché	ECM	s. o.[b]
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Intégration des patients dans l'analyse	Au 1er jour de l'année	Progressivement
Coût moyen par personne traitée (sur 3 ans)[c] Mogamulizumab ECM	 [redacted] $ [redacted] $	 262 414 $ s. o.

ECM : Ensemble des traitements actuellement utilisés; LTC : Lymphome T cutané; MF : Mycosis fongoïde; s.o. : Sans objet; SS : Syndrome de Sézary.

a Ces estimations sont effectuées à partir des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période s'échelonnant de 2011 à 2021.

b Il n'existe actuellement aucune séquence de traitement prédéfinie; les traitements peuvent être utilisés successivement. De fait, le mogamulizumab ne remplacerait pas les traitements actuellement utilisés, mais les déplacerait ultérieurement, et ce, à l'intérieur de l'horizon temporel de l'analyse.

c Le fabricant estime ces coûts à partir du nombre de doses utilisées en moyenne par patient dans l'étude MAVORIC. Pour sa part, l'INESSS l'estime à partir des résultats de survie sans progression de son analyse pharmacoéconomique.

Selon le fabricant, le traitement de [redacted] patients aurait une incidence budgétaire sur 3 ans de [redacted] $ pour les établissements de santé.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire attendu pour la population ciblée par l'indication. De plus, les hypothèses formulées à l'égard du nombre de patients admissibles au traitement sont bien référencées. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées. Par ailleurs, l'INESSS a préféré recourir à l'utilisation des données médico-administratives auxquelles il a accès et a réalisé son propre modèle d'analyse à partir 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).

celles-ci. Ainsi, pour ses projections, il utilise les données portant plus précisément sur les patients atteints du MF et ayant reçu le méthotrexate sur la période allant de 2010 à 2021. Sachant que la proportion de MF représente 37,5 % et que le SS correspond à 1,6 % des cas de LTC (Ghazawi), l'INESSS dérive le nombre total des patients qui sont admissibles au traitement. Par ailleurs, les différences entre les 2 approches ayant le plus d'effet sur les résultats sont présentées plus bas.

- Parts de marché du mogamulizumab : Les experts consultés estiment, considérant le besoin de santé important pour ces patients et l'efficacité observée du traitement, que les parts de marché du mogamulizumab supposées par le fabricant sont sous-estimées. Par conséquent, l'INESSS retient des valeurs plus élevées que ce dernier. Toutefois, il est pertinent de noter que le mogamulizumab ne prendra pas une grande partie du marché. En effet, il sera principalement offert aux patients à un stade avancé, lorsqu'il y a une atteinte hématologique, ou aux dernières intentions de traitement. De plus, il convient de préciser qu'il n'existe actuellement aucune séquence de traitements prédéfinie. Tous les traitements peuvent être utilisés successivement; le mogamulizumab ne remplacerait pas d'options, mais déplacerait leur utilisation dans un court horizon.
- Coût moyen du traitement par le mogamulizumab : Le fabricant l'estime en considérant qu'un patient reçoit en moyenne [redacted] doses selon les données de l'étude MAVORIC. L'INESSS calcule plutôt ce coût à l'aide des résultats de SSP sur une période de 3 ans de son modèle pharmacoéconomique et tient compte également des pertes en médicaments. Cette modification a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'inscription de Poteligeo[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du mycosis fongoïde ou du syndrome de Sézary récidivant ou réfractaire (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements[a]	1 202 635 $	2 213 928 $	2 720 923 $	6 137 486 $
Nombre de personnes	11	18	20	28[b]
IMPACT NET[a]				
Établissements	1 202 635 $	2 213 928 $	2 720 923 $	6 137 486 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[c]		4 463 627 $
		Scénario supérieur[d]		8 927 253 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Ce nombre indique le total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.
c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction des parts de marché du mogamulizumab (15, 22 et 23 % sur 3 ans).
d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation des parts de marché du mogamulizumab (31, 44 et 46 % sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 6,1 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements au cours des 3 premières années suivant l'inscription du mogamulizumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 28 patients seraient traités.

À partir de l'analyse pharmacoéconomique, il a été établi qu'un prix inférieur de 88 et 87 % permettrait d'atteindre un RCUI de 50 000 et 100 000 $/QALY gagné, respectivement. Lorsque ces pourcentages sont appliqués aux estimations budgétaires, il appert que des coûts additionnels respectifs de l'ordre de 717 500 et 821 000 $ seraient plutôt présumés sur le budget des établissements de santé.

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

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

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

Valeur thérapeutique

- Il existe un besoin de thérapies supplémentaires efficaces et sécuritaires qui ont un effet positif sur la qualité de vie. Les contraintes quant à l'accès et au remboursement des traitements pour le MF et le SS mènent à des disparités importantes concernant les services offerts aux patients.
- L'ensemble des résultats d'efficacité, d'innocuité et de qualité de vie repose sur une étude de qualité méthodologique acceptable; l'étude MAVORIC. Les résultats montrent que le mogamulizumab prolonge la SSP de 4,6 mois, comparativement au vorinostat. Les patients atteints d'un SS ainsi que ceux ayant une maladie plus sévère semblent mieux répondre à ce traitement.
- L'efficacité du mogamulizumab comparativement aux autres options de traitements disponibles au Québec n'a pas pu être évaluée, en l'absence de comparaison indirecte de qualité méthodologique acceptable.
- Le mogamulizumab est de toxicité importante, mais son profil d'innocuité s'apparente à celui des autres options de traitements disponibles.
- Les résultats de qualité de vie sont influencés par le devis ouvert. Globalement, le mogamulizumab semble procurer une amélioration de la qualité de vie comparativement au vorinostat.
- Le mogamulizumab constitue une option supplémentaire de traitement qui répond à un besoin de santé.

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

- Le coût d'acquisition du mogamulizumab par cycle de traitement de 28 jours est de [redacted] $ pour le 1er cycle et de [redacted] $ pour les subséquents. Il est supérieur à celui du méthotrexate (25 à 80 $) et du brentuximab védotine ([redacted] $).
- Les intrants cliniques du modèle pharmacoéconomique soumis permettant d'évaluer l'efficience du mogamulizumab par rapport aux options disponibles au Québec sont incertains. Selon les analyses de l'INESSS, le RCUI le plus vraisemblable est d'environ 3,1 M$/QALY gagné par rapport au méthotrexate, l'une des options de l'arsenal thérapeutique. La probabilité que le RCUI soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné est nulle. Ce résultat s'explique notamment par l'absence de bénéfice de SG en faveur du mogamulizumab, ainsi qu'un meilleur contrôle de la maladie de courte durée relativement à la durée totale de la trajectoire de soins du patient jusqu'à son décès.

Fardeau budgétaire

- Des coûts additionnels d'environ 6,1 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'inscription du mogamulizumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 28 patients seraient traités. Des analyses de sensibilité ont été effectuées et, selon les hypothèses retenues, l'impact budgétaire pourrait varier de 4,5 M à 8,9 M$ sur 3 ans.
- Il convient de mentionner qu'il n'existe actuellement aucune séquence de traitements prédéfinie et que tous les traitements peuvent être utilisés successivement; le mogamulizumab ne remplacerait donc pas d'options, mais déplacerait leur utilisation dans un court horizon.

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

Capacité organisationnelle

- L'administration par voie I.V. du mogamulizumab représente un fardeau supplémentaire pour système de santé comparativement aux options pouvant être prises à domicile, tel le méthotrexate.
- Les pharmaciens ne pourront pas commander le mogamulizumab auprès de leur distributeur habituel, ce qui complexifie le processus d'acquisition du produit pour les centres hospitaliers.

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 majoritairement d'avis d'inscrire Poteligeo[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary récidivant ou réfractaire.

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

Motifs de la position majoritaire

- Le mogamulizumab prolonge la survie sans progression de 4,6 mois comparativement au vorinostat. Les bénéfices semblent plus importants chez les patients atteints du syndrome de Sézary et chez ceux ayant une maladie de stade III-IV.
- Le mogamulizumab a une toxicité importante, tout comme les autres traitements systémiques à cette intention de traitement.
- Le devis ouvert de l'étude MAVORIC limite l'interprétation des résultats de qualité de vie. Les membres considèrent que le mogamulizumab améliore la qualité de vie comparativement au vorinostat.
- Les membres déplorent les nombreuses contraintes concernant l'accès des traitements pour le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary.
- La comparaison économique effectuée à partir des données cliniques disponibles est empreinte d'incertitude. Toutefois, en raison du coût très élevé du mogamulizumab par rapport aux autres options thérapeutiques disponibles et de l'ampleur de son effet, les membres adhèrent aux conclusions de l'analyse qui suggèrent un traitement non efficient. Une importante baisse de prix de ce médicament serait d'ailleurs attendue.
- L'inscription du mogamulizumab engendrerait des coûts importants pour les établissements de santé.

Motifs de la position minoritaire

- Les membres estiment que pour les patients atteints d'une maladie de stade précoce, les risques sont supérieurs aux bénéfices apportés, notamment en raison de la toxicité du mogamulizumab et du caractère indolent de la maladie.
- Ils considèrent plus raisonnable de réduire les contraintes concernant l'accès à l'ensemble des traitements pour le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary.
- Le mogamulizumab provient d'un distributeur unique, ce qui a un impact négatif sur le système de soins.
- Pour certains membres, le mogamulizumab pourrait difficilement constituer une option efficiente en raison de son prix et de la baisse exigée. De plus, une telle incidence budgétaire ne serait pas justifiée pour obtenir ces bienfaits.

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

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du mogamulizumab pour le traitement du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary, récidivant ou réfractaire, 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

Bien que la photophérèse extracorporelle (PEC) soit une intervention efficace selon les experts consultés, son accès restreint à quelques centres désignés limite son utilisation. L'augmentation de son accessibilité pourrait entraîner un accroissement de son usage, et ce, pour un coût potentiellement moindre que celui du mogamulizumab. Un mandat du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) pourrait être confié à l'INESSS afin qu'il évalue si le remboursement à plus grande échelle de la PEC constitue une décision responsable, juste et équitable pour le traitement du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary récidivant ou réfractaire ainsi que pour ses autres indications.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Duvic M, Talpur R, Ni X, et coll.** Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). Blood 2007;109:31-9.
- **Ghazawi FM, Netchiporouk E, Rahme E, et coll.** Comprehensive analysis of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) incidence and mortality in Canada reveals changing trends and geographic clustering for this malignancy. Cancer 2017;123(18):3550-67.
- **Gilson D, Whittaker SJ, Child FJ, et coll.** Cutaneous lymphoma group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018. Br J Dermatol 2019;180(3):496-526.
- **Jossart C, Le Blanc R.** La photophérèse extracorporelle : principales indications et modalités d'implantation. Québec.INESSS 2016. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_Photophereese_extracorporelle.pdf.
- **Kampa F, Mitteldorf C**. A review of CD30 expression in cutaneous neoplasms. J Cutan Pathol. 2021;48(4):495-510.
- **Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, et coll**. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19:1192-204.
- **Kim YH, Bagot M, Zinzani PL, et coll.** Safety of mogamulizumab in mycosis fungoides and Sézary syndrome: final results from the phase 3 MAVORIC study. Blood 2019;134(1):5300.
- **Kogge A, Volteau C, Saint-Jean M, et coll.** Vorinostat for refractory or relapsing epidermotropic T-cell lymphoma: a retrospective cohort study of 15 patients. Acta Derm Venereol 2015;95:72-7.
- **Kyowa Krin Inc**. Monographie de produit Poteligeo[MC]. Bedminster; juin 2022.
- **NCCN**. Primary cutaneous lymphomas. Version 1.2022 - January 26, 2022, in NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). 2022: Plymouth Meeting (PA). 109 p.
- **Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et coll.** Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2007;25(21):3109-15.
- **Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et coll.** Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. J Clin Oncol 2011;29(18):2598-607.
- **Porcu P, Hudgens S, Horwitz S, et coll.** Quality of life effect of the anti-CCR4 monoclonal antibody mogamulizumab versus vorinostat in patients with cutaneous T-cell lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2021;21:97-105.

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

- **Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et coll**. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. Lancet 2017;390(10094):555-66.
- **Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et coll**. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood 2019;133(16):1703-14.
- **Willemze R, Hodak E, Spechy L et coll.** Primary cutaneous lymphomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018;29(Suppl 4):iv30-iv40.

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).

QINLOCK[MC]

Tumeur stromale gastro-intestinale

Avis transmis au ministre en juin 2022

Marque de commerce : Qinlock
Dénomination commune : Riprétinib
Fabricant : Medison
Forme : Comprimé
Teneur : 50 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

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

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- en monothérapie, pour le traitement d'une tumeur stromale gastro-intestinale localement avancée non résécable ou métastatique, chez les personnes :

  - dont la maladie a progressé malgré l'administration d'un traitement par l'imatinib, le sunitinib et le régorafenib, à moins d'une intolérance sérieuse ou d'une contre-indication; et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

  Les autorisations pour le riprétinib sont données à raison d'une dose maximale de 150 mg par jour.

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

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par 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, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. 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 autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le riprétinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) dit à « contrôle de commutateur » (*switch control*) conçu spécifiquement pour inhiber largement les signaux de la tyrosine kinase réceptrice du proto-oncogène KIT (KIT) et de la kinase du récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA). Il s'administre par voie orale et est indiqué pour « le traitement des patients adultes souffrant d'une tumeur stromatolithique gastro-intestinale (TSGI) avancée qui ont déjà pris imatinib, sunitinib et regorafenib » (Deciphera 2021).

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1re évaluation de Qinlock^MC par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Données épidémiologiques

Les TSGI sont les tumeurs mésenchymateuses du tractus gastro-intestinal les plus fréquentes, bien qu'elles représentent seulement 1 à 3 % de toutes les tumeurs gastro-intestinales (Sugiyama 2022, Gheorghe 2021, Parab 2019, Zalcberg 2021). Le taux d'incidence des TSGI dans les pays occidentaux est d'environ 10 à 15 cas pour 1 million de personnes (Gheorghe, Zalcberg). Les TSGI affectent les femmes et les hommes dans des proportions similaires et l'âge médian des personnes au moment du diagnostic se situe entre 55 et 65 ans (Zalcberg, Parab).

Description succincte de la maladie

Les TSGI prennent naissance dans les cellules interstitielles de Cajal ou dans les cellules souches précurseurs de celles-ci (Ahmed 2020). Les TSGI peuvent se développer n'importe où dans le tractus gastro-intestinal. Les sites les plus fréquents sont l'estomac (55 à 60 %) et l'intestin grêle (30 %), mais elles sont aussi observées à des fréquences moindres dans le duodénum (4 à 5 %), le rectum (2 à 4 %), le côlon/appendice (1 à 2 %) et l'œsophage (< 1 %) (Zalcberg). Environ 5 % des TSGI sont associées à divers

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

syndromes génétiques (Gheorghe). La présentation clinique des TSGI est variable et dépend de la localisation anatomique et de la taille de la tumeur (Gheorghe). Les symptômes ressentis ne sont pas spécifiques et comprennent la nausée, les vomissements, la satiété précoce, l'inconfort ou les douleurs abdominales, la perte de poids, les saignements gastro-intestinaux et la fatigue liée à l'anémie (Gheorghe, Zalcberg, Parab, Rammohan 2013). Environ 13 à 20 % des TSGI sont asymptomatiques et découvertes fortuitement (Gheorghe, Parab, Rammohan).

Les TSGI ont une évolution variable et leur potentiel malin est difficile à prédire (Casali 2022, Gheorghe, Rammohan). La survie des patients atteints d'un TSGI dépend de plusieurs facteurs, notamment la catégorie de risque, le stade, le type de traitement et l'occurrence d'une récidive après le traitement (Gheorghe, Ahmed). Les taux de survie à 5 ans sont de 93 % lorsque la TSGI est localisée, de 80 % dans les cas localement avancés et de 55 % en présence de métastases (ASCO 2022).

Environ 95 % des TSGI expriment KIT (CD117) et DOG1, et 70 % expriment CD34 (Gheorghe, Nishida 2021, Ahmed 2020). Les TSGI présentent des altérations génétiques récurrentes qui peuvent être divisées en 3 classes moléculaires : celles qui présentent une mutation dans le gène *KIT* (75 %), celles associées à une mutation dans *PDGFRA* (10 %) et celles dont les gènes *KIT* et *PDGFRA* sont de type sauvage (10-15 %) (Gheorghe).

Traitements usuels

Les principales modalités de traitement des TSGI sont la chirurgie et les ITK (imatinib, sunitinib et régorafenib). De manière générale, les ITK utilisés pour le traitement des TSGI inhibent l'activité de multiples protéines kinases, dont KIT et PDGFRα (Demetri 2013, Demetri 2006, Demetri 2002). Toutefois, la sensibilité des TSGI aux différents ITK varie en fonction de leur profil de mutations (Sugiyama 2022; Nishida 2021, Parab).

La résection chirurgicale est le traitement standard lorsque la tumeur est localisée. Lorsque la tumeur est de grande taille, que la résection complète est difficile ou que celle-ci ne peut être réalisée sans entraîner des séquelles graves, un traitement néoadjuvant par l'imatinib est considéré afin de réduire la taille de la tumeur et de la rendre résécable. Si la tumeur réséquée a un profil de risque élevé de récidive, ou en cas de rupture de la tumeur lors de l'opération, un traitement adjuvant par l'imatinib est recommandé.

Dans les cas où la tumeur est non résécable ou récidivante ou si la maladie est au stade métastatique, les ITK constituent le traitement principal. L'imatinib est utilisé en 1re intention. Lorsque la maladie progresse malgré le traitement de base de 400 mg/jour d'imatinib, la dose peut être augmentée à 800 mg/jour (Verweij 2004). Si la maladie progresse malgré cela, ou en présence d'une intolérance sérieuse à l'imatinib, les traitements de 2e et de 3e intention sont le sunitinib et le régorafenib, respectivement. Après le recours aux 3 intentions de traitement par ces ITK, il n'existe aucun traitement standard.

Besoin de santé

Malgré les traitements disponibles, plusieurs patients voient leur maladie continuer de progresser. Actuellement, il n'y a aucune option thérapeutique pour le traitement des patients atteints d'une TSGI localement avancée non résécable ou métastatique après l'usage de l'imatinib, du sunitinib et du régorafenib. Des traitements additionnels, dotés d'un mécanisme d'action différent, qui retardent 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).

progression de la maladie et qui améliorent la survie globale grâce à un profil d'innocuité acceptable, sont souhaités.

Analyse des données
Parmi les publications analysées, l'étude INVICTUS (Blay 2020), complétée par des données sur la survie à long terme (Mehren 2021) et des données de qualité de vie (Heinrich 2020), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Étude INVICTUS
Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et contrôlé à double insu. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de riprétinib comparativement au placebo chez des adultes atteints d'une TSGI avancée dont la maladie a progressé après avoir reçu minimalement l'imatinib, le sunitinib et le régorafenib. Il a été réalisé sur 129 adultes ayant eu un diagnostic histologique de TSGI selon les critères modifiés de RECIST 1.1. Pour être admis, les patients devaient notamment présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2 et avoir une maladie en progression malgré un traitement par l'imatinib, le sunitinib et le régorafenib, à moins d'une intolérance documentée à ces traitements. Notons que les personnes présentant des métastases au système nerveux central étaient exclues.

La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 2:1 par stratification selon le nombre de thérapies antérieures (3 ou > 3) ainsi que l'indice de performance selon l'ECOG (0 ou ≥ 1). Les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir le riprétinib à 150 mg ou le placebo, tous 2 par voie orale 1 fois par jour, en association avec les meilleurs soins de soutien. Le traitement était administré jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables importants liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue ou la dose pouvait être réduite selon certaines conditions préétablies. En cas de progression, l'insu pouvait être levé; les patients du groupe placebo pouvaient alors recevoir le riprétinib (*crossover*) en débutant par la posologie de 150 mg 1 fois par jour, et ceux du groupe riprétinib pouvaient cesser le traitement, continuer de le recevoir à la même posologie ou recevoir 1 double dose, soit 150 mg 2 fois par jour.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité indépendant. Les paramètres d'évaluation secondaires incluent, entre autres, le taux de réponse objective (TRO) évaluée par un comité indépendant, la survie globale et la qualité de vie. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), le TRO, la survie globale et la qualité de vie ont été testés selon une approche hiérarchisée. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter après un suivi médian de 6,3 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude INVICTUS (Blay 2020)

Paramètre d'évaluation[a]	Riprétinib (IC95 %) [n = 85]	Placebo (IC95 %) [n = 44]	RRI (IC95 %) et valeur p
Survie médiane sans progression[b,c] (mois)	6,3 (4,6 à 6,9)	1,0 (0,9 à 1,7)	0,15 (0,09 à 0,25) p = < 0,0001
Réponse tumorale objective[c,d] (%)	9 (4 à 18)	0 (0 à 8)	p = 0,0504[e]
Survie médiane globale (mois)	15,1 (12,3 à 15,1)	6,6 (4,1 à 11,6)	0,36 (0,21 à 0,62)[f]

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

a Résultats obtenus sur la population en intention de traiter après un suivi médian de 6,3 mois (échéance de la collecte de données le 31 mai 2019).

b Évaluation réalisée selon les critères *modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version* 1.1 (mRECIST 1.1) [Demetri 2013].

c Évaluation selon le comité indépendant.

d Réponse tumorale objective : Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation mRECIST 1.1 (Demetri 2013).

e Le résultat obtenu est non statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,05.

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

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.
- La répartition aléatoire est adéquate et la stratification est basée sur des éléments cliniquement pertinents.
- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes. La seule exception notable est une différence dans la proportion de patients âgés de 75 ans ou plus, laquelle est plus élevée dans le groupe placebo avec 22,7 % comparativement à 9,4 % dans le groupe riprétinib. De l'avis des experts consultés, l'impact de cette différence est peu susceptible d'influencer les résultats.
- Le choix du paramètre principal, la SSP évaluée par un comité indépendant, est adéquat bien que l'évaluation de la survie globale eût été un paramètre davantage pertinent en dernière intention de traitement. L'évaluation de la SSP par un comité indépendant est d'ailleurs un paramètre fréquemment rencontré dans les études des traitements des patients atteints de TSGI.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci sont d'un âge médian de 59 ans dans le groupe riprétinib et 65 ans dans le groupe placebo, 43 % sont des femmes et 58 % ont un score ECOG de 1 ou 2. Au total, 79 % des patients ont une mutation connue au gène *KIT* ou *PDGFRA*.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- En l'absence d'option thérapeutique en 4e intention au Québec pour les patients atteints de TSGI, le choix du placebo comme comparateur est jugé adéquat.

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

- 66 % des patients (n = 29/44) du groupe placebo ont transféré au riprétinib après la progression, ce qui pourrait limiter l'interprétation des résultats de survie globale.
- La possibilité d'augmenter la posologie, non approuvée par Santé Canada, à 150 mg 2 fois par jour à la suite de la progression pourrait également limiter l'interprétation des résultats de survie globale.

Après un suivi médian de 6,3 mois, les résultats démontrent que le riprétinib prolonge la survie médiane sans progression de 5,3 mois comparativement au placebo. Ce gain est jugé d'ampleur importante. D'ailleurs, les résultats des analyses de sous-groupes prédéfinies montrent que l'effet favorable du riprétinib sur la survie médiane sans progression est observé indépendamment des caractéristiques de base des patients, notamment le score ECOG et le nombre de thérapies systémiques reçues antérieurement.

En ce qui concerne le TRO, bien que les résultats soient en faveur du riprétinib, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les 2 groupes. Cependant, ce résultat semble être dû à un manque de puissance de l'étude pour détecter une différence sur ce paramètre. De l'avis des experts consultés, la signification clinique du TRO pour le suivi des patients à ce stade de la maladie est moins évocatrice que celle des paramètres de SSP et de survie globale.

En raison de l'analyse hiérarchique, puisqu'il n'y a pas de différence statistiquement significative pour le TRO, les résultats de survie globale sont exploratoires. Les résultats suggèrent que le riprétinib prolonge la survie médiane globale de 8,5 mois comparativement au placebo. En outre, la proportion importante de patients du groupe placebo qui ont ensuite reçu le riprétinib au moment de la progression de la maladie (*crossover*, 66 % [n = 29/44]) pourrait sous-estimer ce gain sur la survie globale. Les résultats obtenus après un suivi médian de 19 mois tendent également à montrer un avantage du riprétinib sur la survie à 12 mois (65,1 % contre 29,7 %) et à 24 mois (42,8 % contre 19,8 %) (Mehren 2021). En contrepartie, le fait que 66 % (n = 43/65) des patients du groupe riprétinib dont la maladie a progressé aient reçu une posologie à 150 mg 2 fois par jour à la suite d'une progression, pourrait surestimer la survie médiane globale de ce groupe. Malgré tout, il est plausible que le riprétinib prolonge la vie de façon significative, même si l'ampleur exacte de ce gain ne peut être déterminée en raison des nombreuses incertitudes.

La publication de Blay (2020) inclut également des analyses de qualité de vie. Cette dernière a été mesurée à l'aide d'outils reconnus et validés : l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Cancer 30-item* (EORTC-QLQ-30), l'*EuroQol visual analogue scale* (EQ-VAS) et l'*EuroQol 5-Dimension 5-Level* (EQ-5D-5L). Au moment de l'analyse, les données comparatives entre le début de l'étude et le début du 2e cycle étaient disponibles pour 82 et 73 % des patients des groupes riprétinib et placebo, respectivement. Les résultats exploratoires suggèrent que, durant le 1er cycle de traitement de 28 jours, la qualité de vie des patients du groupe placebo s'est détériorée, contrairement à ceux traités par le riprétinib. Par ailleurs, les résultats publiés dans l'affiche de Heinrich et présentés au congrès virtuel de l'ASCO de 2020 suggèrent que la qualité de vie des patients du groupe riprétinib est stable du début de l'étude jusqu'aux cycles 6 à 10. Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que le riprétinib offre une meilleure qualité de vie aux patients comparativement au placebo et que la qualité de vie des patients qui reçoivent le riprétinib semble se maintenir dans le temps. Toutefois, ces résultats sont exploratoires et empreints d'importantes incertitudes.

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

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables de tous grades sont similaires entre les groupes, à l'exception, entre autres, de l'érythrodysesthésie palmo-plantaire, qui a été observée seulement chez les patients du groupe riprétinib. Les événements indésirables observés chez au moins 20 % des patients du groupe riprétinib sont l'alopécie, la fatigue, les nausées, les douleurs abdominales, la constipation, les myalgies, les diarrhées, une diminution de l'appétit, l'érythrodysesthésie palmo-plantaire et les vomissements. Les effets indésirables graves survenus chez plus de 2 % des patients ayant reçu le riprétinib sont les douleurs abdominales (4,7 %), l'anémie (3,5 %), les nausées (2,4 %) et les vomissements (2,4 %). Notons qu'un carcinome squameux de la peau ou un mélanome a été diagnostiqué chez des patients du groupe riprétinib (4,7 % et 2,4 %, respectivement), mais aucun chez les patients du groupe placebo. De plus, une insuffisance cardiaque est apparue chez 1,2 % des patients qui ont reçu le riprétinib.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du riprétinib, l'INESSS a reçu une communication de l'association GIST Sarcoma Life Raft Group Canada, organisme dont la mission est d'assurer la survie des patients atteints de TSGI tout en optimisant leur qualité de vie. Cette lettre fait état des résultats d'un sondage nord-américain sur la perspective des patients au sujet de leur cancer et de leur expérience de traitement par le riprétinib. Au total, 11 personnes atteintes de TSGI avancée, dont 5 Canadiens et 6 Américains, ont répondu aux entrevues téléphoniques :

- 4 personnes ont reçu l'imatinib et le riprétinib;
- 3 personnes ont reçu l'imatinib, le sunitinib et le riprétinib;
- 4 personnes ont reçu l'imatinib, le sunitinib, le régorafenib et le riprétinib.

Les répondants ont témoigné que leurs cancers et leurs traitements ont un impact négatif sur leur qualité de vie. Les symptômes sévères les plus fréquemment rapportés avec les ITK tels l'imatinib, le sunitinib et le régorafenib sont la diarrhée, les crampes aux extrémités, les nausées, les œdèmes aux yeux, la fatigue, les ampoules aux pieds et le syndrome main-pied. Cela se répercute sur leur capacité ambulatoire, la réalisation de certaines tâches quotidiennes ou les sorties. En particulier, les patients ayant reçu le sunitinib en 2e intention ont éprouvé des difficultés à tolérer le traitement en raison des effets indésirables et de leurs effets sur leurs activités quotidiennes. Plusieurs patients ont déploré la progression de leur cancer en dépit des traitements, en plus de devoir supporter les nombreux effets indésirables associés à ceux-ci. Les patients ont exprimé que des thérapies qui prolongeraient significativement leur vie, indépendamment de la nature des mutations tumorales, tout en minimisant les effets indésirables ressentis et en préservant leur qualité de vie, contribueraient à combler leur besoin de santé.

Quant à leur traitement par le riprétinib, les répondants ont rapporté des symptômes légers et facilement gérables : la perte de cheveux ou de poils, les crampes aux extrémités, les nausées, la fatigue et le syndrome main-pied. Six patients sur onze ont rapporté une meilleure qualité de vie avec le riprétinib comparativement aux autres traitements reçus préalablement. La plupart de ceux-ci ont indiqué avoir pu retrouver leur vie normale.

Perspective du clinicien

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

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

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

- Les cliniciens confirment qu'ils traitent peu de patients avec une TSGI, particulièrement en 4e intention. À chaque intention de traitement, une portion des patients atteints de TSGI ne seront plus aptes à recevoir de traitement en raison d'un état général trop précaire ou d'un décès. Ainsi, très peu de patients seront admissibles à un traitement de 4e intention.
- Après l'échec du régorafenib, l'espérance de vie des patients est courte. Selon les cliniciens, il serait surprenant que les patients survivent au-delà de 6 à 12 mois en l'absence de traitement de 4e intention. D'ailleurs, dans l'étude INVICTUS, les patients du groupe placebo ont une survie médiane globale de 6,6 mois. Ce résultat est assurément surestimé, puisque 66 % des patients ont reçu le riprétinib à la progression de leur maladie après une période aussi courte que 1 à 2 mois pour la plupart d'entre eux.
- Actuellement, le génotypage et les mutations sont connus au moment de commencer un traitement pour la quasi-totalité des patients atteints d'un TSGI. Cette information sert notamment à établir un plan de traitement adjuvant ou néoadjuvant, le cas échéant, par l'imatinib.
- Il n'est pas attendu que les patients présentant une mutation de type sauvage ou D842V au gène *PDGFRA* soient traités différemment de ceux atteints de TSGI et présentant les autres mutations, considérant les traitements actuellement disponibles.
- Passé la 1re intention de traitement du TSGI par l'imatinib, on vise une stabilisation de la maladie.
- Bien que le régorafenib soit un médicament difficile à tolérer, les cliniciens n'envisagent pas un passage au riprétinib avant la progression, à moins d'une intolérance sérieuse, car cela reviendrait à sacrifier une intention de traitement pour un cancer dont les traitements sont limités.
- Bien qu'il n'existe pas de données qui comparent directement les ITK entre eux, les cliniciens sont d'avis que l'imatinib serait associé à un profil de toxicité très acceptable comparativement au sunitinib et au régorafenib, qui sont réputés plus difficiles à tolérer. Selon les cliniciens, le profil de toxicité du riprétinib se comparerait avantageusement à ceux du sunitinib et du régorafenib.
- L'option d'augmenter la posologie à 150 mg 2 fois par jour à la suite d'une progression de la maladie en 4e intention avec la posologie de 150 mg 1 fois par jour de riprétinib leur semble intéressante en l'absence d'option de traitement.

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 taux d'incidence des TSGI dans les pays occidentaux est d'environ 10 à 15 cas pour 1 million de personnes. Le nombre de patients à traiter est relativement faible, particulièrement en 4e intention pour un cancer au stade localement avancé non résécable ou métastatique.
- À cette intention de traitement, il n'y a pas d'option thérapeutique. Il existe un important besoin non comblé de traitements qui prolongent la vie, dont le profil d'innocuité est acceptable et qui améliorent la qualité de vie des patients.
- Les résultats d'efficacité et d'innocuité du riprétinib reposent sur une seule étude, INVICTUS, dont le devis est jugé de bonne qualité méthodologique.
- Les résultats d'efficacité de l'étude INVICTUS révèlent un gain de SSP statistiquement et cliniquement significatif de 5,3 mois en faveur du riprétinib comparativement au placebo.

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

- Les résultats d'efficacité de l'étude INVICTUS montrent une TRO et une survie médiane globale de 9 % et 15,1 mois comparativement à 0 % et 6,6 mois chez les patients des groupes riprétinib et placebo, respectivement. Puisque les résultats de TRO ne sont pas statistiquement significatifs, ceux de la SG ne le sont pas en raison de la séquence hiérarchisée. Selon les experts, ces résultats sont cliniquement significatifs malgré le fait que la majorité des patients du groupe riprétinib dont la maladie a progressé aient reçu une posologie à 150 mg 2 fois par jour à la suite d'une progression, surtout considérant l'incursion (*crossover*) importante des patients du groupe placebo dont la majorité (66 %) a reçu le riprétinib après la progression de la maladie.
- Le profil de toxicité du riprétinib est jugé adéquat pour le traitement d'un TSGI en 4e intention de traitement. Par ailleurs, les cliniciens consultés considèrent que son profil semble favorable comparativement à celui du régorafenib.
- La qualité de vie des patients du groupe riprétinib paraît meilleure que celle des patients du groupe placebo. La qualité de vie des patients traités par le riprétinib semble également se maintenir jusqu'à environ 10 mois après l'instauration du traitement. Ces résultats sont empreints d'une grande incertitude.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du riprétinib est reconnue pour le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (TSGI) localement avancées non résécables ou métastatiques qui ont progressé malgré l'administration d'un traitement par l'imatinib, le sunitinib et le régorafenib.

Motifs de la position unanime

- Les membres considèrent que le riprétinib entraîne des bénéfices cliniquement significatifs, par rapport au placebo, sur la survie sans progression et la survie globale, bien que pour ce dernier, les résultats ne soient pas statistiquement significatifs en raison de la séquence hiérarchisée. Ils sont d'avis que le gain de survie est d'autant plus probable en raison du pourcentage élevé de patients du groupe placebo qui ont reçu le riprétinib à la progression de la maladie.
- Le profil d'innocuité du riprétinib est jugé acceptable.
- Les membres sont d'avis que le riprétinib répond aux principaux besoins de santé des patients atteints de TSGI en 4e intention de traitement, considérant ses bénéfices cliniques et sa bonne tolérabilité.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti (PVG) du riprétinib ainsi que son coût d'acquisition, pour le traitement des patients adultes atteints d'une TSGI localement avancé non résécable ou métastatique, dont la maladie a progressé malgré l'administration d'un traitement par l'imatinib, le sunitinib et le régorafenib, figurent dans le tableau suivant.

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

Coût d'acquisition du riprétinib

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition du traitement par période de 30 jours[c]
Riprétinib, Co. Qinlock[MC]	150 mg par jour	216,32 $/50 mg	19 469 $

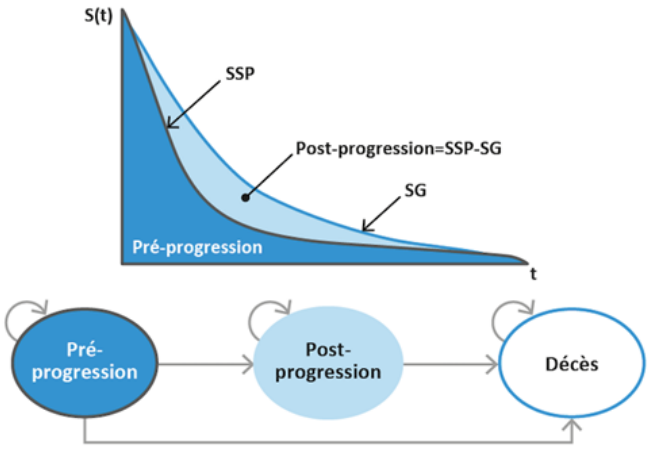
Co. : Comprimé.
a Selon la posologie recommandée dans la monographie de produit.
b Ce prix provient du prix de vente garanti soumis par le fabricant.
c Ce coût exclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Il est aussi calculé dans l'hypothèse d'une observance thérapeutique parfaite.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du riprétinib comparativement aux meilleurs soins de soutien (MSS) pour le traitement de 4e intention des patients adultes atteints d'une TSGI dont la maladie a progressé malgré l'administration d'un traitement par l'imatinib, le sunitinib et le régorafenib. Cette analyse :

- se base sur le modèle de survie partitionnée à 3 états de santé présenté dans la figure ci-dessous;

Représentation adaptée de la structure du modèle pharmacoéconomique



Abréviations : SG, survie globale; SSP, survie sans progression; S(t), survie selon le temps.

- porte sur un horizon temporel de 16 ans représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie notamment sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude INVICTUS. Les résultats cliniques sont appliqués au traitement considéré et extrapolés sur l'horizon temporel;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire EQ-5D-5L et tirées de l'étude INVICTUS;
- est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition des médicaments, les coûts associés au suivi médical ainsi que ceux associés aux soins de fin de vie. À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects de perte de productivité.

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

Selon le fabricant, le RCUI du riprétinib, selon une approche déterministe, est estimé à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) comparativement aux MSS disponibles. Selon les analyses de sensibilité effectuées, celui-ci pourrait varier de [redacted] à [redacted] $/QALY gagné. 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 50 000 ou 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] % ou [redacted] %, respectivement.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. La structure du modèle représente suffisamment bien l'évolution naturelle de la maladie à ce stade pour qu'il soit retenu. Bien que les principales hypothèses du modèle pharmacoéconomique soient acceptables, l'INESSS ne peut adhérer à l'ensemble d'entre elles, notamment en raison de l'incertitude associée à certains paramètres cliniques. Ainsi, plusieurs ajustements ont été apportés à l'analyse du fabricant. Parmi les modifications effectuées qui ont le plus d'influence sur le RCUI, on compte les suivantes :

- Survie globale : Le scénario de base du fabricant repose sur l'hypothèse d'un gain de survie extrapolé à partir des données de l'étude INVICTUS pour les patients ayant reçu le riprétinib par rapport aux patients traités par les MSS. Bien que les résultats en termes de survie globale soient exploratoires en raison de la séquence hiérarchisée des analyses statistiques et de l'absence de données à long terme pour ce stade de la maladie, ceux-ci tendent à montrer un avantage plausible de survie lié à l'utilisation du riprétinib (Mehren 2021). Ainsi, le fabricant estime la survie des patients ayant reçu le ripétinib à [redacted] ans, dont [redacted] années après l'arrêt du traitement, période au cours de laquelle la maladie est en progression. La survie globale des patients recevant les MSS est pour sa part estimée à [redacted] année. Toutefois, selon l'INESSS, il est attendu que la survie après la progression des patients ayant reçu le riprétinib et la survie globale de ceux ayant reçu les MSS soient d'un même ordre de grandeur. En effet, en l'absence de traitement ultérieur, rien ne justifie que la survie après l'arrêt du riprétinib en 4e intention de traitement soit supérieure à celle après l'arrêt du régorafenib en 3e intention de traitement. L'Institut a donc retenu une projection plus conservatrice qui réduit à 1,5 année la survie après l'arrêt du traitement par le riprétinib.
- Coûts de traitement additionnels postprogression : Dans l'étude INVICTUS, [redacted] % des patients du groupe riprétinib ont poursuivi leur exposition au traitement malgré une progression de la maladie (environ [redacted] % à la dose de 150 mg et [redacted] % à la dose de 150 mg 2 fois par jour). Sachant que les autorisations de remboursements délivrées par la RAMQ sont valides 4 mois et que la définition de la progression utilisée en pratique peut montrer des divergences par rapport à celle définie par le critère RECIST dans l'étude INVICTUS, il est possible que certains patients soient traités au-delà de la durée observée dans l'étude. L'INESSS a exploré, dans son scénario supérieur, une durée de traitement équivalente à la durée d'exposition au traitement observé dans l'étude INVICTUS et sa phase de prolongation. Toutefois, puisqu'il ne sera pas permis, en pratique, d'augmenter la dose, seule la dose quotidienne de 150 mg a été conservée dans cette analyse. Notons que le scénario inférieur ne comporte que la durée de traitement observée dans INVICTUS, sans égard à la phase de prolongation.
- Suivi des patients après la progression : Le fabricant considère que le suivi médical, et l'utilisation des ressources qui en découle, est similaire pour tous les patients atteints de TSGI, que leur maladie soit en progression ou non. Or, en pratique clinique, les patients en traitement reçoivent un suivi plus serré afin d'évaluer la réponse au médicament, la progression de la maladie ainsi que l'apparition d'effets indésirables. Inversement, les patients dont la maladie progresse, et qui ne 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).

plus traités, ne sont plus suivis à la même fréquence que précédemment. Ainsi l'INESSS a réduit les coûts associés à ces patients en fonction des ressources répertoriées par les experts consultés.

- Qualité de vie : Les valeurs d'utilité utilisées par le fabricant sont issues de l'étude INVICTUS (outil de mesure EQ-5D-5L). L'écart entre les valeurs attribuées aux patients dont la maladie progresse (état postprogression) ou ne progresse pas (état préprogression) est faible ([redacted]). De plus, les valeurs pour ces 2 états de santé ([redacted] et [redacted], respectivement) sont très élevées en comparaison des valeurs rapportées dans la population générale (la valeur d'utilité moyenne des Canadiens âgés entre 60 et 64 ans serait de 0,84 [Guertin 2018]), et supérieures à celles rapportées dans la littérature scientifique (0,77 et 0,65, respectivement [Poole 2015]), notamment pour des patients atteints d'une TSGI avancée en dernière intention de traitement. L'INESSS a retenu des valeurs d'utilité qui valorisent davantage la préférence pour le contrôle de la maladie, par rapport à une maladie en progression, et qui s'avèrent plus cohérentes avec celles utilisées lors d'une précédente évaluation effectuée par l'Institut (régorafenib, 2014).

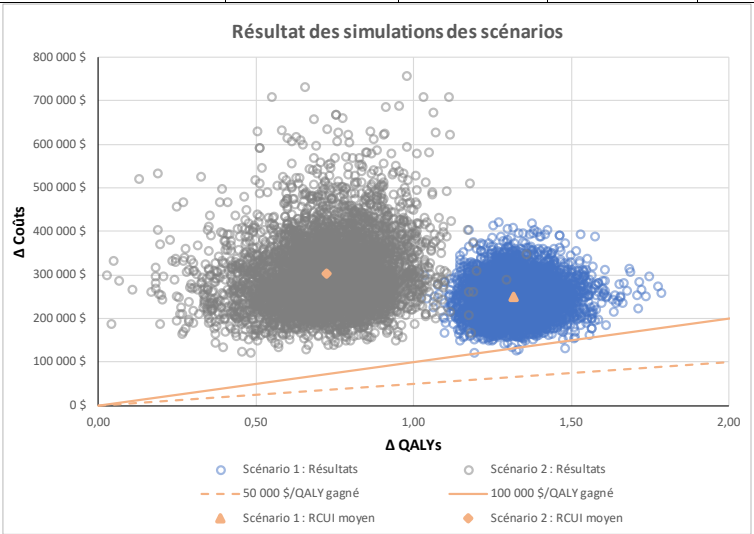
Une source importante d'incertitude a aussi été relevée concernant la méthode retenue par le fabricant pour corriger les résultats des effets de l'incursion des patients ayant reçu le placebo vers le groupe riprétinib. Selon l'INESSS, cette méthode sous-estime la survie réelle des patients recevant les MSS, car elle repose sur l'hypothèse selon laquelle il n'y a aucune différence clinique entre les patients qui amorcent le riprétinib après la progression de la maladie et ceux qui ne l'amorcent pas. Bien que cette méthode prenne en considération de nombreux facteurs tels que l'âge, le statut de performance selon l'ECOG, la qualité de vie et la durée jusqu'à la progression, un biais de sélection important peut demeurer, celui-ci ayant pour effet de sous-estimer la survie de ces patients et, par conséquent, le RCUI. À l'inverse, l'absence de correction pour l'incursion (*crossover*) de patients vers le riprétinib aurait l'effet de surestimer le RCUI. Pour cette raison, ainsi que les coûts de traitement additionnels pour l'état de postprogression, l'INESSS propose des bornes d'estimation avec des scénarios inférieur et supérieur.

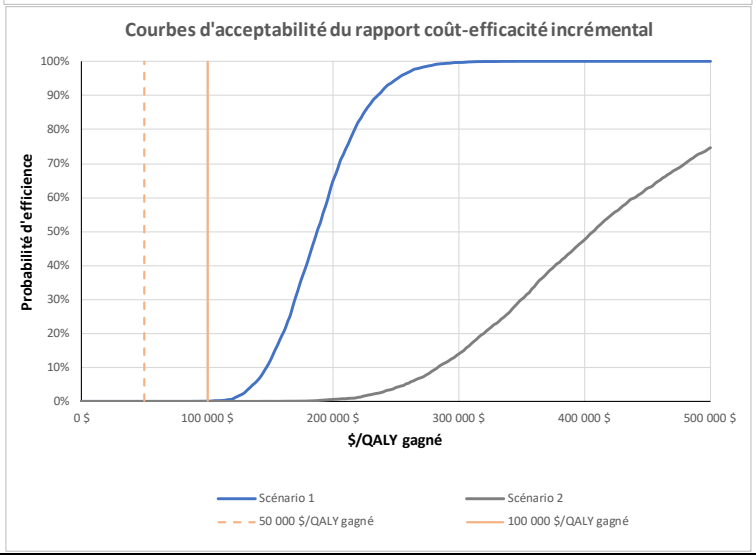
- Scénario inférieur : La correction de l'incursion proposée par le fabricant à l'égard de la survie globale des patients dans le groupe MSS est retenue et la durée de traitement est limitée à celle observée dans l'étude INVICTUS,
- Scénario supérieur : La correction de l'incursion proposée par le fabricant à l'égard de la survie globale des patients dans le groupe MSS n'est pas retenue et les coûts de traitement additionnels postprogression sont pris en considération.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le riprétinib aux meilleurs soins de soutien pour le traitement d'une tumeur stromale gastro-intestinale localement avancée non résécable ou métastatique, dont la maladie a progressé malgré l'administration d'un traitement par l'imatinib, le sunitinib et le régorafenib

	ΔAVG	ΔQALY	ΔCoût ($)	RCUI ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE)[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
SCÉNARIOS DE L'INESSS [a]				
SCÉNARIO INFÉRIEUR (APPROCHE PROBABILISTE)[a]	1,90	1,32	249 094	189 044
SCÉNARIO SUPÉRIEUR (APPROCHE PROBABILISTE)[a]	0,93	0,72	303 582	419 235





ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a Elle repose sur 5 000 tirages aléatoires de valeurs tirées de lois de probabilité pour tous les paramètres de l'analyse.

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

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, il ressort globalement de ces scénarios que le RCUI moyen du riprétinib comparativement aux MSS serait de 189 044 $/QALY gagné pour le scénario inférieur et de 419 235 $/QALY gagné pour le scénario supérieur.

Pour obtenir des RCUI de 50 000 et 100 000 $/QALY gagné, il est nécessaire de présumer une réduction du PVG de 88 % et 56 %, respectivement, selon le scénario inférieur et de 96 % et 83 %, respectivement, selon le scénario supérieur.

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire a été soumise par le fabricant. Celle-ci vise l'inscription du riprétinib sur la *Liste des médicaments* pour le traitement des patients adultes atteints d'une TSGI localement avancé non résécable ou métastatique, dont la maladie a progressé malgré l'administration d'un traitement par l'imatinib, le sunitinib et le régorafenib. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	**Valeurs** (valeurs alternatives)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients admissibles au riprétinib Prévalents (sur 3 ans) Incidents (sur 3 ans	[redacted], [redacted] et [redacted] [redacted]	2, 0, et 0 6, 6, et 6 (6, 7, et 8)[a]
MARCHÉ ET TRAITEMENT COMPARATEUR		
Parts de marché du riprétinib (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	50, 60 et 65 % (50, 50 et 50 % ou 60, 70 et 80 %)
Principale provenance de ces parts de marché	[redacted]	MSS
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Intégration des patients dans l'analyse	[redacted]	Progressivement
Coût de traitement moyen par patient (sur 3 ans) Riprétinib MSS	 [redacted] $ [redacted] $ ou [redacted] $	 181 610 $[b] s. o.

MSS : Meilleurs soins de soutien; s. o. : Sans objet.

a L'estimation du nombre de patients admissibles au riprétinib repose sur le nombre de patients cessant le traitement par le régorafenib selon les données de facturation de la RAMQ.

b Ce coût est calculé à partir des résultats extrapolés de survie sans progression tirés de l'analyse pharmacoéconomique de l'INESSS. Ces résultats constituent une approximation de la durée de traitement. Une durée maximale de 3 ans est appliquée.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire attendu pour la population ciblée par l'indication. De plus, les hypothèses formulées

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'égard du nombre de patients admissibles au traitement sont bien référencées. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées. Par ailleurs, l'Institut a préféré recourir à l'utilisation des données médico-administratives auxquelles il a accès, et réaliser sa propre analyse. Celle-ci permet de déterminer avec davantage de justesse le nombre de patients admissibles au traitement par le riprétinib. Les principales modifications et ajustements apportés par l'INESSS à l'analyse sont les suivants :

- Patients admissibles : L'INESSS estime le nombre de patients admissibles au traitement par le riprétinib en se basant sur le nombre de patients cessant annuellement le traitement par le régorafenib selon les données de facturation de la RAMQ. Cette approche atténue l'impact budgétaire en considérant un nombre plus faible de patients admissibles au traitement de 4e intention.
- Répartition du marché : Dans son analyse, le fabricant considère que les parts de marché du riprétinib seraient respectivement de [redacted], [redacted] et [redacted] % au cours des 3 années suivant son inscription. Selon les experts consultés par l'INESSS, ces parts de marché sont surestimées puisqu'en raison de l'essoufflement thérapeutique, il est improbable qu'une telle proportion de patients décide d'amorcer un traitement de 4e intention. Dans son analyse, l'INESSS a donc conservé des parts de marchés plus conservatrices. Cette modification réduit l'impact budgétaire.
- Coût moyen par personne traitée : Le fabricant estime une durée fixe de traitement par le riprétinib d'environ [redacted] mois pour chaque patient. L'INESSS s'est plutôt servi des données de son analyse pharmacoéconomique pour déterminer une durée moyenne de traitement pour chaque patient introduit dans l'analyse. Cette modification accroît les coûts de traitement et ainsi l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'inscription de Qinlock^MC sur la *Liste des médicaments* pour le traitement des patients adultes atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale localement avancée non résécable ou métastatique, dont la maladie a progressé malgré l'administration d'un traitement par l'imatinib, le sunitinib et le régorafenib (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	461 097 $	605 808 $	709 619 $	1 776 524 $
Nombre de personnes	5	6	6	13[b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	462 555 $	607 724 $	711 863 $	1 782 142 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[d]		1 542 930 $
		Scénario supérieur[e]		2 048 146 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations sont réalisées en considérant des parts de marché moins importantes pour riprétinib (50 % chaque année).
e Les estimations sont réalisées en considérant une incidence plus importante des patients admissibles au riprétinib (6, 7, et 8 sur 3 ans) et des parts de marché plus importantes pour riprétinib (60, 70 et 80 % sur 3 ans). La durée de traitement par le riprétinib est plutôt calculée à partir des résultats extrapolés de temps de traitement tirés de son analyse pharmacoéconomique.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 1,8 M$ viendraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription du riprétinib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 13 patients seraient traités. Il est à noter que le riprétinib est

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

actuellement remboursé par le biais de la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Si ce remboursement devait être considéré, l'impact budgétaire net réel serait nul.

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

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

Valeur thérapeutique

- Le nombre de patients atteints d'une TSGI à traiter en 4e intention au stade localement avancé non résécable ou métastatique est faible. À cette intention de traitement, il n'y a pas d'option thérapeutique. Il existe donc un important besoin de santé non comblé.
- Les résultats d'efficacité et d'innocuité du riprétinib reposent sur l'étude INVICTUS. Ils révèlent une SSP statistiquement et cliniquement en faveur du riprétinib comparativement au placebo. Ceux sur la SG ne sont pas statistiquement significatifs en raison de la séquence hiérarchisée, mais selon les experts consultés, le gain de SG observé est cliniquement significatif, malgré le fait que la majorité des patients du groupe riprétinib dont la maladie a progressé ont reçu une posologie à 150 mg 2 fois par jour à la suite d'une progression, surtout considérant l'incursion (*crossover*) importante des patients du groupe placebo.
- Le profil de toxicité du riprétinib est jugé adéquat pour le traitement d'un TSGI en 4e intention de traitement. Par ailleurs, les experts considèrent que son profil semble favorable comparativement à celui du régorafenib.

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

- Le PVG d'un comprimé de 50 mg de riprétinib est de 216,32 $. Son coût d'acquisition par période de 30 jours est de 19 469 $.
- Une analyse coût-utilité comparant le riprétinib aux MSS disponibles a été retenue pour évaluer l'efficience du traitement. Compte tenu des incertitudes relevées, 2 scénarios plausibles sont mis de l'avant par l'INESSS. Il en ressort que le RCUI moyen varierait de 189 044 à 419 235 $/QALY gagné.
- Pour obtenir un RCUI de 50 000 ou de 100 000 $/QALY gagné, il est nécessaire de présumer une réduction du PVG de 88 % et 56 %, respectivement, selon le scénario inférieur et de 96 % et 83 %, respectivement, selon le scénario supérieur.

Fardeau budgétaire

- L'impact budgétaire net de l'inscription du riprétinib est d'environ 1,8 M$ et concerne le traitement de 13 patients au cours des 3 années suivant son inscription.
- Il est à noter que le riprétinib est actuellement remboursé *par* la mesure du patient d'exception de la RAMQ. En tenant compte de ce remboursement, l'impact net serait nul.

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

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Qinlock[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (TSGI) localement avancées non résécables ou métastatiques qui ont progressé malgré l'administration d'un traitement par l'imatinib, le sunitinib et le régorafenib.

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

Motifs de la position unanime

- Les membres considèrent que le riprétinib entraîne des bénéfices cliniquement significatifs, par rapport au placebo, sur la survie sans progression et la survie globale, bien que pour ce dernier, les résultats ne soient pas statistiquement significatifs en raison de la séquence hiérarchisée. Le gain de survie est d'autant plus probable en raison du pourcentage élevé de patients du groupe placebo qui ont reçu le riprétinib à la progression de la maladie.
- Le profil d'innocuité du riprétinib est jugé acceptable.
- Les membres sont d'avis que le riprétinib répond aux principaux besoins de santé des patients atteints de TSGI en 4e intention de traitement, considérant les bénéfices cliniques qu'il entraîne et sa bonne tolérabilité.
- Comparativement aux meilleurs soins de soutien, le ratio coût-utilité incrémental du riprétinib est jugé très élevé, ce qui en fait une option non efficiente. Pour obtenir un RCUI acceptable, une importante réduction du prix de vente garanti est attendue.
- Bien que l'impact budgétaire net puisse paraître élevé pour un faible nombre de patients, les membres remarquent que le riprétinib est déjà remboursé pour cette indication par le biais de la mesure du patient d'exception de la RAMQ. De fait, ils constatent que ces coûts additionnels futurs seraient probablement nuls.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ahmed M.** Recent advances in the management of gastrointestinal stromal tumor. World journal of clinical cases 2020;8(15):3142-55.
- **American Society of Clinical Oncology (ASCO).** Gastrointestinal Stromal Tumor - GIST: Statistics. 2022. Disponible à : https://www.cancer.net/cancer-types/gastrointestinal-stromal-tumor-gist/ (consulté en avril 2022).
- **Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, et coll.** Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology 2020;21(7):923–34.
- **Casali PG, Blay JY, Abecassis N, et coll.** Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2022;33(1):20-33.
- **Deciphera Pharmaceuticals, LLC (Deciphera).** Monographie de produit Qinlock[MC]. Waltham, MA 02451, États-Unis; Août 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).

- **Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et coll**. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2013;381(9863):295-302.
- **Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et coll.** Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 2002;347(7):472-80.
- **Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et coll**. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet 2006;368(9544):1329-38.
- **Gheorghe G, Bacalbasa N, Ceobanu G, et coll.** Gastrointestinal Stromal Tumors-A Mini Review. Journal of personalized medicine 2021;11(8):694.
- **Guertin JR, Feeny D, et Tarride JE.** Age-and sex-specific Canadian utility norms, based on the 2013–2014 Canadian Community Health Survey. Cmaj 2018;190.6:E155-E161.
- **Heinrich MC, George S, Zalcberg JR, et coll.** Quality of life (QoL) and self-reported function with ripretinib in ≥4th-line therapy for patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST): Analyses from INVICTUS. Journal of Clinical Oncology 2020;38(15_suppl):11535-35.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Avis transmis au ministre. Québec. Qc: INESSS;2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2018/Stivarga_2018_08.pdf
- **Mehren MV, Heinrich M, George S, et coll.** Ripretinib as ≥ 4th-line treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour (GIST): Long-term update from the phase 3 INVICTUS study. Affiche présentée au congrès annuel de l'European Society for Medical Oncology (ESMO), 16 au 21 septembre 2021. Disponible à : https://www.deciphera.com/sites/default/files/publication-files/ESMO%202021%20INVICTUS%20Update%20Poster_FINAL.pdf
- **Nishida T, Yoshinaga S, Takahashi T, et coll.** Recent Progress and Challenges in the Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors. Cancers (Basel) 2021;13(13).
- **Parab TM, DeRogatis MJ, Boaz AM, et coll.** Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. J Gastrointest Oncol 2019;10(1):144-54.
- **Poole CD, Connolly MP, Chang J, et coll.** Health utility of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after failure of imatinib and sunitinib: findings from GRID, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib versus placebo. Gastric Cancer 2015,18(3),627-34.
- **Rammohan A, Sathyanesan J, Rajendran K, et coll.** A gist of gastrointestinal stromal tumors: A review. World J Gastrointest Oncol 2013;5(6):102-12.
- **Sugiyama Y, Sasaki M, Kouyama M, et coll.** Current treatment strategies and future perspectives for gastrointestinal stromal tumors. World J Gastrointest Pathophysiol 2022;13(1):15-33.
- **Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et coll.** Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. Lancet 2004;364(9440):1127-34.
- **Zalcberg JR.** Ripretinib for the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor. Therap Adv Gastroenterol 2021;14:17562848211008177.

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).

RIXIMYO[MC]

Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique graves

Avis transmis au ministre en juin 2022

Marque de commerce : Riximyo
Dénomination commune : Rituximab
Fabricant : Sandoz
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 Riximyo[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.

Conditions

- 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

Riximyo[MC] est un médicament biosimilaire du rituximab, dont le produit de référence est Rituxan[MC]. Riximyo[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 rituximab sous forme de solution pour perfusion I.V. à la teneur de 10 mg/ml (Truxima[MC]), est actuellement inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement de ces conditions. Il s'agit de la 1re évaluation de Riximyo[MC] par l'INESSS pour cette indication.

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique du rituximab à une concentration de 10 mg/ml (INESSS 2021). Conformément au processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 30 juin 2021. Il vient confirmer que Riximyo^MC^ et Rituxan^MC^ sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. La valeur thérapeutique Riximyo^MC^ est donc reconnue pour le traitement de la forme grave de la GPA et de la PAM.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix soumis d'une fiole, de Riximyo^MC^ et de son comparateur, contenant 100 ou 500 mg de rituximab est présenté dans le tableau suivant.

Coût d'acquisition de Riximyo^MC^ et de son principal comparateur

Dénomination commune Nom commercial, fabricant	**Posologie[a]**	**Prix unitaire[b]**	**Coût de traitement par cycle[c]**
Rituximab Sol. Perf. I.V. Riximyo^MC^, Sandoz	375 mg/m^2 en perfusion I.V. 1 fois par semaine pendant 4 semaines	297,00 $/10 ml (10 mg/ml) 1 485,00 $/50 ml (10 mg/ml)	8 242 $
Rituximab Sol. Perf. I.V. Truxima^MC^, Teva Innov	375 mg/m^2 en perfusion I.V. 1 fois par semaine pendant 4 semaines	297,00 $/10 ml (10 mg/ml) 1 485,00 $/50 ml (10 mg/ml)	8 242 $

I.V. : Intraveineux; Sol. Perf. I.V. : Solution pour perfusion intraveineuse.

a Traitement d'induction de la rémission.

b Prix soumis par le fabricant ou selon la *Liste des médicaments* d'avril 2022.

c Les coûts sont calculés pour une personne présentant une surface corporelle de 1,85 m^2 et n'incluent pas de pertes de médicament.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour but de comparer Riximyo^MC^ à Truxima^MC^ dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires pour le traitement de la GPA et de la PAM. Il estime que son coût ([redacted] $) est [redacted] à celui de son comparateur ([redacted] $).

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, car rien ne porte à croire que les 2 solutions pour perfusion I.V. de rituximab puissent avoir une efficacité ou une innocuité différentielles. Ainsi, pour l'indication reconnue faisant l'objet de cet avis, le coût de traitement par Riximyo^MC^ est identique à celui du traitement par Truxima^MC^.

Rappelons que Truxima^MC^ avait été jugé non efficient et qu'il a fait l'objet d'une entente d'inscription.

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

La mise en application de la mesure de transition aux médicaments biosimilaires pour les patients utilisant des médicaments biologiques de référence et la fin de la couverture des médicaments biologiques de référence (RAMQ 2021, RAMQ 2022) font que les versions novatrices ne sont plus remboursées, sauf

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

exception, depuis le 13 avril 2022. De ce fait, l'INESSS n'effectue plus de recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité chez des patients pour qui le biosimilaire remplace le produit de référence (c.-à-d. données de s*witch*).

Analyse d'impact budgétaire

Le prix soumis par fiole de 100 mg ou 500 mg de rituximab étant identique entre Riximyo[MC] et Truxima[MC], l'impact budgétaire net résultant de son inscription serait nul sur le budget de la RAMQ pour les indications reconnues faisant l'objet de cet avis.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Riximyo[MC] et Rituxan[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- Les fioles de 100 mg et 500 mg de Riximyo[MC] sont respectivement au même prix que celles de Truxima[MC].
- L'analyse d'impact budgétaire net attendu lié à l'inscription de Riximyo[MC] serait nulle.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Les analyses du présent avis reposent sur les prix soumis par les fabricants et ne tiennent pas compte d'une éventuelle entente d'inscription confidentielle pour Truxima[MC]. L'INESSS est d'avis que Riximyo[MC] devrait faire l'objet d'une entente au moins similaire afin maintenir un impact budgétaire équilibré ou de réaliser des économies.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Truxima[MC] - Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique graves.Québec. Qc :INESSS;2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2021/Truxima_2021_06_.pdf.
- **Régie de l'assurance médicaments du Québec**. Infolettre de la RAMQ - Rappel – Fin de la couverture des médicaments biologiques de référence : plus que 25 jours. 18 mars 2022. [En ligne. Page consultée le 1er juin 2022]. Disponible à : https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2022/info302-21.pdf.
- **Régie de l'assurance médicaments du Québec**. Infolettre de la RAMQ - Transition aux médicaments biosimilaires pour les patients utilisant des médicaments biologiques de référence. 06 juillet 2021. [En ligne. Page consultée le 1er juin 2022]. Disponible à : https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2021/info109-21.pdf.
- **Sandoz Canada Inc**. Monographie de produit Riximyo[MC]. Québec; juin 2021.

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

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

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires du rituximab évalués par l'INESSS (juin 2022)

	Produit de référence	Médicaments biosimilaires	
Marque de commerce	**Rituxan[MC]**	**Truxima[MC]**	**Riximyo[MC]**
Fabricant	Roche	Teva Innov	Sandoz
Statut d'inscription	Désinscrit[a]	Inscrit	En évaluation
Forme	Sol. Perf. I.V.	Sol. Perf. I.V.	Sol. Perf. I.V.
Teneur	10 mg/ml	10 mg/ml	10 mg/ml
Formats disponibles			
Présentation	Fiole	Fiole	Fiole
100 mg (10 ml)	✓	✓	✓
500 mg (50 ml)	✓	✓	✓
Stabilité[c]			
Fiole non ouverte	Entre 2° C et 8° C. Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur la boîte.		
Solution diluée pour perfusion (dilution aseptique dans une solution de NaCl à 0,9 %)	30 jours entre 2 C et 8 C 24 heures à température ambiante		
Solution diluée pour perfusion (dilution aseptique dans une solution de dextrose à 5 %).	24 heures entre 2 C et 8 C 12 heures à température ambiante		
Indications de paiement évaluées			
	GPA, PAM[b]	GPA, PAM	GPA, PAM
Coût du format[d]			
100 mg (10 ml)	453,10 $	297,00 $	297,00 $
500 mg (50 ml)	2 265,50 $	1 485,00 $	1 485,00 $

°C : Degrés Celsius; GPA : Granulomatose avec polyangéite; NaCl : Chlorure de sodium; PAM : Polyangéite microscopique; Sol. Perf. I.V. : Solution pour perfusion intraveineuse.

a Désinscrit des listes des médicaments depuis septembre 2020.

b Le produit de référence Rituxan[MC] est homologué pour le traitement de la forme grave de GPA et PAM depuis décembre 2011; toutefois il n'a jamais fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS.

c Données de stabilité selon les monographies des produits.

d Le coût du format provient des prix soumis par le fabricant et de la *Liste des médicaments*.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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
Ajinomoto	KetoVie 4:1 Plant Based Protein	formule nutritive – cétogène (allergie aux protéines de lait ou de soya)	Liq.	250 ml	Inscription – Avec conditions	Liste des médicaments RGAM Médicament d'exception
Amgen	Amgevita (seringue)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (0,4 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue
Amgen	Amgevita (seringue)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (0,8 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue
Amgen	Amgevita (stylo)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (0,8 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue
Amylyx	Albrioza	phénylbutyrate de sodium/ursodoxicoltaurine	Pd. Orale	3 g – 1 g	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
BGP Pharma	Hulio (seringue)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (0,4 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue
BGP Pharma	Hulio (seringue)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (0,8 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue
BGP Pharma	Hulio (stylo)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (0,8 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue
Coloplast	Biatain Alginate Ag (5 cm x 5 cm – 25 cm^2)	pansement antimicrobien – argent	Pans.	Moins de 100 cm^2 (surface active)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
Coloplast	Biatain Alginate Ag (15 cm x 15 cm – 225 cm^2)	pansement antimicrobien – argent	Pans.	201 à 500 cm^2 (surface active)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
Coloplast	Biatain Silicone Non-Border (5 cm x 7,5 cm – 37,5 cm^2)	pansement absorbant – mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	Moins de 100 cm^2 (surface active)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception – Liste des médicaments du RGAM
Coloplast	Biatain Silicone Non-Border (7,5 cm x 7,5 cm – 56,25 cm^2)	pansement absorbant – mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	Moins de 100 cm^2 (surface active)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception – Liste des médicaments du RGAM
Coloplast	Biatain Silicone Non-Border (10 cm x 10 cm – 100 cm^2)	pansement absorbant – mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	100 à 200 cm^2 (surface active)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception – Liste des médicaments du RGAM
Coloplast	Biatain Silicone Non-Border (12,5 cm x 12,5 cm – 156,25 cm^2)	pansement absorbant – mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	100 à 200 cm^2 (surface active)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception – Liste des médicaments du RGAM

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
Coloplast	Biatain Silicone Non-Border (10 cm x 20 cm – 200 cm^2)	pansement absorbant – mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	100 à 200 cm^2 (surface active)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception – Liste des médicaments du RGAM
Coloplast	Biatain Silicone Non-Border (15 cm x 15 cm – 225 cm^2)	pansement absorbant – mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	201 à 500 cm^2 (surface active)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception – Liste des médicaments du RGAM
Coloplast	Biatain Silicone Non-Border (20 cm x 20 cm – 400 cm^2)	pansement absorbant – mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	201 à 500 cm^2 (surface active)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception – Liste des médicaments du RGAM
Eisai	Lenvima	lenvatinib	Trousse (orale solide)	Dose quotidienne de 8 mg : 4 mg (10 caps.)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter des indications reconnues
Eisai	Lenvima	lenvatinib	Trousse (orale solide)	Dose quotidienne de 10 mg : 10 mg (5 caps.)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter des indications reconnues
Eisai	Lenvima	lenvatinib	Trousse (orale solide)	Dose quotidienne de 14 mg : 4 mg (5 caps.) et 10 mg (5 caps.)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter des indications reconnues
Eisai	Lenvima	lenvatinib	Trousse (orale solide)	Dose quotidienne de 20 mg : 10 mg (10 caps.)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter des indications reconnues
Kyowa	Poteligeo	mogamulizumab	Sol. Perf. I.V.	4 mg/ml (5 ml)	Inscription – Avec conditions	Liste des médicaments – Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Medison	Qinlock	riprétinib	Co.	50 mg	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Organon	Hadlima PushTouch (stylo)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (0,8 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue
Organon	Hadlima (seringue)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (0,8 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue
Organon	Ontruzant	trastuzumab	Pd. Perf. I.V.	150 mg	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments – Établissements Médicament d'exception
Organon	Ontruzant	trastuzumab	Pd. Perf. I.V.	440 mg	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments – Établissements Médicament d'exception

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
Pfizer	Abrilada (seringue)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (0,8 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue
Pfizer	Abrilada (stylo)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (0,8 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue
Sandoz	Hyrimoz (seringue)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (0,4 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue
Sandoz	Hyrimoz (seringue)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (0,8 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue
Sandoz	Hyrimoz (stylo)	adalimumab	Sol. Inj.S.C.	50 mg/ml (0,8 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue
Sandoz	Riximyo	rituximab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter des indications reconnues
en lien avec Lenvima						
Merck	Keytruda	pembrolizumab	Sol. Perf. I.V.	25 mg/ml (4 ml)	Inscription – Avec conditions	Liste des médicaments – Établissements Médicament d'exception Ajouter un indication reconnue
Merck	Keytruda	pembrolizumab	Pd. Perf. I.V.	50 mg	Inscription – Avec conditions	Liste des médicaments – Établissements Médicament d'exception Ajouter un indication reconnue
Pfizer	Inlyta	axitinib	Co.	1 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Pfizer	Inlyta	axitinib	Co.	5 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception

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