AVIS AU MINISTRE

DE

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

AVIS TRANSMIS AU MINISTRE EN MAI 2021

Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
3 mai 2021

Québec

Avis transmis au ministre le 3 mai 2021

TABLE DES MATIÈRES

ANALOGUES DE GLP-1 4
DIABÈTE DE TYPE 2 ..... *4*

DUPIXENT[MC] 8
ASTHME GRAVE *8*

NUCALA[MC] (MÉPOLIZUMAB) 27

FASENRA[MC] (BENRALIZUMAB) 29

ENTYVIO[MC] 33
MALADIE DE CROHN *33*

EVENITY[MC] 47
OSTÉOPOROSE *47*

FORTEO[MC], OSNUVO[MC] ET VERSION GÉNÉRIQUE 58

EYLEA[MC] 60
TOUTES INDICATIONS *60*

FREESTYLE LIBRE 2[MC] 67
DIABÈTE *67*

KANJINTI[MC] 82
CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE *82*

POLIVY[MC] 88
LYMPHOME DIFFUS À GRANDES CELLULES B *88*

REBLOZYL[MC] 100
BÊTA-THALASSÉMIE – ANÉMIE DÉPENDANTE DES TRANSFUSIONS DE GLOBULES ROUGES *100*

RENASTART[MC] 118
FORMULES NUTRITIVES *118*

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 3 mai 2021

Veuillez prendre note qu'en vertu de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (RLRQ., chapitre I-13.03), l'INESSS doit publier les avis et recommandations qu'il formule au ministre en vertu de l'article 5 de cette loi. Toutefois, l'INESSS est également soumis à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ., chapitre A-2.1). Conséquemment, certaines informations sont soustraites de la publication en conformité aux restrictions au droit d'accès. Ces dernières ont donc été caviardées en conformité avec la Loi.

CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'INESSS

Président

M. Roger Paquet, consultant

Membres

Dr Howard Bergman, directeur département de médecine familiale, Centre universitaire de santé McGill

Dr Luc Boileau, président-directeur général, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

M. Nicolas Fernandez, membre patient/usager

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

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

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

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

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

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

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

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

Présidente

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

Vice-président

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Membres citoyens

Mme Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Spécialité des autres experts consultés : chirurgie, endocrinologie, hématologie oncologique, immunologie, pédiatrie, pharmacie, radio-oncologie, sécurité transfusionnelle et soins infirmiers.

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

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

ANALOGUES DE GLP-1

Diabète de type 2

Avis transmis au ministre en mai 2021

Marque de commerce : Trulicity
Dénomination commune : Dulaglutide
Fabricant : Lilly
Forme(s) : Solution injectable sous-cutanée
Teneur : 0,75 mg/0,5 ml et 1,5 mg/0,5 ml

Marque de commerce : Victoza
Dénomination commune : Liraglutide
Fabricant : N.Nordisk
Forme : Solution injectable sous-cutanée
Teneurs : 6 mg/ml (3 ml)

Modification d'une indication reconnue

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de modifier les indications reconnues pour le paiement sur les listes des médicaments de Trulicity[MC] et Victoza[MC] pour le traitement du diabète de type 2.

Indication reconnue pour le paiement
Pour le dulaglutide

- en association avec la metformine, pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 dont le contrôle glycémique est inadéquat et dont l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 30 kg/m^2 lorsqu'un inhibiteur de la DPP-4 est contre-indiqué, non toléré ou inefficace.

  ~~La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.~~ **L'autorisation de la demande initiale est d'une durée maximale de 12 mois.**

  Lors de la ~~première~~ demande de poursuite du traitement, le médecin doit fournir la preuve d'un effet bénéfique défini par une diminution de l'hémoglobine glyquée ($HbA1_c$) d'au moins 0,5 % ou par l'atteinte d'une valeur cible de 7 % ou moins.

  L'autorisation est donnée pour une dose maximale hebdomadaire de 1,5 mg.

  Par inefficacité, on entend une non-atteinte de la valeur d'$HbA1_c$ adaptée au patient.

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

Pour le liraglutide

- en association avec la metformine, pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 dont le contrôle glycémique est inadéquat et dont l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 30 kg/m^2 lorsqu'un inhibiteur de la DPP-4 est contre-indiqué, non toléré ou inefficace.

  ~~La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.~~ **L'autorisation de la demande initiale est d'une durée maximale de 12 mois.**

  Lors de la ~~première~~ demande de poursuite du traitement, le médecin doit fournir la preuve d'un effet bénéfique défini par une diminution de l'hémoglobine glyquée (HbA1$_c$) d'au moins 0,5 % ou par l'atteinte d'une valeur cible de 7 % ou moins.

  L'autorisation est donnée pour une dose maximale quotidienne de 1,8 mg.

  Par inefficacité, on entend une non-atteinte de la valeur d'HbA1$_c$ adaptée au patient.

Évaluation

DESCRIPTION DES MÉDICAMENTS

Le dulaglutide et le liraglutide sont des analogues du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) humain. Ils miment l'action des incrétines, hormones qui stimulent la sécrétion d'insuline en présence d'une glycémie élevée. Sous forme de solution injectable sous-cutanée (S.C.), ces deux médicaments sont actuellement inscrits sur les listes des médicaments comme traitement d'appoint à la metformine lorsqu'une réduction additionnelle de l'hémoglobine glyquée (HbA1$_c$) est souhaitée chez les personnes diabétiques de type 2 dont le contrôle glycémique est inadéquat, dont l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 30 kg/m^2 et lorsqu'un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) est contre-indiqué, non toléré ou inefficace. Il convient de préciser que le sémaglutide S.C., autre analogue GLP-1, est également inscrit sur les listes. Bien que l'indication de paiement de cette molécule était la même que celle du dulaglutide et du liraglutide à l'issu de sa première évaluation par l'INESSS (INESSS 2018), elle a été par la suite étendue à une population plus large, soit pour le traitement des personnes diabétiques de type 2, sans égard à leur IMC, en association avec la metformine lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace (INESSS 2019). Ces changements avaient été effectués afin d'assurer une concordance entre les critères de remboursement du sémaglutide S.C. et des inhibiteurs de la DPP-4.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

L'exigence de formuler une première demande d'autorisation de poursuivre le traitement dans les critères de remboursement du dulaglutide et du liraglutide avait pour objectif d'assurer que la thérapie soit uniquement maintenue lorsqu'une efficacité suffisante était observée. En ce qui a trait à l'exigence de formuler des demandes subséquentes tous les 12 mois, celle-ci avait pour but de contrôler les quantités de médicament en lien avec la dose maximale permise par le critère. Il est à noter que le critère de remboursement du sémaglutide S.C n'exige plus que la poursuite du traitement soit autorisée annuellement depuis la réévaluation de son indication de paiement en 2019.

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

La présente réévaluation est réalisée à l'initiative de l'INESSS, à la suite de la réception de plusieurs lettres de professionnels de la santé œuvrant notamment dans le domaine du diabète de type 2. Ces derniers désirent voir le retrait de l'exigence de formuler une demande d'autorisation de poursuivre le traitement tous les 12 mois par le dulaglutide et le liraglutide. Ces professionnels estiment que, en plus de la charge administrative engendrée par le formulaire qui doit être rempli annuellement, cette exigence apporte une discordance entre les critères de tous les analogues du GLP-1 inscrits sur les listes. Notons que certains cliniciens soulignent qu'il serait raisonnable de conserver une seule demande d'autorisation de poursuivre le traitement, soit après les 12 mois de traitement, compte tenu du suivi relativement étroit devant être fait auprès de cette clientèle.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du dulaglutide et du liraglutide a été reconnue respectivement en juin 2016 (INESSS 2016) et en juin 2014 (INESSS 2014), chez les personnes diabétiques de type 2 dont l'IMC est supérieur à 30 kg/m^2 lorsqu'un inhibiteur de la DPP-4 est contre-indiqué, non toléré ou inefficace.

Le diabète est une maladie chronique pouvant évoluer vers des complications à plus long terme. Un suivi de l'efficacité du traitement sur la réduction de l'HbA1$_c$ est nécessaire. Selon les lignes directrices canadiennes de diabète de type 2 (Diabète Canada 2018 et 2020), dans le cas d'une inefficacité de la pharmacothérapie actuellement prise par un patient, un ajustement de dose, un ajout d'un agent anti-hyperglycémique ou une substitution devrait être effectué pour atteindre les cibles de HbA1$_c$ en trois à six mois. Il est donc justifié de conserver l'exigence d'une demande d'autorisation de poursuivre le traitement après les 12 premiers mois de traitement par le dulaglutide et le liraglutide, afin de s'assurer de leur efficacité. Par ailleurs, si ces thérapies se sont avérées efficaces durant cette période, la majorité des patients atteints de diabète de type 2 les poursuivront à long terme, voire toute leur vie, en raison de la chronicité de la pathologie. Conséquemment, le retrait de la mention exigeant de redemander l'autorisation de poursuivre le traitement tous les 12 mois à la suite de la première autorisation de poursuite est donc recommandé pour le traitement de cette maladie chronique. Ce retrait est d'autant plus justifié qu'une nouvelle façon de contrôler les quantités maximales a été mise en place par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).

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

Du point de vue pharmacoéconomique, les changements proposés des indications reconnues pour le paiement du dulaglutide (INESSS 2016) et du liraglutide (INESSS 2014 et INESSS 2016) n'entraîneraient pas de modification des conclusions des analyses appréciées antérieurement.

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

Le retrait de l'exigence de demander annuellement l'autorisation de poursuivre le traitement par le dulaglutide et le liraglutide pourrait mener à un usage non optimal si la thérapie est poursuivie en l'absence d'efficacité. Si cet usage non optimal s'adjoint d'inertie clinique à l'égard du contrôle de la glycémie du patient, des complications, telles qu'une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires, pourraient survenir (Paul 2015). Toutefois, en conservant l'exigence d'une première demande d'autorisation de poursuivre la thérapie après 12 mois de traitement, le risque d'un usage non optimal est jugé faible.

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

Analyse d'impact budgétaire

Puisque l'usage non optimal est jugé minimal, il est estimé que la modification des indications reconnues pour le paiement du dulaglutide et du liraglutide n'aurait pas d'impact sur le budget de la RAMQ, d'autant plus que l'utilisation de ces deux thérapies est en décroissance depuis l'inscription aux listes du sémaglutide S.C.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

- La valeur thérapeutique du dulaglutide et du liraglutide a déjà été reconnue par l'INESSS, lors de leur évaluation respective.
- La modification proposée continue d'assurer que les patients poursuivant le traitement sont ceux chez qui la thérapie s'est avérée efficace dans les 12 premiers mois, tout en évitant certaines limites que peuvent entraîner les demandes d'autorisation annuelles dans un contexte de maladie chronique.
- Ces changements n'entraîneraient pas de modification des conclusions des analyses pharmacoéconomiques et d'impact budgétaire appréciées antérieurement.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Diabetes Canada.** Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Can J Diabetes 2018;42(Suppl1):S1-325.
- **Diabetes Canada.** Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults: 2020 update. Can J Diabetes 2020;42(Suppl1):S1-325.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Ozempic[MC]-Diabete de type 2.Québec. Qc :INESSS;2018. Disponible à https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2018/Ozempic_2018_08.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Ozempic[MC]-Diabete de type 2.Québec. Qc :INESSS;2019. Disponible à https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2019/Ozempic_2019_09.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Trulicity[MC]-Diabete de type 2.Québec. Qc :INESSS;2016. Disponible à https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2016/Trulicity_2016_06.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Victoza[MC]-Diabete de type 2.Québec. Qc :INESSS;2014. Disponible à https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2014/Victoza_2014_06_CAV.pdf
- **Paul SK, Klein K, Thorsted BL, et coll.** Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol 2015;14(100).

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

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

DUPIXENT[MC]

Asthme grave

Avis transmis au ministre en mai 2021

Marque de commerce : Dupixent
Dénomination commune : Dupilumab
Fabricant : SanofiAven
Forme : Solution pour injection sous-cutanée (seringue préremplie et stylo)
Teneurs : 150 mg/ml (2 ml) pour la seringue préremplie et le stylo et 175 mg/ml (1,14 ml) pour la seringue préremplie seulement

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 pour la seringue préremplie à la teneur de 150 mg/ml (2 ml), d'inscrire le stylo à la teneur de 150 mg/ml (2 ml) et d'inscrire la seringue préremplie à la teneur de 175 mg/ml (1,14 ml) de Dupixent[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'asthme grave, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement des patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'asthme grave, présentant ou ayant présenté :

  - une concentration sanguine d'éosinophiles d'au moins 150 cellules/microlitre (0,15 x 10^9/l) au moment d'amorcer le traitement avec un agent biologique indiqué pour le traitement de l'asthme grave;
    et
  - des symptômes qui ne sont pas maîtrisés malgré un traitement optimal. Par traitement optimal, on entend une utilisation quotidienne d'un corticostéroïde inhalé à une dose équivalant à 1 000 mcg ou plus de propionate de fluticasone, d'un agoniste β2 à longue action et l'essai d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes ou d'un antimuscarinique à longue action en inhalation;
    et
  - au moins deux exacerbations dans la dernière année nécessitant l'usage d'un corticostéroïde systémique ou une augmentation de la dose de ce dernier chez les patients qui en reçoivent de façon continue.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 la demande initiale, le médecin doit fournir le nombre d'exacerbations dans la dernière année, comme défini précédemment, et le résultat à l'un des questionnaires suivants :

- *Asthma Control Questionnaire* (ACQ);
  ou
- *Asthma Control Test* (ACT);
  ou
- *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ);
  ou
- *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ).

Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement par rapport aux valeurs de base, soit :

- une diminution de 0,5 point ou plus au ACQ;
  ou
- une augmentation de 3 points ou plus au ACT;
  ou
- une diminution de 4 points ou plus au SGRQ;
  ou
- une augmentation de 0,5 point ou plus au AQLQ;
  ou
- une réduction d'au moins 50 % des exacerbations annuelles.

La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

Les autorisations sont données à raison d'une dose initiale maximale de 600 mg, suivie d'une dose maximale de 300 mg toutes les 2 semaines.

♦ pour le traitement des patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'asthme grave nécessitant l'utilisation d'un corticostéroïde oral de façon continue depuis au moins 3 mois.

La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin doit confirmer une diminution de la dose d'entretien de corticostéroïde équivalant à 10 mg ou plus de prednisone ou d'au moins 50 % par rapport à celle donnée avant le début du traitement avec le dupilumab.

Les autorisations sont données à raison d'une dose initiale maximale de 600 mg, suivie d'une dose maximale de 300 mg toutes les 2 semaines.

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le dupilumab est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 qui inhibe la signalisation de l'interleukine-4 (IL-4) et de l'interleukine-13 (IL-13), cytokines impliquées dans l'inflammation de type 2 (T2). L'inflammation T2, qui inclut notamment l'asthme éosinophilique et allergique, est souvent caractérisée par une augmentation des éosinophiles et de la mesure de la fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO), et peut être accompagnée d'atopie. Le dupilumab entraîne une réduction de la production et de la survie des éosinophiles, lesquels sont des médiateurs de l'inflammation des voies respiratoires, dont le nombre peut être augmenté chez les personnes atteintes d'un asthme non contrôlé.

Le dupilumab est notamment indiqué « en traitement d'entretien d'appoint chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'asthme sévère de type 2/de phénotype éosinophilique ou nécessitant une corticothérapie orale ». Il est déjà inscrit sur les listes des médicaments à la section des médicaments d'exception pour le traitement de la dermatite atopique chez l'adulte. Actuellement, deux agents biologiques, tous deux inhibiteurs de l'interleukine-5 (anti-IL-5), sont inscrits sur les listes à titre de médicaments d'exception pour le traitement des adultes atteints d'asthme éosinophilique grave, soit le benralizumab (Fasenra[MC]) et le mépolizumab (Nucala[MC]). Mentionnons que le reslizumab (Cinquair[MC]), autre anti-IL-5, de même que l'omalizumab (Xolair[MC]), anticorps monoclonal se liant à l'immunoglobuline E (IgE), ne sont pas inscrits pour cette indication sur les listes des médicaments. Ces agents ont fait l'objet de recommandations négatives par l'INESSS (avis de refus d'inscription [valeur thérapeutique], juin 2017 et avis de refus d'inscription [à moins que certaines conditions soient respectées], juillet 2016, respectivement). Il s'agit de la première évaluation de Dupixent[MC] par l'INESSS pour cette condition.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Besoin de santé

L'asthme est une maladie respiratoire hétérogène caractérisée par l'inflammation et l'obstruction partielle et réversible des bronches. L'inflammation contribue à la progression de la maladie qui se manifeste, entre autres, par des exacerbations. Dans le but d'offrir une prévention constante, plusieurs médicaments d'entretien sont habituellement pris chaque jour. Ceux actuellement utilisés pour cette condition sont un corticostéroïde en inhalation (CSI) à haute dose et un agoniste β2 à longue action (BALA), associés ou non à un antagoniste des récepteurs des leucotriènes ou un antimuscarinique à longue action (GINA 2020). Malgré leur usage, il arrive que l'asthme ne puisse être maîtrisé. À cette étape, un corticostéroïde oral (CSO) pris en continu est souvent envisagé. Ce choix de traitement comporte des effets indésirables et des complications qui ne sont pas souhaitables, surtout s'il est utilisé à long terme. Dans les cas où l'on dénombre un taux d'éosinophiles sanguin élevé, des médicaments, tels le benralizumab ou le mépolizumab, agissant sur l'interleukine-5 (IL5), responsable en partie du processus inflammatoire des bronches, peuvent aider à diminuer la fréquence des exacerbations de l'asthme ainsi que la prise de CSO.

Malgré, le recours à ces agents biologiques chez les adultes atteints d'asthme éosinophilique grave, certains patients n'y répondent pas ou ne sont pas admissibles, en raison, notamment, des seuils de biomarqueurs requis pour leur utilisation ou de leur âge. Un besoin de santé non comblé demeure, en particulier chez les adolescents pour qui ces deux agents ne sont pas 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. Par conséquent, l'accès à de nouveaux agents biologiques efficaces au mécanisme d'action différent pourrait représenter un avantage significatif pour les patients atteints d'asthme grave non contrôlé.

Analyse des données

Parmi les données analysées, les études QUEST (Castro 2018) et VENTURE (Rabe 2018), de même qu'une affiche présentant des données de prolongation de ces études (Wechsler 2020), ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, trois comparaisons indirectes, dont deux non publiées et une publiée (Bateman 2020), ont été appréciées.

L'étude QUEST est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 52 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du dupilumab à celles d'un placebo chez 1 902 sujets âgés de 12 ans ou plus atteints d'asthme persistant modéré à grave non contrôlé selon les critères du Global initiative for asthma 2014 (GINA). Les sujets admis devaient être traités au moyen d'un CSI à dose moyenne à élevée (correspondant à 500 µg/jour de propionate de fluticasone ou plus) et d'un ou deux médicaments de prévention, tels un BALA ou un antagoniste des récepteurs des leucotriènes. Les sujets admis devaient notamment avoir présenté, durant la dernière année, une exacerbation de leur asthme ayant mené à une hospitalisation, à une consultation à l'urgence ou ayant nécessité l'administration d'une corticothérapie systémique pendant au moins trois jours. La prise d'une corticothérapie systémique n'était pas permise, à l'exception du traitement des exacerbations. L'inclusion des patients dans cette étude n'a pas été réalisée selon des biomarqueurs de l'inflammation T2, tels que le taux d'éosinophiles sanguin ou la mesure de la FeNO. Il y a eu stratification, notamment pour le taux d'éosinophiles sanguin (≥ 300 cellules/mm^3 ou < 300 cellules/mm^3) et la dose du CSI (modérée ou élevée). Les patients ont été répartis selon un rapport 2:2:1:1 pour recevoir, par voie sous-cutanée, soit :

- 400 mg de dupilumab à la semaine 0, puis 200 mg toutes les deux semaines;
- 600 mg de dupilumab à la semaine 0, puis 300 mg toutes les deux semaines;
- un placebo toutes les deux semaines (1,14 ml, quantité appariée à la dose de 200 mg);
- un placebo toutes les deux semaines (2 ml, quantité appariée à la dose de 300 mg).

Les coparamètres principaux d'évaluation sont la fréquence annualisée d'exacerbations cliniquement significatives de l'asthme durant 52 semaines et le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) à la semaine 12. Une exacerbation cliniquement significative est définie par l'aggravation de l'asthme qui nécessite le recours aux corticostéroïdes systémiques pendant au moins trois jours, une hospitalisation ou une consultation à l'urgence pour cause d'asthme nécessitant des corticostéroïdes systémiques. Il y a eu ajustement pour la multiplicité des analyses pour les paramètres d'évaluation principaux et secondaires. De plus, la comparaison a été effectuée entre les patients du groupe dupilumab et leur placebo apparié et il n'y avait pas de comparaison prévue sur le plan statistique entre les deux doses de dupilumab. Les principaux résultats, selon une analyse sur la population en intention de traiter, sont les suivants.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude QUEST (Castro 2018)

Paramètre d'évaluation	Dupilumab 200 mg (n = 631)	Placebo 1,14 ml[a] (n = 317)	Dupilumab 300 mg (n = 633)	Placebo 2 ml[b] (n = 321)
COPARAMÈTRES PRINCIPAUX				
Taux d'exacerbations[c] RR c. placebo (IC95 %)	0,46 0,52 (0,41 à 0,66)	0,87	0,52 0,54 (0,43 à 0,68)	0,97
VEMS[d] à la semaine 12 (litres) Différence c. placebo (IC95 %)	0,32 0,14 (0,08 à 0,19)	0,18	0,34 0,13 (0,08 à 0,18)	0,21
PARAMÈTRES SECONDAIRES				
Taux d'exacerbations[c] chez les patients ayant ≥ 300 cellules/mm^3 [e] RR c. placebo (IC95 %)	(n = 264) 0,37[f] [redacted][f]	(n = 148) 1,08[f]	(n = 277) 0,40 [redacted]	(n = 142) 1,24
Taux d'exacerbations[c] chez les patients ayant ≥ 150 cellules/mm^3 [e] RR c. placebo (IC95 %)	(n = nd) nd [redacted][f]	(n = nd) nd	(n = nd) nd [redacted]	(n = nd) nd
Score ACQ-5[d,f,g] à la semaine 24 Différence c. placebo (IC95 %)	-1,44 -0,35 (-0,48 à -0,21)	-1,10	-1,40 -0,19 (-0,32 à -0,05)	-1,21
Score AQLQ[d,f,h] à la semaine 24 Différence c. placebo (IC95 %)	1,14 0,20 (0,06 à 0,34)	0,94	1,15 0,15 (0,01 à 0,28)	1,00

c. : Contre; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; RR : Risque relatif; VEMS : Volume expiratoire maximal en une seconde.

a Le volume de la seringue du placebo (1,14 ml) est apparié à celui de la dose de 200 mg de dupilumab.

b Le volume de la seringue du placebo (2 ml) est apparié à celui de la dose de 300 mg de dupilumab.

c Fréquence annualisée d'exacerbation. Une exacerbation cliniquement significative est définie par une aggravation de l'asthme nécessitant le recours aux corticostéroïdes systémiques pendant au moins trois jours ou nécessitant une hospitalisation ou une consultation à l'urgence en raison d'un asthme nécessitant des corticostéroïdes systémiques.

d Exprimé selon la variation des moindres carrés par rapport aux valeurs initiales.

e Analyses de sous-groupes préspécifiées selon le taux d'éosinophiles sanguin à l'entrée.

f L'analyse statistique est exploratoire puisqu'il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité.

g L'*Asthma Control Questionnaire-5* (ACQ-5), est un questionnaire indiquant la maîtrise des symptômes de l'asthme selon 5 éléments. Le score peut varier de 0 à 6 points. Une diminution des unités indique une amélioration du contrôle de l'asthme. Un score de plus de 1,5 point correspond à un asthme mal contrôlé et une diminution de 0,5 point ou plus est jugée cliniquement significative.

h L'*Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) est un questionnaire de 32 questions permettant d'évaluer 4 domaines de la qualité de vie. Le score varie de 1 à 7 points et celui-ci diminue en cas de détérioration de la qualité de vie. Une augmentation de 0,5 point ou plus est jugée cliniquement significative.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Le nombre total de patients inclus est satisfaisant et la répartition aléatoire est adéquate. De plus, il y a eu stratification pour des variables pertinentes.
- Seulement 5,6 % des patients (n = 107) inclus étaient des adolescents, ce qui limite l'extrapolation des résultats à cette population.
- À l'inclusion, les patients étaient en moyenne âgés de 48 ans, avaient présenté deux exacerbations de l'asthme durant l'année précédente et avaient un score de 2,76 points au questionnaire de contrôle de l'asthme (*Asthma Control Questionnaire-5;* ACQ-5). De plus, le taux d'éosinophiles

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

sanguin moyen était de 360 cellules/mm^3 et la majorité des patients avaient un taux d'éosinophiles sanguin d'au moins 150 cellules/mm^3.

- En moyenne, la dose journalière de CSI à l'inclusion équivalait à [redacted] µg de propionate de fluticasone et 51,5 % des patients prenaient une forte dose de CSI.
- La population étudiée représente celle atteinte d'asthme grave au Québec.
- Le taux annualisé d'exacerbations graves cliniquement significatives en tant que coparamètre d'évaluation principal est d'intérêt puisqu'il représente un objectif de traitement en clinique. La définition utilisée pour considérer une exacerbation est adéquate. Quant à la variation absolue du VEMS, ce paramètre n'est pas considéré comme un paramètre d'évaluation d'intérêt pour l'évaluation de traitements biologiques pour l'asthme grave. En effet, l'amélioration du VEMS est habituellement marginale, surtout dans la population atteinte d'asthme grave. Il s'agit toutefois d'un objectif d'étude habituel pour définir l'efficacité du traitement.
- Les paramètres d'évaluation secondaires sont jugés pertinents, d'autant plus que le taux d'éosinophiles est considéré comme étant un bon prédicteur de succès aux traitements biologiques actuels (Doroudchi 2020). De plus, la mesure de la FeNO, en tant que paramètre secondaire exploratoire, est jugée d'intérêt par les cliniciens en tant que biomarqueur d'inflammation utile pour prédire la réponse au dupilumab. Des études suggèrent que l'inhibition de l'IL-13 conduit à une réduction de la mesure de FeNO, alors que l'inhibition de l'IL-5 ne provoque pas de réduction de ce biomarqueur d'inflammation (Arron 2013).
- Le choix du placebo comme comparateur est jugé acceptable. Une comparaison directe avec un autre agent biologique indiqué pour le traitement de l'asthme grave aurait toutefois permis de mieux positionner le dupilumab dans l'arsenal thérapeutique de l'asthme grave.
- Environ 11,9 % des patients ont abandonné l'étude, ce qui est relativement faible.

Les résultats démontrent que le dupilumab, aux doses de 200 mg ou 300 mg, réduit le taux annuel d'exacerbations par rapport à leur placebo respectif sur l'ensemble de la population. Cette réduction est considérée comme cliniquement significative, mais d'ampleur modeste. L'augmentation du VEMS par rapport au placebo à 12 semaines est statistiquement et cliniquement significative.

Selon l'énoncé de la Société canadienne de thoracologie, la caractérisation de l'asthme grave repose notamment sur la prise d'une forte dose de CSI, ce qui correspond à une dose supérieure à 500 µg/jour de propionate de fluticasone (FitzGerald 2017). Or, 47,7 % des patients prenaient une dose modérée dans l'étude QUEST. Une analyse de sous-groupe préspécifiée indique que l'ampleur de l'effet du dupilumab est globalement similaire chez les patients prenant une forte dose de CSI, comparativement à ceux prenant une dose modérée (Bourdin 2021). De plus, ce constat est corroboré par les résultats d'une analyse *post hoc* de l'étude QUEST (Pavord 2020). Ainsi, les résultats de l'étude QUEST sont applicables à la population qui sera traitée au Québec avec le dupilumab.

En ce qui concerne l'efficacité du dupilumab chez les adolescents, la taille de l'échantillonnage est jugée trop petite pour en tirer des conclusions. Toutefois, Santé Canada a extrapolé les résultats d'efficacité et d'innocuité des adultes atteints d'asthme grave aux adolescents, conformément aux recommandations internationales et sur la base de la totalité des données d'efficacité évaluées dans la population de patients adolescents recrutés. Santé Canada a considéré qu'il existe des preuves suffisantes en faveur du dupilumab suggérant un profil bénéfice-risque favorable, de sorte que le dupilumab a été homologué pour les patients âgés de 12 ans ou plus. L'INESSS adhère aux conclusions des réviseurs de Santé Canada.

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

Par ailleurs, des analyses de sous-groupes préspécifiées ont été réalisées selon certaines caractéristiques de base des patients, dont le taux d'éosinophiles sanguin de départ et la mesure de la FeNO. Les résultats indiquent que le dupilumab est plus efficace que le placebo quant à la réduction des exacerbations chez les patients ayant un taux d'éosinophiles sanguin plus élevé au départ, comparativement à ceux ayant un taux plus faible. En effet, le dupilumab 300 mg a eu un effet de plus grande ampleur chez les patients ayant un taux d'éosinophiles sanguin de 300 cellules/mm^3 ou plus (67 %) que dans la population totale, tandis que chez les patients avec une valeur d'éosinophiles inférieure à 300 cellules/mm^3, l'emploi du dupilumab n'a pas eu d'effet significatif sur le taux annuel d'exacerbations, comparativement au placebo. Similairement, un effet de plus grande ampleur est constaté chez les patients ayant un taux d'éosinophiles sanguin de 150 cellules/mm^3 ou plus ([redacted] %) que dans la population totale. Il importe de noter que des résultats similaires ont été obtenus pour ce qui est de la dose de 200 mg, bien qu'ils soient exploratoires. Pour ce qui est des analyses de sous-groupes selon la mesure de la FeNO, les résultats suggèrent que le dupilumab est plus efficace que le placebo quant à la réduction des exacerbations chez les patients ayant une mesure de la FeNO plus élevée au départ, comparativement à ceux ayant une mesure plus faible. En effet, le dupilumab 300 mg a un effet de plus grande ampleur que dans la population totale chez les patients ayant une mesure de 25 parties par milliard (*part per billion;* ppb) ou plus. Chez les patients ayant une mesure de la FeNO inférieure à 25 ppb, l'emploi du dupilumab n'a pas eu d'effet significatif sur le taux d'exacerbations, comparativement au placebo. Des résultats similaires ont été obtenus avec la dose de 200 mg.

Finalement, les résultats exploratoires aux questionnaires de contrôle de l'asthme (ACQ-5) et de la qualité de vie (*Asthma Quality of Life Questionnaire*; AQLQ) sont statistiquement significatifs par rapport au placebo. Cependant, ils ne sont pas cliniquement significatifs, puisque dans ces deux cas, la différence minimale d'importance clinique de 0,5 unité (Juniper 1994, O'Byrne 2010) n'est pas atteinte entre les groupes. Toutefois selon une revue de la littérature (Bateman 2015), dépasser ce seuil est difficilement réalisable lorsque des traitements sont ajoutés à des médicaments efficaces, tels que des CSI ou des combinaisons CSI/BALA. Les patients des groupes placebo montrent également une bonne réponse sur certains paramètres, en raison probablement d'une meilleure observance liée à leur inclusion à l'étude.

L'étude VENTURE est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 24 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du dupilumab à celles d'un placebo chez 210 sujets âgés de 12 ans ou plus atteints d'asthme grave non contrôlé depuis au moins 12 mois selon les critères du GINA 2014 et nécessitant une corticothérapie systémique depuis au moins 6 mois. Pour y être admissibles, les patients devaient recevoir une dose quotidienne ajustée de prednisone (ou son équivalent) de 5 à 35 mg. Ils devaient également prendre quotidiennement une dose élevée de CSI, correspondant à plus de 500 µg de propionate de fluticasone, en combinaison avec un ou deux agents de contrôle additionnels tels un BALA ou un antagoniste des récepteurs des leucotriènes depuis au moins trois mois. L'inclusion des patients dans cette étude n'a pas été réalisée selon des biomarqueurs de l'inflammation T2, tels que le taux d'éosinophiles sanguin ou la mesure de la FeNO. Par ailleurs, les patients ont notamment été stratifiés selon la dose quotidienne ajustée du CSO (≤ 10 mg ou > 10 mg).
Après une phase de préinclusion de 3 à 10 semaines, pendant laquelle la dose de CSO a été ajustée à la dose minimale efficace, les patients ont été répartis pour recevoir par voie sous-cutanée du dupilumab

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

(600 mg à la semaine 0, puis 300 mg toutes les deux semaines) ou un placebo toutes les deux semaines. L'étude comprenait ensuite :

- une phase d'induction de 4 semaines durant laquelle les patients continuaient de recevoir la dose de CSO établie;
- une phase de réduction de dose de 16 semaines, au cours de laquelle la dose de CSO était réduite à intervalle régulier jusqu'à la dose minimale efficace ou jusqu'à l'arrêt du CSO
- une phase d'entretien de 4 semaines pendant laquelle la dose réduite de CSO continuait à être administrée, si applicable.

Une analyse statistique hiérarchique a été réalisée. Le paramètre d'évaluation principal est le pourcentage de réduction, par rapport au départ, de la dose quotidienne de CSO qui permet de conserver la maîtrise de l'asthme à la semaine 24. Une exacerbation cliniquement significative est définie par une aggravation de l'asthme nécessitant au minimum de doubler la dose de corticostéroïdes systémiques pendant au moins trois jours ou nécessitant une hospitalisation ou une consultation à l'urgence. Les principaux résultats, sur la population en intention de traiter modifiée, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude VENTURE (Rabe 2018)

Paramètre d'évaluation	**Dupilumab 300 mg (n = 103)**	**Placebo (n = 107)**	**RC, RR ou différence (IC95 %) Valeur p**
Réduction de CSO[a] à 24 semaines	-70 %	-42 %	-28,2 % (-40,7 à -15,8 %) p < 0,001
Réduction quotidienne de 50 % ou plus de CSO[b] à 24 semaines	80 %	50 %	3,98 (2,06 à 7,67)[c] p < 0,001
Réduction quotidienne de CSO de moins de 5 mg[b] à 24 semaines	69 %	33 %	4,48 (2,39 à 8,39)[c] p < 0,001
Réduction quotidienne de CSO de 100 %[b,d] à 24 semaines	48 %	25 %	2,74 (1,47 à 5,10)[c] p = 0,002
Taux annualisé d'exacerbations[e,f]	0,65	1,60	0,41 (0,26 à 0,63)[g]
Score ACQ-5[a,f,h] à 24 semaines	[redacted]	[redacted]	-0,47 (-0,76 à -0,18)

CSO : Corticostéroïde oral; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; RC : Rapport de cotes; RR : Risque relatif.

a Selon la moyenne des moindres carrés et exprimé en proportion de patients.
b Exprimé en proportion de patient.
c Rapport de cotes.
d Chez les patients qui prenaient initialement une dose ≤ 30 mg/jour de prednisone ou son équivalent.
e Une exacerbation cliniquement significative est définie par une aggravation de l'asthme nécessitant au minimum de doubler la dose de corticostéroïdes systémiques pendant au moins trois jours ou nécessitant une hospitalisation ou une consultation à l'urgence.
f L'analyse statistique est exploratoire puisqu'il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité.
g Risque relatif.
h L'*Asthma Control Questionnaire-5* (ACQ-5) est un questionnaire indicatif de la maîtrise des symptômes de l'asthme selon cinq éléments. Le score peut varier de 0 à 6 points. Une diminution des unités indique une amélioration du contrôle de l'asthme. Un score de 1,5 point ou plus correspond à un asthme mal contrôlé et une diminution de 0,5 point ou plus est jugée cliniquement significative.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Le nombre total de patients inclus est satisfaisant, la répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté. Il est à noter que les patients qui prenaient une dose quotidienne supérieure à 30 mg de prednisone n'étaient 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).

admissibles à un arrêt complet du CSO. Toutefois, cela ne touche qu'un seul patient dans le groupe placebo.

- La durée de l'étude est courte, mais elle est similaire à celle des études sur l'asthme avec les anti-IL-5.
- Seulement 1,4 % des patients (n = 3) inclus sont des adolescents, ce qui limite l'extrapolation des résultats à cette population.
- Les caractéristiques de base des patients sont comparables entre les groupes. À l'inclusion, les patients étaient en moyenne âgés de 51 ans, avaient présenté deux exacerbations de l'asthme durant l'année précédente, avaient un score de 2,5 points à l'ACQ-5 et environ le tiers avaient des polypes nasaux. De plus, le taux d'éosinophiles sanguin moyen initial était de 347 cellules/mm^3 et une majorité de patients avaient un taux d'éosinophiles sanguin d'au moins 150 cellules/mm^3.
- La dose moyenne de CSI était de [redacted] µg de propionate de fluticasone et la dose ajustée de CSO (prednisone) de 11,26 mg/jour. On note qu'en moyenne, un peu plus de deux tiers des patients avaient une dose ajustée de CSO de 10 mg/jour ou moins.
- La population étudiée représente celle atteinte d'asthme grave nécessitant une corticothérapie orale au Québec.
- Le paramètre d'évaluation principal ainsi que les paramètres secondaires sont jugés cliniquement pertinents pour évaluer l'efficacité du médicament à réduire la dose de CSO.
- Le choix du placebo comme comparateur est jugé acceptable. Une comparaison directe avec un autre agent biologique indiqué pour le traitement de l'asthme grave aurait toutefois permis de mieux positionner le dupilumab dans l'arsenal thérapeutique de l'asthme grave.

Les résultats démontrent qu'à 24 semaines, les patients ayant reçu du dupilumab ont eu un plus grand pourcentage de réduction de leur dose quotidienne de CSO par rapport à la valeur initiale, comparativement aux patients ayant reçu un placebo. Cette réduction est statistiquement et cliniquement significative. Une plus grande proportion de patients du groupe recevant le dupilumab ont réussi à réduire de 50 % ou plus leur dose quotidienne de CSO, à réduire leur dose quotidienne de CSO à moins de 5 mg et à cesser leur prise de CSO, comparativement au placebo. L'ampleur des réductions est cliniquement significative. Quant au taux d'exacerbations annualisées, des résultats exploratoires indiquent une amélioration statistiquement significative chez les patients ayant reçu du dupilumab, par rapport à ceux ayant reçu du placebo, et ce, malgré la diminution des CSO. On note une réduction de 59 % du taux annualisé d'exacerbation comparativement au placebo. L'ampleur de cette réduction est cliniquement significative. Finalement, les résultats exploratoires du questionnaire de contrôle de l'asthme ACQ-5 suggèrent une amélioration statistique modeste, non cliniquement significative par rapport au placebo, ce qui est attendu vu la nature des traitements de base contenant un CSI/BALA.

Par ailleurs, des analyses de sous-groupe préspécifiées ont été réalisées selon certaines caractéristiques de base des patients, tel le taux d'éosinophiles sanguin de départ (< 300 ou ≥ 300 cellules/mm^3 et < 150 ou ≥ 150 cellules/mm^3). Bien que la répartition aléatoire n'ait pas été stratifiée selon le taux d'éosinophiles sanguin, des résultats exploratoires suggèrent une absence de différence statistiquement significative entre le sous-groupe de patients ayant un taux d'éosinophiles de 300 cellules/mm^3 ou plus et chez ceux ayant un taux de moins de 300 cellules/mm^3 pour ce qui est du pourcentage de réduction de la dose quotidienne de CSO, la réduction de 50 % ou plus de la dose quotidienne de CSO, la réduction de la dose quotidienne de CSO à moins de 5 mg et l'arrêt de CSO ainsi que le taux d'exacerbation de l'asthme. Tous les tests d'interactions sont non significatifs. Le même constat pour ces mêmes paramètres 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).

observé entre le sous-groupe de patients ayant un taux d'éosinophiles de 150 cellules/mm^3 ou plus et chez ceux ayant un taux de moins de 150 cellules/mm^3

Mentionnons que les études pivots ont été effectuées avec les seringues préremplies de dupilumab, mais que le dupilumab est également offert en auto-injecteur à la teneur de 300 mg. La formulation de dupilumab contenue dans le stylo auto-injecteur est la même que celle de la seringue préremplie.

Innocuité

La proportion de patients ayant eu au moins un effet indésirable était similaire entre les groupes traités au dupilumab et les groupes placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le dupilumab sont notamment les infections des voies respiratoires supérieures et les réactions au site d'injection. On note davantage de réactions au site avec la dose de 300 mg qu'avec celle de 200 mg. Selon les experts, la dose de 200 mg peut s'avérer d'intérêt, notamment chez les patients ayant avec la dose plus élevée des effets indésirables qui pourraient compromettre la poursuite du traitement. Quelques cas d'éosinophilie ont été mentionnés, mais ceux-ci sont en majorité d'intensité légère à modérée et rares sont les patients qui ont présenté des symptômes cliniques. De plus, cet effet indésirable est souvent transitoire. Bien que plusieurs cas de conjonctivites aient été rapportés avec le dupilumab dans les essais cliniques réalisés dans le cadre du traitement de la dermatite atopique, cette inflammation oculaire est peu présente dans un contexte d'asthme grave. Finalement, peu de patients ont développé des anticorps dirigés contre le dupilumab et seulement un très faible pourcentage de ceux-ci sont neutralisants.

L'affiche de Wechsler (2020) présente les résultats d'une étude de prolongation pouvant aller jusqu'à 96 semaines, dans laquelle tous les sujets recevaient du dupilumab 300 mg toutes les 2 semaines. Cette phase de prolongation, qui inclut les patients des études QUEST et VENTURE, a notamment pour but d'évaluer l'innocuité à long terme du dupilumab chez les sujets âgés de 12 ans ou plus. Les résultats corroborent ceux observés dans les deux études pivots et il en ressort que le profil d'innocuité du dupilumab est considéré comme acceptable et globalement similaire à celui observé lors de son usage pour d'autres conditions médicales. On ne note aucun nouveau signal d'innocuité.

Comparaisons indirectes

Les deux méta-analyses en réseau non publiées ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du dupilumab, entre autres, à deux médicaments biologiques, le benralizumab et le mépolizumab. Le placebo est utilisé à titre de comparateur commun. La population à l'étude concerne les personnes âgées de 12 ans ou plus atteintes d'asthme grave persistant et dont la maladie est mal contrôlée malgré une thérapie optimisée. L'une des deux méta-analyses évalue l'effet de ces agents biologiques chez les patients qui ne reçoivent pas de CSO, alors que la seconde cible les utilisateurs réguliers de CSO.

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

- La revue systématique de la littérature est complète et a permis de relever les études les plus pertinentes.
- Les paramètres d'évaluation choisis pour chaque méta-analyse sont appropriés.
- Le recours à des sous-groupes est utilisé pour appareiller des populations aux caractéristiques similaires. Un seuil de base pour le décompte des éosinophiles a été utilisé. Toutefois, une mesure moyenne pour ce paramètre aurait été préférable. L'usage de sous-groupes réduit passablement le

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

nombre de patients, ce qui diminue la puissance statistique et, par conséquent, ne permet pas toujours de déterminer l'effet véritable d'un traitement.

- Les populations sont très hétérogènes et leurs principales différences reposent sur des variables modificatrices de l'effet du traitement. Bien que des ajustements de base aient été faits, des variations importantes demeurent quant aux caractéristiques de base des patients, tel le taux d'éosinophiles sanguin ou le taux d'exacerbations annuel.
- Chez les patients ne prenant pas de CSO, la dose de 200 mg de dupilumab est plus efficace que celle de 300 mg sur certains paramètres lorsque comparé aux deux autres agents biologiques, ce qui diffère des résultats obtenus dans les études pivots. Cela suggère une faible fiabilité des résultats obtenus.
- Chez les patients recevant un CSO régulièrement, une seule étude était disponible pour évaluer chaque agent biologique et celles-ci étaient de taille faible ou modeste. De plus, l'appariement des patients a limité encore plus le nombre de patients disponibles à des fins de comparaisons. Par conséquent, les résultats sont difficilement généralisables à l'ensemble de la population asthmatique qui prend des CSO régulièrement.
- Une méta-régression aurait permis de tenir compte de différences additionnelles entre les comparateurs, telles certaines caractéristiques des patients ou la variation des moments de prise de mesure, mais celle-ci n'a pu être effectuée en raison de données disponibles limitées pour chaque analyse. Bien qu'une comparaison indirecte avec une analyse bayésienne ait été réalisée à titre d'analyse de sensibilité pour chaque méta-analyse, les résultats ne sont pas présentés.
- Les données d'innocuité n'ont pas fait l'objet d'une comparaison. Il est probable que la puissance statistique ait été insuffisante pour réaliser ces comparaisons.

Compte tenu des nombreuses limites et de l'incertitude qu'elles génèrent, les résultats de ces méta-analyses ne peuvent être retenus.

Quant à la méta-analyse de Bateman, elle n'a pas été retenue, car elle n'apporte pas d'éléments nouveaux par rapport à l'une des deux méta-analyses non publiées, en plus de présenter également de nombreuses limites méthodologiques.

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

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

- L'asthme grave est une maladie hétérogène caractérisée par des exacerbations. Les patients présentent la plupart du temps une inflammation T2.
- L'inflammation T2 est un facteur pathophysiologique sous-jacent important de l'asthme, qui peut être mesuré avec des indicateurs cliniques tels qu'une élévation des éosinophiles sanguin ou des IgE, ou la mesure de la FeNO. L'inflammation T2 contribue à des phénotypes d'asthme se chevauchant, y compris l'asthme éosinophilique et allergique.
- Le benralizumab et le mépolizumab ciblent l'IL-5, cytokine pro-inflammatoire de la voie inflammatoire T2 impliquée dans la production des éosinophiles. Ces agents biologiques sont inscrits pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave. Le dupilumab a un mécanisme d'action

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

différent qui cible deux voies centrales de l'inflammation T2 (IL-4 et IL-13) qui apparaissent plus tôt dans la cascade inflammatoire, ce qui permet de l'utiliser chez une population plus large. Ainsi, le dupilumab pourrait être un meilleur choix de traitement chez des patients qui présentent un phénotype d'asthme mixte (asthme allergique + asthme éosinophilique non allergique) ou des comorbidités liées à l'inflammation T2, dont la dermatite atopique ou la polypose nasale.

- Bien que le taux d'éosinophiles sanguin soit largement utilisé pour prédire la réponse aux traitements biologiques tels que les anti-IL-5, la mesure de la FeNO pourrait également être utile chez les patients traités par le dupilumab, puisque la FeNO est médiée par l'IL-13. Les cliniciens mentionnent que les patients avec un asthme grave non contrôlé ne prenant pas de CSO et ayant un taux d'éosinophilies sanguin d'au moins 150 cellules/mm^3, de même que ceux ayant une mesure de la FeNO d'au moins 25 ppb, seraient de bons candidats au dupilumab, au vu des données cliniques.
- Pour l'instant, la mesure de la FeNO est limitée à quelques centres hospitaliers et n'est pas réalisé systématiquement.
- La dose de 200 mg serait utile chez les patients ayant avec la dose de 300 mg des effets indésirables qui pourraient compromettre la poursuite du traitement (par exemple, réaction au site d'injection).

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 du dupilumab est démontrée pour le traitement de l'asthme grave chez les patients âgés de 12 ans ou plus.

Motifs de la position unanime

- Le dupilumab, aux doses de 200 et 300 mg, réduit de façon cliniquement significative le taux d'exacerbations annuelles de l'asthme grave, comparativement au placebo. L'ampleur de cette réduction est modeste.
- Le dupilumab à la dose de 300 mg est cliniquement plus efficace que le placebo pour diminuer la prise de corticostéroïdes oraux dans l'asthme grave.
- Les analyses de comparaisons indirectes évaluées ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité différentielle du dupilumab par rapport à celle des autres agents biologiques indiqués en asthme.
- Le dupilumab est bien toléré. Les personnes qui présentent des effets indésirables avec la dose de 300 mg pourraient bénéficier de la dose de 200 mg.
- Bien que peu d'adolescents aient été inclus dans les études, les membres reconnaissent la valeur thérapeutique chez cette population compte tenu, notamment, de l'extrapolation des résultats d'efficacité et d'innocuité des adultes.
- Le dupilumab est un agent biologique doté d'un nouveau mécanisme d'action. Il comble un besoin de santé chez les adolescents et représente une option supplémentaire chez les adultes dont l'asthme grave n'est pas contrôlé par une thérapie optimale.

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

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie de 200 mg ou 300 mg, ou d'un stylo auto-injecteur de 300 mg, est de 938,35 $. À raison d'une première dose de 400 mg ou 600 mg, suivie de 200 mg ou 300 mg toutes les deux semaines, son coût d'acquisition dans la première année est de 25 336 $ et de 24 397 $

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 années suivantes. La première année, il est supérieur à celui du mépolizumab (25 200 $), mais inférieur à celui du benralizumab (31 015 $). Les années subséquentes, il est inférieur à celui du mépolizumab (25 200 $) et à la moyenne du coût de traitement du benralizumab (25 200 $). À tous ces coûts s'ajoutent ceux des traitements usuels de l'asthme grave.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du dupilumab en appoint aux traitements standards comparativement aux traitements standards utilisés seuls, ainsi que comparativement au mépolizumab, au reslizumab, à l'omalizumab et au benralizumab en appoint aux traitements standards pour le traitement de l'asthme grave chez les patients âgés de 12 ans et plus. Cette analyse ne peut être retenue à cause des limites méthodologiques qui sèment un doute trop important sur les résultats des comparaisons indirectes entre le dupilumab et les traitements biologiques susmentionnés. En outre, seuls le mépolizumab et le benralizumab constituent de bons comparateurs chez les adultes, étant actuellement inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement de l'asthme éosinophilique lorsque les symptômes ne sont pas maîtrisés malgré un traitement optimal ou en cas d'utilisation d'un CSO de façon continue. Toutefois, pour les adolescents, aucun de ces médicaments biologiques n'est inscrit sur les listes des médicaments.

Population adulte

Pour tenir compte des différences cliniques et économiques entre le dupilumab et le mépolizumab ou le benralizumab pour le traitement de l'asthme grave chez les adultes, l'INESSS a réalisé une analyse coût-conséquences. Elle porte sur un horizon temporel de trois ans, le calcul de coût considère les coûts d'acquisition des médicaments et un taux d'actualisation de 1,5 % a été appliqué aux coûts engendrés au-delà de la première année.

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

Analyse coût-conséquences comparant le dupilumab au benralizumab et au mépolizumab pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave chez les adultes (INESSS)

Médicament	Dupilumab	Benralizumab	Mépolizumab
Données cliniques			
Efficacité	Il n'est pas possible de statuer sur l'efficacité différentielle (taux d'exacerbation, variation des doses de CSO, qualité de vie) du dupilumab comparativement aux anti-IL-5, ces derniers ayant une efficacité jugée comparable (INESSS 2018).		
Profil d'innocuité	Les experts considèrent que le dupilumab provoque un peu plus de réactions au site d'injection et entraîne certains cas d'éosinophilie transitoire, comparativement aux anti-IL-5, lesquels sont sans impact clinique. Les anti-IL-5 ont une innocuité jugée comparable entre eux (INESSS 2018).		
Autres données			
Suivi clinique	Tous les 3 mois, à la suite d'une formule sanguine et d'une radiographie pulmonaire au 1er mois[a]	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois
Modalité d'administration	Sous-cutanée	Sous-cutanée	Sous-cutanée
Fréquence du traitement d'entretien au-delà de la dose de charge	Toutes les 2 semaines	Toutes les 8 semaines	Toutes les 4 semaines
Formes pharmaceutiques	Auto-injecteur et seringue préremplis	Auto-injecteur et seringue préremplis	Poudre lyophilisée Auto-injecteur et seringue préremplis
Données économiques			
Coûts de traitement[b,c]	76 758 $	81 273 $	76 340 $

Anti-IL : Inhibiteur de l'interleukine; CSO : Corticostéroïdes oraux.

a Réalisée dans la pratique clinique selon les experts consultés.

b Les estimations incluent, sur un horizon temporel de trois ans, les coûts d'acquisition en médicament, des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Un taux d'actualisation de 1,5 % est appliqué aux coûts engendrés au-delà de la première année.

c Selon les statistiques de facturation de la RAMQ, dans la période allant du 1er janvier 2020 au 31 décembre 2020, le marché total est détenu à environ 30 % par le benralizumab et à 70 % par le mépolizumab.

Il ressort de cette analyse qu'en l'absence de données comparatives robustes entre le dupilumab, le benralizumab et le mépolizumab, l'INESSS n'est pas en mesure de conclure sur leur efficacité différentielle. En ce qui concerne le profil d'innocuité, selon les experts, il serait défavorable au dupilumab à cause des possibles réactions au site d'injection et de l'éosinophilie transitoire, laquelle est toutefois sans impact clinique. En outre, une formule sanguine ainsi qu'une radiographie pulmonaire sont réalisées dans la pratique le premier mois avec le dupilumab, en plus du suivi clinique de ces patients qui se fait tous les trois mois. De plus, il est désavantagé en ce qui concerne la fréquence d'administration pour le traitement de maintien, soit toutes les deux semaines comparativement à toutes les quatre et huit semaines, respectivement, pour le mépolizumab et le benralizumab. Pour ce qui est du coût de traitement sur trois ans par le dupilumab, il est inférieur de 4 515 $ par rapport au benralizumab, mais supérieur de 418 $ comparativement au mépolizumab. Il convient de préciser que le coût de traitement par 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).

dupilumab serait moins élevé que le pondéré de ses comparateurs en assumant tout au moins un statu quo des parts de marché du traitement le plus coûteux (benralizumab) pour les prochaines années.

Population adolescente

Pour ce qui est de la population adolescente, malgré le fait qu'il existe des données qui suggèrent un bénéfice-risque favorable, l'ampleur de ce bénéfice reste toutefois incertaine. En effet, elle représente une faible proportion des patients inclus dans les études cliniques (QUEST : 5,6 %; VENTURE : 1,4 %), ce qui peut notamment être expliqué par le fait que, à l'adolescence, l'asthme allergique est davantage fréquent que l'asthme éosinophilique. Compte tenu de ces incertitudes, il n'est pas possible d'évaluer adéquatement l'efficience chez cette population.

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

L'asthme grave entraîne un fardeau pour la personne qui en est atteinte et pour son entourage. Les consultations médicales rapprochées et imprévues peuvent interférer avec les activités académiques, professionnelles et familiales. En raison des symptômes de l'asthme non contrôlé, plusieurs patients auront de la difficulté à effectuer les activités quotidiennes. Ces limitations ont des répercussions sur la qualité de vie. Chez les patients plus jeunes, l'asthme grave peut limiter la participation aux activités sportives et peut avoir des répercussions sur le rendement scolaire en raison d'absentéisme.

Les patients atteints d'asthme grave non contrôlé peuvent avoir recours aux CSO, soit lors d'une exacerbation ou en utilisation chronique. L'exposition aux CSO, particulièrement s'ils sont prescrits sur de longues périodes, peut s'accompagner d'effets indésirables graves et de complications. Par ailleurs, la diminution ou l'arrêt de la prise de corticothérapie orale serait bénéfique à l'ensemble des composantes du système de santé.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement d'une nouvelle indication reconnue au dupilumab pour le traitement des patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'asthme grave. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Approche utilisée Adolescents (12 à 17 ans) Adultes	 Épidémiologique Épidémiologique	 Épidémiologique Données de facturation[a]
Population québécoise âgée de 12 ans ou plus	7 400 598	Adolescents : 509 653
Prévalence de l'asthme	[redacted] %	Adolescents : 8 %
Proportion de patients avec un asthme grave	[redacted] %	s. o.
Proportion de patients avec un asthme grave non contrôlé par un traitement d'entretien constitué d'un BALA et d'un CSI	s. o.	Adolescents : 3,7 %
Proportion de ces patients admissibles à un traitement biologique ou en recevant un, respectivement	[redacted] % et [redacted] %	Adolescents : 95 % et 75 %
Proportion de personnes couvertes par le régime public d'assurance médicaments	s. o.	Adolescents : 27,5 %
Nombre total de personnes admissibles (sur 3 ans) Adolescents Adultes Cumulatif	 s. o. s. o. [redacted], [redacted] et [redacted]	 298, 301 et 304 799, 1 138 et 1 477[a] 1 097, 1 439 et 1 781
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du dupilumab (sur 3 ans) Adolescents Adultes (nouveaux) Adultes (transferts) Cumulatif	 s. o. s. o. s. o. [redacted], [redacted] et [redacted] %	 25, 35 et 40 %[b] 25, 35 et 40 %[b] 15 %[c] s. o.
Provenance de ces parts de marché Benralizumab Mépolizumab Omalizumab	 [redacted] % [redacted] % [redacted] %	 50 % 50 % s. o.
Proportion des patients traités à l'omalizumab (mesure du patient d'exception) qui transféreraient vers le dupilumab Adolescents Adultes	 s. o. s. o.	 15 % 7,5 %
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Intégration des nouveaux patients dans l'analyse	En début d'année	Progressive
Taux d'abandon annuel	s. o.	10 %
Coût moyen[d] par personnes traitées par Dupilumab Omalizumab Mépolizumab Benralizumab	 [redacted] et [redacted] $[e] [redacted] $ [redacted] $ [redacted] et [redacted] $[e]	 26 637 et 25 650 $[e] s. o. 25 827 $ 31 401 et 25 513 $[e]

Anti-IL-5 : Inhibiteur de l'interleukine-5; BALA : Agoniste β2 à longue action; CSI : Corticostéroïde inhalé; s. o. : Sans objet.

a Les statistiques de facturation de la RAMQ, et ainsi les adultes admissibles au traitement, portent sur les adultes qui reçoivent un anti-IL-5 (benralizumab et mépolizumab).

b Parts de marché du dupilumab pour les nouveaux patients.

c Proportion des patients actuellement traités par un anti-IL-5 et qui transféreraient vers le dupilumab.

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

e Coût dans la première année et les années subséquentes, respectivement.

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

Selon le fabricant, suivant l'ajout d'une indication reconnue au dupilumab, le traitement de [redacted] patients entraînerait des économies de [redacted] $ sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années.

L'INESSS juge, dans l'ensemble, que la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Cela s'appuie notamment sur le fait que le fabricant base son approche épidémiologique sur des sources canadiennes adéquates et fiables, telle la Société canadienne de thoracologie. L'épidémiologie est également préconisée par l'INESSS, mais pour la population adolescente exclusivement. Par ailleurs, afin d'estimer sa taille, l'INESSS a apporté quelques modifications et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Proportion de patients avec un asthme grave non contrôlé : Le fabricant considère une population avec un asthme grave, mais ne la circonscrit pas à celle dont les symptômes ne sont pas maîtrisés malgré un traitement optimal. Afin de s'aligner avec l'indication proposée pour le paiement, l'INESSS a retenu que 3,7 % de toute la population asthmatique aurait un asthme grave mal contrôlé avec un traitement d'entretien constitué d'un BALA et d'un CSI (à dose modérée ou élevée), ce qui correspond aux étapes 4 et 5 du GINA (2020). Il émet également l'hypothèse selon laquelle cette proportion serait transposable à celle spécifique dans la population adolescente.
- Proportion de patients avec un asthme grave recevant des traitements biologiques : Selon les experts consultés, chez les adolescents, cette proportion serait plus élevée que chez les adultes. En effet, selon la pratique, l'administration d'une corticothérapie systémique aux adolescents est à éviter à cause d'effets indésirables systémiques dommageables, notamment sur leur croissance. Il est également mentionné qu'il y a une corticophobie chez les patients, mais aussi chez les médecins qui traitent cette population, par crainte, notamment, que ces patients développent une insuffisance surrénalienne.

À ces modifications permettant de circonscrire la population adolescente s'ajoute celle apportée par l'INESSS pour la population adulte, pour laquelle une approche basée sur les statistiques de facturation de la RAMQ portant sur les anti-IL-5 est plutôt retenue. À partir du nombre total de personnes admissibles, certaines hypothèses différentes de celles du fabricant ont été retenues au regard du marché et des traitements comparateurs. Il s'agit principalement des suivantes :

- Parts de marché pour les nouveaux patients et leur provenance : Pour les nouveaux patients, elles atteindraient environ 40 % avec le dupilumab d'ici la troisième année suivant l'ajout de l'indication reconnue.
  - Pour la population adulte, bien que le dupilumab soit administré plus fréquemment que ses deux comparateurs, il est attendu qu'il détiendrait davantage de parts de marché. Cela s'expliquerait principalement par son mécanisme d'action différent qui permet également de traiter des comorbidités liées à l'inflammation T2, dont la polypose nasale et la dermatite atopique.
  - Par ailleurs, bien que le fabricant estime que les parts proviendront [redacted], cette hypothèse ne peut être retenue pour les analyses de l'INESSS portant sur patients commençant un traitement biologique, considérant [redacted]. Ainsi, elles proviendraient proportionnellement du benralizumab et du mépolizumab. D'un autre côté, par la mesure du patient d'exception, certains patients reçoivent actuellement l'omalizumab. Selon les experts, une certaine proportion de ces patients transférerait vers le dupilumab, notamment en raison de son effet

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

bénéfique sur les comorbidités associées ou d'un phénotype d'asthme mixte. Cette modification augmente les coûts estimés.

  – Pour la population adolescente, considérant qu'aucun traitement biologique n'est remboursé pour cette population, il est plutôt considéré que le dupilumab s'ajouterait aux traitements standards, tels que les CSO. Cette dernière modification a sur les estimations un impact significatif transformant les économies supposées par le fabricant en coûts pour le budget de la RAMQ.

- Parts de marché pour les patients traités par un anti-IL-5 : Selon les experts consultés, environ 15 % des patients actuellement traités par les anti-IL-5 changeraient de traitement pour recevoir le dupilumab, puisque ce dernier pourrait avoir, comme mentionné précédemment, un effet bénéfique sur les comorbidités liées à l'inflammation T2. Cette modification augmente les coûts estimés.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement à Dupixent[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'asthme grave (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	10 176 087 $	13 119 805 $	17 650 367 $	40 946 259 $
Nombre de personnes	417	603	720	720[b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ[d]	1 991 548 $	2 883 740 $	3 293 933 $	8 169 221 $
RAMQ[e]	982 621 $	1 975 706 $	2 385 899 $	5 344 226 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[f]			6 864 692 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[g]			9 473 748 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations excluent les coûts engendrés pour le remboursement de l'omalizumab par la RAMQ dans le cadre de la mesure du patient d'exception.
e Les estimations prennent en compte les coûts engendrés pour le remboursement de l'omalizumab par la RAMQ dans le cadre de la mesure du patient d'exception.
f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une diminution relative des parts de marché cumulatives du dupilumab de 20 % (16, 28 et 32 %).
g Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation relative des parts de marché cumulatives du dupilumab de 20 % (24, 42 et 48 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 8 169 220 $ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au dupilumab, pour le traitement de 720 personnes. Considérant que l'omalizumab est actuellement autorisé par le biais de la mesure du patient de la RAMQ pour le traitement de certains de ces patients, lorsque les estimations déduisent les coûts engagés pour ceux-ci, l'impact budgétaire net sur trois ans est d'environ 5,3 M$.

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 dupilumab pour le traitement 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'asthme grave chez les patients âgés de 12 ans ou plus, si certaines conditions sont respectées. Cette recommandation implique l'inscription de la seringue à la teneur de 175 mg/ml (1,14 ml) de dupilumab et du stylo à la teneur de 150 mg/ml (2 ml) de dupilumab.

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

Motifs de la position unanime

- Le dupilumab réduit le taux d'exacerbations en lien avec l'asthme, mais cette réduction est jugée cliniquement modeste.
- Le dupilumab est plus efficace que le placebo pour diminuer l'utilisation des corticostéroïdes oraux.
- Le dupilumab est bien toléré et son profil d'innocuité est globalement similaire à celui observé lors de son usage pour d'autres conditions médicales.
- Le dupilumab, agent biologique à nouveau mécanisme d'action, comble un besoin de santé chez les adolescents et représente une alternative aux traitements biologiques actuellement disponibles pour les adultes atteints d'asthme grave non contrôlé par une thérapie optimale.
- Chez la population adulte, bien que son coût de traitement semble somme toute comparable aux autres agents biologiques, l'efficience du dupilumab n'a pas pu être évaluée adéquatement faute de données comparatives robustes par rapport aux anti-IL-5. Il convient par ailleurs de mentionner que le benralizumab et le mépolizumab avaient tous deux été considérés comme étant des stratégies non efficientes.
- Chez la population adolescente, malgré le fait qu'il existe des données qui suggèrent un bénéfice-risque favorable, l'ampleur de ce bénéfice reste toutefois incertaine. C'est pourquoi l'efficience du dupilumab non plus n'a pu être évaluée adéquatement.
- Des coûts additionnels d'environ 8,2 M$ pourraient être engendrés sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'ajout de cette indication au dupilumab. Lorsque les estimations déduisent les coûts engagés pour les patients recevant l'omalizumab par la mesure du patient d'exception, l'impact budgétaire net sur trois ans est d'environ 5,3 M$.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du dupilumab pour le traitement de l'asthme grave 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

- À partir des analyses, chaque réduction de 1 % du prix du dupilumab diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 273 893 $.
- Il convient de préciser que les analyses économiques du présent avis reposent sur le prix de vente garanti du dupilumab ainsi que sur celui de ses comparateurs (mépolizumab et du benralizumab) et ne tiennent pas compte d'éventuelles ententes d'inscription confidentielles.

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

Nucala[MC] (mépolizumab)

- Dans un souci de concordance, si le dupilumab est inscrit sur les listes des médicaments, il est recommandé d'également modifier l'indication reconnue pour le paiement du mépolizumab (Nucala[MC]) en asthme éosinophilique grave (INESSS 2020). Celle proposée est la suivante :

  - pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave chez les adultes présentant ou ayant présenté :

    - une concentration sanguine d'éosinophiles d'au moins 150 cellules/microlitre (0,15 x 10^9/l) au moment d'amorcer le traitement avec un agent **biologique indiqué pour le traitement de l'asthme** ~~ciblant l'interleukine-5 (IL-5)~~, ou d'au moins 300 cellules/microlitre (0,3 x 10^9/l) au cours des 12 mois précédant le traitement avec un agent **biologique indiqué pour le traitement de l'asthme** ~~ciblant l'IL-5~~;
      et
    - des symptômes qui ne sont pas maîtrisés malgré un traitement optimal. Par traitement optimal, on entend une utilisation **quotidienne** d'un corticostéroïde inhalé à une dose équivalant à 1 000 mcg **ou plus** de propionate de fluticasone, d'un agoniste β2 à longue action et l'essai d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes **ou**~~,~~ d'un antimuscarinique à longue action en inhalation ~~ou de la théophylline~~;
      et
    - au moins deux exacerbations dans la dernière année nécessitant l'usage d'un corticostéroïde systémique ou une augmentation de la dose de ce dernier chez les patients qui en reçoivent de façon continue.

    Lors de la demande initiale, ~~L~~le médecin doit fournir le nombre d'exacerbations dans la dernière année, comme défini précédemment, et le résultat à l'un des questionnaires suivants :

    - *Asthma Control Questionnaire* (ACQ);
      ou
    - *Asthma Control Test* (ACT);
      ou
    - *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ);
      ou
    - *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ).

    ~~Lors de la demande initiale, le médecin doit avoir préalablement vérifié la technique d'inhalation, l'observance au traitement pharmacologique et la mise en place de stratégies visant à réduire l'exposition aux pneumoallergènes auxquels la personne a obtenu un résultat positif lors d'un test cutané ou d'une épreuve de réactivité *in vitro*.~~

    ~~L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 8 mois.~~

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

Lors de**s** ~~la deuxième~~ demande**s subséquentes**, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement **par rapport aux valeurs de base**, soit :

- une diminution de 0,5 point ou plus au ACQ;
  ou
- une augmentation de 3 points ou plus au ACT;
  ou
- une diminution de 4 points ou plus au SGRQ;
  ou
- une augmentation de 0,5 point ou plus au AQLQ**;**~~.~~
  ou
- **une réduction d'au moins 50 % des exacerbations annuelles**.

La ~~deuxième demande sera autorisée pour une~~ durée maximale **de chaque autorisation est** de 12 mois.

~~Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve du maintien des effets bénéfiques à l'un des questionnaires précédemment mentionnés ou d'une diminution du nombre d'exacerbations annuelles, telle que définie précédemment.~~

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

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 100 mg tous les mois.

♦ pour le traitement de l'asthme grave nécessitant l'utilisation d'un corticostéroïde oral de façon continue depuis au moins 3 mois, chez les adultes qui ont une concentration sanguine d'éosinophiles d'au moins 150 cellules/microlitre (0,15 x 10^9/l) au moment d'amorcer le traitement **avec** ~~par~~ un agent ~~ciblant l'interleukine-5 (IL-5)~~ **biologique indiqué pour le traitement de l'asthme** ou d'au moins 300 cellules/microlitre (0,3 x 10^9/l) au cours des 12 mois précédant le traitement **avec** ~~par~~ un agent **biologique indiqué pour le traitement de l'asthme** ~~ciblant l'IL-5~~.

~~L'autorisation initiale est pour une~~ **La** durée maximale **de chaque autorisation est** de **12**~~8~~ mois.

Lors de**s** ~~la deuxième~~ demande**s pour la poursuite du traitement**, le médecin doit confirmer une diminution de la dose d'entretien de corticostéroïde équivalant à 10 mg ou plus de prednisone ou d'au moins 50 % par rapport à celle donnée avant le début du traitement au mépolizumab.

~~La deuxième demande sera autorisée pour une durée 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).

~~Lors des demandes subséquentes, le médecin doit confirmer le maintien de la diminution de la dose d'entretien de corticostéroïde oral.~~

~~Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une durée maximale de 12 mois.~~

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 100 mg tous les mois.

Fasenra[MC] (benralizumab)

- Dans un souci de concordance, si le dupilumab est inscrit sur les listes de médicaments, il est recommandé d'également modifier l'indication reconnue pour le paiement du benralizumab (Fasenra[MC]) en asthme éosinophilique grave (stylo : INESSS 2021; seringue : INESSS 2019). Celle proposée est la suivante :

  - pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave chez les adultes :

    - qui ont une concentration sanguine d'éosinophiles d'au moins 300 cellules/microlitre (0,30 x 10^9/l) au moment d'amorcer un traitement par le benralizumab, ou qui avaient cette concentration avant d'avoir amorcé un traitement **biologique indiqué pour le traitement de l'asthme grave** ~~par autre médicament ciblant l'interleukine-5 (IL-5);~~
      et
    - dont les symptômes ne sont pas maîtrisés malgré un traitement optimal. Par traitement optimal, on entend une utilisation **quotidienne** d'un corticostéroïde inhalé à une dose équivalant à 1 000 mcg **ou plus** de propionate de fluticasone, d'un agoniste β2 à longue action et l'essai d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes **ou**~~,~~ d'un antimuscarinique à longue action en inhalation~~ou de la théophylline~~;
      et
    - ayant présenté au moins deux exacerbations dans la dernière année, nécessitant l'usage d'un corticostéroïde systémique ou une augmentation de la dose de ce dernier chez les patients qui en reçoivent de façon continue.

    Lors de la demande initiale, ~~L~~le médecin doit fournir le nombre d'exacerbations dans la dernière année, comme défini précédemment, et le résultat à l'un des questionnaires suivants :

    - *Asthma Control Questionnaire* (ACQ);
      ou
    - *Asthma Control Test* (ACT);
      ou
    - *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ);
      ou
    - *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ).

    ~~Lors de la demande initiale, le médecin doit avoir préalablement vérifié la technique d'inhalation, l'observance au traitement pharmacologique et la mise en place de stratégies~~

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

~~visant à réduire l'exposition aux pneumoallergènes auxquels la personne a obtenu un résultat positif lors d'un test cutané ou d'une épreuve de réactivité *in vitro*.~~

~~L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 8 mois.~~

Lors de**s** ~~la deuxième~~ demande**s subséquentes**, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement **par rapport aux valeurs de base**, soit :

- une diminution de 0,5 point ou plus au ACQ;
  ou
- une augmentation de 3 points ou plus au ACT;
  ou
- une diminution de 4 points ou plus au SGRQ;
  ou
- une augmentation de 0,5 point ou plus au AQLQ;.
  ou
- **une réduction d'au moins 50 % des exacerbations annuelles.**

La ~~deuxième demande sera autorisée pour une~~ durée maximale **de chaque autorisation est** de 12 mois.

~~Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve du maintien des effets bénéfiques à l'un des questionnaires précédemment mentionnés, ou d'une diminution du nombre d'exacerbations annuelles, telle que définie précédemment.~~

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

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 30 mg toutes les 4 semaines pour les trois premières doses, suivie de 30 mg toutes les 8 semaines par la suite.

♦ pour le traitement de l'asthme grave nécessitant l'utilisation d'un corticostéroïde oral de façon continue depuis au moins 3 mois, chez les adultes qui ont une concentration sanguine d'éosinophiles d'au moins 150 cellules/microlitre (0,15 x 10^9/l) au moment d'amorcer le traitement par le benralizumab, ou qui avaient cette concentration avant d'avoir amorcé **un**~~le~~ traitement **biologique indiqué pour le traitement de l'asthme grave.**~~avec un autre médicament ciblant l'interleukine-5 (IL-5)~~.

~~L'autorisation initiale est pour une~~ **La** durée maximale **de chaque autorisation est** de **12**~~8~~ mois.

Lors de**s** ~~la deuxième~~ demande**s pour la poursuite du traitement**, le médecin doit confirmer une diminution de la dose d'entretien de corticostéroïde équivalant à 10 mg ou plus 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).

prednisone ou d'au moins 50 % par rapport à celle donnée avant le début du traitement au benralizumab.

~~La deuxième demande sera autorisée pour une durée maximale de 12 mois.~~

~~Lors des demandes subséquentes, le médecin doit confirmer le maintien de la diminution de la dose d'entretien de corticostéroïde oral.~~

~~Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une durée maximale de 12 mois.~~

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 30 mg toutes les 4 semaines pour les trois premières doses, suivie de 30 mg toutes les 8 semaines par la suite.

Considérant que ces modifications apportées à l'indication reconnue du benralizumab et du mépolizumab sont notamment effectuées pour mieux se coller à la pratique clinique actuelle, il n'est pas attendu que celles-ci changent significativement la prise en charge de ces patients. De fait, elles ne devraient pas avoir d'impact significatif sur les conclusions économiques et pharmacoéconomiques émises antérieurement.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Arron JR, Choy DF, Scheerens H et coll.** Noninvasive biomarkers that predict treatment benefit from biologic therapies in asthma. Ann Am Thorac Soc. 2013 Dec;10 Suppl:S206-13.
- **Bateman ED, Khan AH, Xu Y, et coll.** Pairwise indirect treatment comparison of dupilumab versus other biologics in patients with uncontrolled persistent asthma. Respiratory medicine [En ligne. Page publiée le 29 avril 2020]: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0954611120301311.
- **Bourdin A, Papi AA, Corren J, et coll.** Dupilumab is effective in type 2-high asthma patients receiving high-dose inhaled corticosteroids at baseline. Allergy 2021;76(1):269-80.
- **Castro M, Corren J, Pavord I, et coll.** Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. N Engl J Med 2018; 378:2486-96.
- **Doroudchi A, Pathria M, Modena BD.** Asthma biologics: Comparing trial designs, patient cohorts and study results. Ann Allergy Asthma Immunol 2020;124(1):44-56.
- **FitzGerald JM, Lemiere C, Lougheed MD, et coll.** Recognition and management of severe asthma: A Canadian Thoracic Society position statement. Can J Resp Crit Care Sleep Med 2017; 1:199-21.
- **Global Initiative for Asthma (GINA).** Global strategy for asthma management and prevention. 2020. Disponible au : https://ginasthma.org/
- **Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, et coll.** Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. J Clin Epidemiol 1994;47(1):81-7.
- **O'Byrne PM, Reddel HK, Eriksson G, et coll.** Measuring asthma control: a comparison of three classification systems. Eur Respir J. 2010 Aug;36(2):269-76.
- **Pavord ID, Siddiqui S, Papi A, et coll.** Dupilumab efficacy in patients stratified by baseline treatment intensity and lung function. J Asthma Allergy 2020;16(13):701-1.
- **Rabe K, Nair P, Brusselle G, et coll.** Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. N Engl J Med 2018; 378:2475-85.

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

- **Wechsler M, Ford L, Maspero J, et coll.** Dupilumab long-term safety and efficacy in patients with asthma: LIBERTY ASTHMA TRAVERSE. Presented at the 30th International Congress of the European Respiratory Society (ERS); Virtual Congress; September 7–9, 2020.

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

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

ENTYVIO[MC]

Maladie de Crohn

Avis transmis au ministre en mai 2021

Marque de commerce : Entyvio
Dénomination commune : Vedolizumab
Fabricant : Takeda
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue, stylo)
Teneur : 108 mg/0,68 ml

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire la solution injectable sous-cutanée (S.C.) d'Entyvio[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie de Crohn modérée ou grave, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indications reconnues pour le paiement

- pour le traitement des adultes atteints de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave.

  Les autorisations de vedolizumab en solution injectable pour administration sous-cutanée sont données pour les patients qui ont reçu au préalable au moins deux doses de vedolizumab sous forme de poudre pour perfusion intraveineuse comme traitement d'induction, selon l'une des indications donnant droit au remboursement du vedolizumab sous forme intraveineuse pour la maladie de Crohn.

  L'autorisation initiale est donnée pour une période de 6 mois.

  Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique. La demande sera autorisée à raison de 108 mg toutes les deux semaines pour une durée 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

Le vedolizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie spécifiquement à l'intégrine α4β7 présente sur les lymphocytes, laquelle médie la migration des lymphocytes vers l'intestin. Cet agent biologique a donc un effet anti-inflammatoire sélectif sur l'intestin. Il est indiqué notamment « pour le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Crohn active modérée à grave qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux immunomodulateurs ou à un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα), ou qui ont présenté une réponse inadéquate, une intolérance ou une dépendance aux corticostéroïdes ». Actuellement, le vedolizumab sous forme de poudre pour perfusion intraveineuse (I.V.) ainsi que deux autres agents biologiques, l'adalimumab (Amgevita MC, Hulio MC, Hyrimoz MC et Idacio MC) et l'infliximab (Avsola MC, Inflectra MC, Renflexis MC), sont inscrits sur les listes des médicaments à la section des médicaments d'exception pour le traitement de la maladie de Crohn. Le vedolizumab est aussi indiqué dans le traitement de la colite ulcéreuse. Sa forme pour injection S.C. a également reçu l'approbation de Santé Canada pour cette indication et l'INESSS a recommandé son inscription sur les listes des médicaments pour la phase de maintien du traitement de la colite ulcéreuse. La décision du ministre est en sursis (INESSS 2020). Il s'agit de la première demande d'évaluation par l'INESSS pour Entyvio MC sous forme de solution injectable S.C. pour le traitement de la maladie de Crohn.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Mise en contexte

Historique des recommandations pour le vedolizumab I.V. en maladie de Crohn

À sa première évaluation en octobre 2016, la valeur thérapeutique du vedolizumab n'a pas été reconnue pour le traitement de la maladie de Crohn active modérée à grave (INESSS 2016). Cette recommandation était principalement basée sur les études GEMINI II (Sandborn 2013) et GEMINI III (Sands 2014), des essais de phase III multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu, contrôlés par placebo. Les résultats étaient divergents entre les deux études pour la phase d'induction. Dans l'essai GEMINI II, le vedolizumab était supérieur au placebo pour la rémission clinique à six semaines dans la population totale de patients, incluant des patients naïfs et des patients ayant déjà reçu au moins un anti-TNFα. Cependant, l'ampleur était modeste et il ne s'était pas démarqué du placebo pour induire une réponse clinique. Pour ce qui est de l'étude GEMINI III, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le vedolizumab et le placebo quant à la rémission clinique à six semaines chez les patients ayant déjà reçu au moins un anti-TNFα. Des résultats exploratoires obtenus à la semaine 10 tendaient toutefois à montrer que le vedolizumab induirait une rémission clinique d'ampleur plus importante que celle observée à 6 semaines. Ainsi, une grande incertitude demeurait quant à l'efficacité réelle du vedolizumab à induire une réponse clinique et une rémission clinique. Concernant les résultats de la phase de maintien dans l'étude GEMINI II, ils sont en faveur du vedolizumab quant à la rémission clinique, la réponse clinique ainsi que la rémission sans corticostéroïde à 52 semaines. Cependant, en raison du pourcentage élevé d'abandons, une incertitude demeurait quant à la portée de ces résultats. En ce qui concerne l'innocuité, il y a peu de différence concernant l'incidence des effets indésirables chez les patients recevant le vedolizumab et ceux recevant le placebo.

À la suite de sa réévaluation basée en partie sur des données de vie réelle, la valeur thérapeutique du vedolizumab sous forme de poudre pour perfusion I.V. a été reconnue pour le traitement de la maladie

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

de Crohn active modérée à grave; tout d'abord, chez des patients qui ont déjà fait l'essai d'au moins un anti-TNFα (INESSS 2017), puis également chez les patients naïfs aux anti-TNFα (INESSS 2019).

Historique des recommandations pour le vedolizumab (I.V. et S.C.) en colite ulcéreuse
La valeur thérapeutique du vedolizumab sous forme de poudre pour perfusion I.V. a déjà été reconnue par l'INESSS pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave (INESSS 2015). En effet, les résultats de l'étude GEMINI I (Feagan 2013) ont démontré que le vedolizumab I.V. était plus efficace que le placebo pour induire et maintenir une réponse clinique, une rémission clinique et une guérison de la muqueuse ainsi que pour permettre la diminution ou l'arrêt des glucocorticoïdes oraux. De plus, le profil d'innocuité était acceptable.

Récemment, la valeur thérapeutique du vedolizumab sous forme de solution pour injection S.C. a aussi été reconnue dans le traitement de maintien de la colite ulcéreuse après un traitement d'induction par la forme I.V. du vedolizumab (INESSS 2020). En effet, les résultats de l'étude VISIBLE 1 (Sandborn 2020) ont démontré que le vedolizumab S.C. était plus efficace qu'un placebo pour atteindre une rémission clinique, ainsi que pour maintenir une réponse clinique durable et une guérison de la muqueuse à 52 semaines, après un traitement d'induction au vedolizumab I.V. De plus, bien que l'étude n'ait pas été conçue pour tester une non-infériorité entre les formulations I.V. et S.C., elle montre que l'efficacité et l'innocuité du vedolizumab S.C. semblent comparables à celles du vedolizumab pour perfusion I.V. Finalement, des données pharmacocinétiques obtenues chez des patients atteints de colite ulcéreuse appuyaient la bioéquivalence de la dose recommandée pour la forme S.C (108 mg toutes les deux semaines) avec celle de la forme I.V. (300 mg toutes les huit semaines) dans le traitement de la phase de maintien.

Analyse des données
Parmi les données analysées, l'étude VISIBLE 2 (manuscrit non publié) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une méta-analyse en réseau non publiée comparant l'efficacité et l'innocuité du vedolizumab pour injection S.C. au vedolizumab pour injection I.V. a également été considérée. Les données non publiées soumises par le fabricant et portant sur l'analyse intermédiaire de la phase de prolongation de l'étude VISIBLE 2 n'ont pas été retenues pour l'évaluation, notamment en raison de leur nature préliminaire.

L'étude VISIBLE 2 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, contrôlé par placebo et à double insu. Il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du vedolizumab S.C. à celles d'un placebo pour le traitement de maintien des patients atteints de maladie de Crohn active modérée à grave depuis au moins trois mois. Pour être inclus, les patients devaient présenter un score au *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) de 220 à 450 points et devaient également avoir présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à au moins un traitement antérieur de corticostéroïdes oraux, d'agents immunosuppresseurs ou d'anti-TNFα.

Lors de la période d'induction, 644 patients ont reçu à devis ouvert 300 mg de vedolizumab I.V. aux semaines 0 et 2. Les patients qui ont présenté une réponse clinique à la semaine 6 (n = 409) ont ensuite été répartis aléatoirement selon un ratio 2:1 pour recevoir à double insu 108 mg de vedolizumab S.C. toutes les 2 semaines ou le placebo. La réponse clinique permettant l'accès à la phase de maintien est définie par une diminution du score CDAI d'au moins 70 points par rapport au score initial. Il y a eu une

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

stratification selon l'usage concomitant de corticostéroïdes oraux, la rémission clinique à la semaine 6, et l'emploi concomitant d'agents immunosuppresseurs ou un usage antérieur des anti-TNFα.

Le paramètre d'évaluation principal est la rémission clinique à la semaine 52, définie par un score CDAI inférieur ou égal à 150 points. Une analyse statistique selon une séquence hiérarchisée est réalisée pour tous les paramètres d'évaluation secondaires. Les principaux résultats d'efficacité obtenus après 52 semaines, selon une analyse sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude VISIBLE 2 (monographie de produit)

Paramètre d'évaluation[a]	**Vedolizumab S.C.**[b] **(n = 275)**	**Placebo**[b] **(n = 134)**	**Valeur p**	**Différence (IC95 %)**
Rémission clinique[c]	48 %	34,3 %	0,008	13,7 % (3,8 % à 23,7 %)
Réponse clinique durable[d]	52 %	44,8 %	0,167	7,3 % (-3,0 % à 17,5 %)
Rémission sans corticostéroïdes[e]	45,3 % ([redacted])	18,2 % ([redacted])	0,002[f]	27,1 % (11,9 % à 42,3 %)
Rémission clinique[c] chez les patients naïfs aux anti-TNFα	48,6 % ([redacted])	42,9 % ([redacted])	0,591[f]	4,3 % (-11,6 % à 20,3 %)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; I.V. : Intraveineuse; S.C. : Sous-cutanée; anti-TNFα : Inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (*Tumor Necrosis Factor α*).

a Résultats à la semaine 52 exprimés en pourcentage de patients.

b Tous les patients ont préalablement reçu 300 mg de vedolizumab administré par voie I.V. aux semaines 0 et 2 comme traitement d'induction. Seuls les patients ayant obtenu une réponse clinique à la semaine 6 sont répartis aléatoirement pour recevoir un traitement de maintien (vedolizumab S.C. ou placebo).

c Définie par un score CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*) inférieur ou égal à 150 points.

d Définie comme une diminution d'au moins 100 points du score CDAI.

e Définie par une rémission sans prise de corticostéroïdes à la semaine 52 (celle-ci est évaluée chez des patients qui utilisaient initialement des corticostéroïdes et qui, après les avoir arrêtés, étaient en rémission).

f Cette analyse statistique est exploratoire, en raison de la séquence hiérarchisée.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude VISIBLE 2 sont les suivants :

- Il s'agit d'une étude de bonne qualité méthodologique; la répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté dans la phase de maintien.
- Les caractéristiques de base des patients sont globalement comparables entre les groupes. À l'inclusion, 22 % des patients recevaient des corticostéroïdes et plus de la moitié des patients avaient déjà utilisé un anti-TNFα ou présenté un échec antérieur à un anti-TNFα. Cependant, la proportion de patients naïfs aux anti-TNFα était plus faible dans le groupe de patients recevant du vedolizumab (38,9 %) que dans celui recevant le placebo (47 %).
- Le choix d'un placebo comme comparateur est acceptable d'un point de vue méthodologique. Cette approche est toutefois discutable d'un point de vue éthique, puisque [redacted] des patients inclus est atteinte de maladie de Crohn grave. Par ailleurs, une analyse de non-infériorité entre le vedolizumab S.C. et le vedolizumab I.V. aurait été souhaitable. L'absence d'un groupe de référence avec du vedolizumab I.V., comme réalisé dans l'essai VISIBLE 1 pour l'évaluation du vedolizumab S.C. chez des patients atteints de colite ulcéreuse, est déplorée. Celui-ci aurait permis de faire une comparaison entre le vedolizumab S.C. et le vedolizumab I.V.

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

- La durée de la phase d'induction de six semaines avec le vedolizumab I.V. est considérée comme étant courte, car il est possible que la réponse clinique prenne plus de six semaines à se manifester chez certains patients. Une durée d'induction de huit semaines ou plus aurait été plus adéquate.
- Les paramètres d'évaluation de l'efficacité sont d'intérêt, puisque ce sont ceux qui sont couramment utilisés dans les études portant sur la maladie de Crohn modérée à grave.
- En phase de maintien, le taux d'abandon est élevé dans les deux groupes de patients, majoritairement en raison d'un manque d'efficacité. Des analyses de sensibilité ont toutefois été effectuées afin d'en évaluer les répercussions sur les résultats.

Les résultats démontrent que la différence sur le taux de rémission clinique à la semaine 52 est statistiquement significative, en faveur du vedolizumab. Son ampleur est toutefois jugée relativement modeste. Concernant la réponse clinique durable, la rémission sans corticostéroïdes et la rémission des patients naïfs aux anti-TNFα, les pourcentages de patients sont numériquement plus élevés avec le vedolizumab S.C. comparativement au placebo, mais aucune différence statiquement significative n'est observée entre les deux groupes. Afin de pallier la grande quantité d'abandons au cours de la phase de maintien, une analyse *per protocol* a permis d'observer que davantage de patients ont atteint une rémission clinique ([redacted] % contre [redacted] %), une réponse clinique durable ([redacted] % contre [redacted] %) ainsi qu'une rémission sans usage de corticostéroïdes ([redacted] % contre [redacted] %) dans le groupe recevant du vedolizumab S.C., comparativement au groupe recevant le placebo. Ces différences sont statistiquement significatives. Cependant, comme la quantité d'abandons dans l'étude est élevée, le nombre de patients constituant certains sous-groupes, tel que le groupe de patients prenant des corticostéroïdes et recevant le placebo, est considéré comme faible. Pour ce qui est de la qualité de vie, elle a été mesurée à l'aide de l'*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ), outil reconnu et validé. Les résultats indiquent que, par rapport au placebo, le vedolizumab S.C. semble procurer une amélioration de la qualité de vie des patients, qui n'est cependant pas statistiquement significative.

Innocuité
Les taux d'événements indésirables sont globalement similaires entre les groupes de patients ayant reçu le vedolizumab S.C. ou le placebo. Parmi les effets indésirables les plus fréquents figurent la nasopharyngite, les douleurs abdominales, les arthralgies, les infections des voies respiratoires supérieures, les céphalées et les vomissements. Par ailleurs, le pourcentage de patients chez qui des anticorps dirigés contre le vedolizumab S.C. ont été décelés est faible. Le vedolizumab S.C. semble globalement bien toléré.

Pharmacocinétique
La dose de vedolizumab pour administration par injection S.C. a été déterminée afin de présenter une biodisponibilité similaire à celle de la forme pour administration I.V. Comme mentionné dans la monographie de produit, « des paramètres pharmacocinétiques semblables chez les patients atteints de colite ulcéreuse et de maladie de Crohn à qui l'on a administré 108 mg de vedolizumab par voie sous-cutanée toutes les deux semaines à compter de la semaine 6 après l'administration d'une dose de 300 mg d'Entyvio[MC] par perfusion intraveineuse aux semaines 0 et 2 » ont été observés.

Comparaison indirecte
À la demande de l'INESSS, le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau non publiée qui a pour but de comparer exclusivement l'efficacité et l'innocuité du vedolizumab S.C. à celles du vedolizumab I.V.

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

pour le traitement de maintien des patients atteints de maladie de Crohn modérée à grave. Elle inclut les résultats des études GEMINI II et VISIBLE 2, qui sont des essais contre placebo. Les paramètres d'efficacité analysés sont la rémission clinique, la réponse clinique et la rémission sans corticostéroïdes à la fin de la période de maintien.

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

- Bien que le choix du comparateur soit pertinent, il est à noter que l'analyse est effectuée sur l'ensemble de la population de l'étude GEMINI II. En effet, cette étude avait pour but de comparer deux différentes posologies d'administration du vedolizumab I.V., à savoir une fois toutes les quatre ou huit semaines, par rapport au placebo. Seule l'administration toutes les huit semaines de vedolizumab I.V. correspond au dosage administré aux patients dans la pratique clinique. Cependant, l'efficacité du vedolizumab I.V. était comparable quelle que soit la posologie.
- La principale différence entre le devis des études réside au niveau de la phase d'induction. Dans l'étude GEMINI II, deux cohortes de patients existaient pour cette première phase. Les patients de l'une d'entre elles étaient répartis aléatoirement selon un ratio 2:1 pour recevoir du vedolizumab I.V. ou un placebo, alors que tous les patients de l'autre cohorte recevaient du vedolizumab I.V. comme traitement d'induction, tout comme ceux de l'étude VISIBLE 2.
- Le choix des paramètres d'efficacité ainsi que le moment de leur évaluation sont adéquats.
- Les populations sont globalement semblables.
- Les deux études incluaient des patients recevant des corticostéroïdes ou des glucocorticoïdes. Bien que la stratification des patients effectuée notamment sur l'utilisation de corticostéroïdes ou glucocorticoïdes dans les deux études permettait de considérer ces sous-groupes, la quantité de patients dans ceux-ci était faible. Ainsi, le manque de puissance statistique pour certaines analyses génère des estimés imprécis, notamment pour l'analyse de la rémission clinique sans corticostéroïdes.
- Certains paramètres n'ont pas pu être évalués, car ils n'étaient pas inclus dans les études retenues pour cette méta-analyse en réseau.
- Concernant le plan statistique, un modèle à effet fixe a été retenu.

Les résultats suggèrent que l'injection de 108 mg de vedolizumab S.C. toutes les deux semaines procure un bénéfice et un profil d'innocuité comparables à ceux de l'injection de 300 mg de vedolizumab I.V. toutes les huit semaines, notamment quant à la rémission clinique. Malgré certaines limites méthodologiques soulevées, ces résultats sont jugés rassurants par rapport à l'efficacité et l'innocuité comparables des formes pour injection I.V. et S.C. de vedolizumab.

Besoin de santé

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique qui évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. Son traitement a pour objectif de réduire l'inflammation, d'induire et de maintenir une rémission clinique. Les patients atteints de maladie de Crohn active, d'intensité modérée à grave, peuvent être traités en première intention à l'aide de préparations d'acide 5-aminosalicylique (5-ASA), d'immunosuppresseurs ou de corticostéroïdes oraux. Actuellement, les patients qui ne répondent pas au traitement standard peuvent recevoir des agents biologiques tels que l'infliximab par voie I.V. et l'adalimumab par voie S.C. Le choix de la voie d'administration peut être un facteur déterminant pour le patient, notamment dans une maladie chronique telle que la maladie de Crohn. Contrairement à la voie I.V., la voie S.C. peut être avantageuse pour les patients qui ont la capacité

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 s'injecter le produit, puisque cela permet d'éviter des déplacements dans une clinique de perfusion. Par conséquent, la solution injectable S.C. de vedolizumab représenterait une option en traitement de maintien pour les patients atteints de maladie de Crohn modérée à grave qui ont obtenu une réponse clinique avec vedolizumab I.V. en phase d'induction.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre de la *Gastrointestinal Society*, association de patients souffrant de maladies inflammatoires intestinales, dont la maladie de Crohn. Celle-ci rapporte les expériences de leurs membres aux prises avec la maladie. Les informations transmises ont été recueillies à partir de rapports d'enquêtes sur l'impact de la maladie de Crohn dans les aspects quotidiens de la vie. Elles font état des conséquences néfastes de cette affection qui se traduisent, entre autres, par l'anxiété, la dépression, l'absentéisme au travail, l'isolement social et la stigmatisation des patients. Au-delà d'un soulagement adéquat des symptômes, les patients recherchent avant tout une rémission ou une réponse clinique durable ainsi qu'une amélioration de leur qualité de vie. Bien qu'il existe plusieurs options de traitement disponibles, les résultats d'un sondage auprès des patients ont fait ressortir que seulement 24 % des personnes atteintes de maladie inflammatoire intestinale considéraient que ces médicaments étaient adéquats pour contrôler leur maladie. Parmi les patients exposés aux agents biologiques, une réponse clinique a été rapportée chez 63 % des cas et 23 % de ces patients avaient eu une rémission clinique durable. Toutefois, puisque la réponse au traitement est très variable, ces agents biologiques ne sont pas efficaces, ou ont cessé de l'être chez certains patients. Il est donc nécessaire d'avoir plusieurs options de formulations différentes afin d'avoir une meilleure prise en charge de ces patients.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu la lettre d'un gastroentérologue. Les éléments mentionnés ci-après proviennent de cette correspondance, ainsi que des gastroentérologues que l'INESSS a consultés. Ces derniers mentionnent que le vedolizumab est le seul médicament dans la classe des anti-intégrines. Son efficacité et son profil d'innocuité sont bien documentés. Par conséquent, il constitue un médicament de choix dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin, notamment de la maladie de Crohn. Concernant les résultats d'efficacité du vedolizumab pour injection S.C. obtenus chez ces patients, les cliniciens consultés sont d'avis que les résultats obtenus dans l'étude VISIBLE 2 sont acceptables, bien qu'ils soient de faible ampleur, et correspondent à ceux attendus avec le vedolizumab. De plus, ils mentionnent que le pourcentage de rémission clinique sans corticostéroïdes obtenu dans le groupe traité au vedolizumab S.C. est élevé et correspond au paramètre recherché en clinique. Ils considèrent ainsi que l'efficacité des formes pour injection I.V. et S.C. du vedolizumab semble comparable. Cependant, ils déplorent que l'utilisation du vedolizumab soit limitée par la seule formulation I.V. L'accès à une nouvelle formulation qui s'administre par voie S.C. permettrait de réduire le nombre d'heures de travail manquées et d'avoir un impact favorable sur la productivité des patients.

En conclusion, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de vedolizumab sous forme de solution injectable S.C. pour le traitement de la maladie de Crohn active modérée à grave chez les adultes.

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

Le prix de vente garanti d'un stylo ou d'une seringue contenant 108 mg de vedolizumab pour injection S.C. est de 822,50 $. Son coût d'acquisition annuel pour le traitement de maintien, à raison d'une injection toutes les deux semaines, est de 21 385 $. Il est identique à celui obtenu avec la forme I.V., qui est plutôt administrée à raison d'une perfusion toutes les 8 semaines.

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

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer le coût de traitement du vedolizumab S.C. à celui du vedolizumab I.V. pour le traitement de maintien de la maladie de Crohn, sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Sur un horizon temporel d'une année, les coûts considérés sont ceux d'acquisition des médicaments, des services professionnels du pharmacien, de la marge bénéficiaire du grossiste et, pour la formulation intraveineuse, d'administration du vedolizumab.

Pour le traitement de maintien, selon la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux, le fabricant estime que le coût de traitement annuel par le vedolizumab S.C. ([redacted] $) est [redacted] à celui du traitement par le vedolizumab I.V. ([redacted] $). Selon la perspective sociétale, dans laquelle sont considérés les coûts en pertes de productivité pour l'administration de la formulation I.V., le coût de traitement annuel par le vedolizumab S.C. reste le même, tandis que celui du vedolizumab I.V. augmente ([redacted] $).

Selon l'INESSS, sur la base d'une efficacité et d'une innocuité jugées similaires entre le vedolizumab S.C. et le vedolizumab I.V., l'analyse de minimisation des coûts représente un devis adéquat. Étant donné que le vedolizumab I.V. est amorcé au préalable en traitement d'induction, il constitue le meilleur comparateur du vedolizumab S.C. en traitement de maintien. Toutefois, l'INESSS a apporté quelques modifications en lien avec l'administration des différentes formulations. Tout d'abord, sachant que l'administration du vedolizumab I.V. se fait dans les cliniques de perfusion mises sur pied par la compagnie et que les frais sont assumés par celle-ci, ces coûts ont été exclus de l'analyse. De plus, selon l'opinion d'experts consultés lors de l'évaluation du vedolizumab S.C. pour le traitement de la colite ulcéreuse, certains patients (5 %) nécessiteront l'aide d'un professionnel de la santé pour l'administration sous-cutanée toutes les deux semaines. Ainsi, l'INESSS retient également cette hypothèse pour la présente évaluation, notamment puisque l'âge moyen des patients, la chronicité de la maladie et la fréquence d'administration des traitements sont similaires entre les deux indications.

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

Résultat de l'analyse de minimisation des coûts comparant les formulations sous-cutanée et intraveineuse de vedolizumab pour le traitement de maintien de la maladie de Crohn (INESSS)

MÉDICAMENT	Coût de traitement annuel [a]
Vedolizumab S.C.	
Acquisition du médicament	21 385 $
Services professionnels du pharmacien et marge bénéficiaire du grossiste	628 $
Pertes de productivité[b]	48 $
Total (perspective MSSS)	22 013 $
Total (perspective sociétale)	22 061 $
Vedolizumab I.V.	
Acquisition du médicament	21 385 $
Services professionnels du pharmacien et marge bénéficiaire du grossiste	314 $
Pertes de productivité[b]	318 $
Total (perspective MSSS)	21 699 $
Total (perspective sociétale)	22 017 $

I.V. : Intraveineux; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; S.C. : Sous-cutané.

a Ce coût repose sur l'hypothèse voulant qu'il y a annuellement 13 ordonnances et 26 administrations pour la formulation sous-cutanée et 6,5 de chacune pour l'administration intraveineuse.

b Le calcul se base sur le taux d'emploi et la rémunération moyenne de personnes âgées de 40 ans (étude VISIBLE 2), provenant de l'Institut de la statistique du Québec; 2 heures sont supposées pour chaque déplacement pour l'administration de la formulation I.V. et 1,5 heure pour celle de la formulation S.C. Pour cette dernière, sur la base de l'opinion d'experts, il est présumé que 5 % des personnes pourraient nécessiter l'aide d'un professionnel de la santé pour son administration. Ce pourcentage s'établit à 100 % pour la formulation I.V.

Il en ressort, selon la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux, que le coût annuel du traitement de maintien par le vedolizumab S.C. est plus élevé d'environ 300 $ que celui du vedolizumab I.V., notamment en raison des services professionnels du pharmacien et de la marge bénéficiaire du grossiste. Notons que, bien que l'ampleur soit moindre, il demeure plus coûteux lorsque la perspective sociétale est considérée, avec la prise en compte des coûts indirects relatifs à la perte de productivité liée à l'administration du vedolizumab.

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du vedolizumab S.C. pour le traitement de maintien de la maladie de Crohn. Elle repose principalement sur des statistiques de facturation. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre attendu d'ordonnances standardisées du vedolizumab I.V. (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	4 063, 5 043 et 6 022[a]
Durée standardisée d'une ordonnance	28 jours	28 jours
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du vedolizumab S.C. (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	30, 40 et 50 %
Provenance des parts de marché	Vedolizumab I.V.	Vedolizumab I.V.
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Nombre estimé d'unités par ordonnance de 28 jours de Vedolizumab S.C. Vedolizumab I.V.	[redacted]	 2 0,5
Coût de traitement par ordonnance de 28 jours de Vedolizumab S.C. Vedolizumab I.V.	 [redacted] $ [redacted] $	 1 693 $[b] 1 669 $[b]

I.V. : Intraveineux; S.C. : Sous-cutané.

a Nombre estimé à partir d'une extrapolation des données de facturation de la RAMQ du vedolizumab pour l'indication reconnue pour le paiement de la maladie de Crohn, du 1er janvier 2017 au 31 décembre 2020.

b Ce coût inclut celui des services professionnels du pharmacien (9,28 $) ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste (marge maximale de 39 $).

Selon le fabricant, pour permettre le remboursement de [redacted] ordonnances, un impact budgétaire net de [redacted] $ est estimé sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription du vedolizumab S.C.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. En effet, les données sont spécifiques au contexte québécois et ont été présentées de manière standardisée afin de permettre une meilleure transposabilité entre les traitements. Cependant, quelques modifications ont été apportées et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre attendu d'ordonnances du vedolizumab I.V. : Le fabricant a réalisé ses estimations à partir des données historiques extraites de la base de données d'*IQVIA*MC *PharmaStat*, de tous les traitements biologiques disponibles et inscrits sur les listes des médicaments pour la maladie de Crohn, dont le vedolizumab I.V., sur la période de 2015 à 2019. Les données historiques ont ensuite été ajustées afin de considérer une durée de traitement de 28 jours, puis des tendances de croissance annuelle ont été réalisées afin de déterminer le nombre d'ordonnances des années subséquentes. Bien que cette approche soit adéquate, car elle permet de prendre en compte la fréquence d'administration qui diffère entre les deux formulations de vedolizumab, l'INESSS se base plutôt sur les statistiques de facturation de la RAMQ du vedolizumab I.V. de janvier 2017 à décembre 2020, qu'il extrapole afin d'en obtenir les tendances d'utilisation. Par ailleurs, il convient de noter que le fabricant, tout comme l'INESSS, considère que les nouveaux patients et ceux expérimentés pourraient passer de la forme I.V. du vedolizumab à la forme S.C. Ces modifications ont pour effet d'augmenter le nombre d'ordonnances admissibles.
- Parts de marché du vedolizumab S.C. : Le fabricant estime des parts de marché de l'ordre de [redacted], [redacted] et [redacted] % suivant l'inscription de la forme S.C. sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie de Crohn. Or, l'INESSS se base plutôt sur les parts de marché retenues lors de l'évaluation du vedolizumab S.C. pour le traitement de la colite ulcéreuse, soit 30, 40 et 50 %. Selon l'opinion

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'experts, rien ne justifie une prise de parts de marché plus rapide en maladie de Crohn par rapport à la colite ulcéreuse. Cette modification a pour effet de diminuer l'impact budgétaire.

- Coût de traitement par ordonnance de 28 jours : Dans son analyse de base, le fabricant n'a pas pris en compte les coûts relatifs aux activités administratives liées à la distribution du médicament, à savoir le coût moyen en services professionnels du pharmacien (9,28 $) et la marge bénéficiaire du grossiste (marge maximale de 39 $). L'INESSS quant à lui considère ces coûts, soit la distribution d'une boîte de 2 unités du stylo ou de la seringue préremplie pour administration S.C. tous les 28 jours et la distribution d'une fiole tous les 56 jours pour l'administration I.V. Cette modification a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'inscription de la solution injectable sous-cutanée d'Entyvio[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement des patients atteints de la maladie de Crohn modérée à grave (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	2 005 255 $	3 317 965 $	4 953 095 $	10 276 315 $
Nombre d'ordonnances	1 219	2 017	3 011	6 247
IMPACT NET[b]				
RAMQ	29 425 $	48 694 $	72 691 $	150 810 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[c]			114 290 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[d]			187 330 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction de 10 %, en points de pourcentage, des parts de marché du vedolizumab sous forme de solution injectable sous-cutanée (20, 30 et 40 %) au cours des trois premières années.
d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 10 %, en points de pourcentage, des parts de marché de la formulation sous-cutanée (40, 50 et 60 %) au cours des trois premières années

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'inscription du vedolizumab pour administration par voie S.C. engendrerait des coûts additionnels d'environ 151 000 $ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'inscrire le vedolizumab en solution pour injection S.C. sur les listes des médicaments. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- Le vedolizumab S.C. est plus efficace qu'un placebo pour atteindre une rémission clinique, après un traitement d'induction au vedolizumab I.V.
- L'efficacité relative du vedolizumab S.C. semble comparable à celle du vedolizumab I.V.
- Une dose de 108 mg de vedolizumab S.C. toutes les deux semaines libère à l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques moyennes similaires à celles d'une dose de 300 mg de vedolizumab I.V. toutes les huit semaines.
- Le vedolizumab S.C. est généralement bien toléré; son innocuité serait similaire à celle de la formulation pour administration par voie I.V.
- L'inscription de la solution injectable S.C. de vedolizumab représenterait une option additionnelle pour le traitement de maintien chez les patients atteints de maladie de Crohn modérée à grave qui ont obtenu une réponse clinique avec le vedolizumab I.V.

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

- Sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires, le coût annuel du traitement de maintien par le vedolizumab S.C. est plus élevé que celui du vedolizumab I.V., ce qui en fait une stratégie non efficiente.
- L'inscription de la formulation pour administration par voie S.C. engendrerait des coûts additionnels d'environ 151 000 $ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Les analyses économiques du présent avis reposent sur le prix de vente garanti de la formulation I.V. de vedolizumab et ne tiennent pas compte de l'entente d'inscription confidentielle. Sa considération aurait eu pour effet de rendre la formulation S.C. davantage inefficiente et d'augmenter l'impact budgétaire net.
- Dans un souci de concordance, il est recommandé de modifier l'indication reconnue pour le paiement du vedolizumab S.C. proposée antérieurement lors de son évaluation pour le traitement de la colite ulcéreuse (INESSS 2020). L'indication du vedolizumab S.C. pour cette indication deviendrait la suivante :

  - pour le traitement des adultes atteints de la maladie de colite ulcéreuse modérée ou grave. ~~toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, à moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication :~~

    - ~~en présence d'un score Mayo de 6 à 12 points;~~
      ~~et~~
    - ~~en présence d'un sous-score endoscopique (du score Mayo) d'au moins 2 points~~.

    Les autorisations de vedolizumab en solution injectable pour administration sous-cutanée sont données pour les patients qui ont reçu au préalable au moins deux doses de vedolizumab sous forme de poudre pour perfusion intraveineuse comme traitement d'induction, selon l'indication donnant droit au remboursement du vedolizumab sous forme intraveineuse pour la colite ulcéreuse.

    L'autorisation initiale est donnée pour une période de ~~4~~**6** mois.

    Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir ~~les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement~~ **l'évidence d'un effet clinique bénéfique**, soit :

    - une diminution du score Mayo d'au moins 3 points et d'au moins 30 %, ou une diminution du score Mayo partiel d'au moins 2 points;
      et
    - un sous-score de rectorragie (du score Mayo) de 0 ou 1 point, ou une diminution de celui-ci d'au moins 1 point.

    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).

La demande pour le vedolizumab sous-cutanée sera autorisée à raison de 108 mg toutes les deux semaines.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Danese S, Sandborn WJ, Colombel JF, et coll.** Endoscopic, radiologic, and histologic healing with vedolizumab in patients with active Crohn's disease. Gastroenterology 2019. Disponible à https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(19)41080-9/pdf (consulté le 4 février 2021).
- **Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et coll.** Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2013;369(8):669-71.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Avsola^MC - Polyarthrite rhumatoïde, spondylite ankylosante, maladie de Crohn, colite ulcéreuse, psoriasis en plaques et arthrite psoriasique. Québec, Qc INESSS; 2020: disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2020/Avsola_2020_06.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Entyvio^MC - Colite ulcéreuse. Québec, Qc INESSS; 2015: disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2016/Entyvio_2015_10.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Entyvio^MC - Colite ulcéreuse. Québec, Qc INESSS; 2020: disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2020/Entyvio_2020_08.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Entyvio^MC - Maladie de Crohn. Québec, Qc INESSS; 2016: disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2016/Entyvio_2016_10.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Entyvio^MC - Maladie de Crohn. Québec, Qc INESSS; 2017: disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Avril_2017/Entyvio_2017_04.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Entyvio^MC - Maladie de Crohn. Québec, Qc INESSS; 2019: disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2019/Entyvio_Crohn_2019_07.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Humira^MC - Maladie de Crohn. Québec, Qc INESSS; 2008 : disponible à : https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/humira-678.html.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Inflectra^MC - Colite ulcéreuse et Maladie de Crohn. Québec, Qc INESSS; 2017: disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2017/Inflectra_Crohn_et_CU_2017_02.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Renflexis^MC - Polyarthrite rhumatoïde, spondylite ankylosante, arthrite psoriasique, psoriasis en plaques, colite ulcéreuse et maladie de Crohn. Québec, Qc INESSS; 2018: disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2018/Renflexis_2018_05.pdf.
- **Sandborn WJ, Baert F, Danese S, et coll**. Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation in a randomized trial of patients with ulcerative colitis. Gastroenterology 2020;158(3):562-72.

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

- **Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G, et coll.** Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease in patients naive to or who have failed tumor necrosis factor antagonist therapy. Inflamm Bowel Dis 2017;23(1):97-106.
- **Takeda Canada Inc.** Entyvio[MC]. Monographie de produit. 2020/11/19. [En ligne. Page consultée le 12 mars 2021] https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00059213.PDF.

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

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

EVENITY[MC]

Ostéoporose

Avis transmis au ministre en mai 2021

Marque de commerce : Evenity
Dénomination commune : Romosozumab
Fabricant : Amgen
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue)
Teneur : 90 mg/ml (1,17 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 Evenity[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue pour le paiement

L'INESSS recommande de modifier l'indication de paiement proposée antérieurement lors de l'évaluation de Evenity[MC] comme traitement de deuxième intention pour l'ostéoporose chez les femmes ménopausées (INESSS 2020) pour y inclure la première intention. L'indication proposée deviendrait la suivante :

- pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées qui sont exposées :
  - à un risque élevé de fracture défini comme un antécédent de fracture de fragilisation à la hanche ou à la colonne vertébrale; ou
  - à un risque très élevé de fracture défini comme la présence d'une nouvelle fracture de fragilisation à la hanche ou à la colonne vertébrale dans les 24 derniers mois, ou comme un antécédent de plus d'une fracture de fragilisation à la colonne vertébrale.

  La durée maximale de l'autorisation est de 12 mois. Un retraitement avec le romosozumab n'est pas autorisé.

  Il est à noter que le romosozumab n'est pas autorisé si la personne a reçu la tériparatide, à moins d'une intolérance à cette dernière.

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le romosozumab est un anticorps monoclonal humain qui possède une affinité et une spécificité élevées pour la sclérostine. Cette dernière est une protéine synthétisée par les ostéocytes qui régule le métabolisme osseux en inhibant la différenciation ostéoblastique. En inhibant la sclérostine, le romosozumab exerce un double effet sur les os en augmentant l'ostéoformation et en réduisant la résorption osseuse. Il est administré par voie sous-cutanée (S.C.) tous les mois pendant 12 mois consécutifs, après quoi le traitement de l'ostéoporose devrait être poursuivi avec un inhibiteur de la résorption osseuse.

Le romosozumab est indiqué pour « le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées qui sont exposées à un risque élevé de fracture, défini comme des antécédents de fracture ostéoporotique ou la présence de multiples facteurs de risque de fracture ». Il s'agit de la seconde évaluation d'Evenity[MC] par l'INESSS. La valeur thérapeutique du romosozumab a déjà été reconnue comme traitement de première et deuxième intention de l'ostéoporose (INESSS 2020). Toutefois, aucune recommandation n'avait pu être émise en première intention, en raison de l'absence de certains éléments permettant de soutenir la recommandation selon les cinq aspects prévus par la loi. Pour la présente évaluation, le fabricant a soumis les éléments requis pour permettre l'évaluation du romosozumab pour le traitement de l'ostéoporose en première intention. Dans sa demande, il cible les femmes ménopausées à très haut risque de fracture.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La prévalence de l'ostéoporose est en augmentation en raison du vieillissement de la population. Selon Ostéoporose Canada (2019), 450 000 femmes ménopausées souffrent d'ostéoporose et au moins 1 femme sur 3 subira une fracture due à l'ostéoporose au cours de sa vie. Les fractures de fragilisation, définies par une fracture survenant à la suite d'un traumatisme mineur, représentent 80 % des fractures chez les femmes ménopausées de plus de 50 ans (Bessette 2008). À la suite d'une fracture du col fémoral, il a été établi qu'environ 28 % des femmes décéderont dans l'année (Ostéoporose Canada). Il est à noter que le risque de fractures subséquentes est élevé durant les deux années suivant une fracture du col fémoral ou de fracture vertébrale.

La publication en 2010 de nouvelles lignes directrices canadiennes sur l'ostéoporose fait état d'un changement de paradigme dans le traitement de cette pathologie (Papaioannou 2010). En effet, alors qu'auparavant, il était conseillé de traiter uniquement en fonction de la densité minérale osseuse (DMO), ces nouvelles lignes recommandent maintenant de traiter en fonction d'un ensemble de facteurs de risque de fracture, la DMO étant l'un d'entre eux. Ainsi, l'approche préconisée est de choisir la thérapie appropriée selon le risque absolu de fractures. Au Canada, il existe actuellement deux algorithmes prédictifs du risque de fractures ostéoporotiques à 10 ans, soit les échelles CAROC et FRAX. Cette dernière est généralement privilégiée puisqu'elle se base sur davantage de facteurs de risque, y compris l'âge, les fractures antérieures, l'utilisation prolongée de glucocorticoïdes et la DMO du col fémoral. Selon cette échelle, une patiente est jugée à risque élevé de subir une fracture ostéoporotique sur 10 ans lorsque son score est supérieur ou égal à 20 %. En ce qui concerne le risque de subir une fracture de hanche, il est jugé élevé lorsque le score est supérieur ou égal à 3 %. De plus, de récentes publications ont tenté 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).

différencier le risque élevé de fracture du risque très élevé; un risque élevé est décrit comme tout antécédent de fractures de fragilisation (Eastell 2019), tandis qu'un risque très élevé comprend entre autres des fractures au cours d'un traitement pour l'ostéoporose ainsi que des fractures de fragilisation multiples (Camacho 2020). Le risque très élevé inclut aussi la présence d'une fracture récente, où le risque de fracture subséquente est qualifié d'imminent dans la période de 1 à 2 ans suivant une fracture ostéoporotique majeure initiale (Camacho, Eastell, Johnell 2004, Kanis 2020, Lindsay 2001, McGinley 2017, van Geel 2009). Dans tous les cas, le score T, qui correspond au nombre d'écarts-types en plus ou en moins par rapport à la DMO moyenne de jeunes adultes en bonne santé, qui est ≤ -2,5 ne semble plus être utilisé pour définir le risque en présence de fracture ou d'antécédents de fractures.

En première intention, un traitement antirésorptif est généralement proposé, soit un bisphosphonate ou le dénosumab. Plusieurs bisphosphonates oraux, tels que l'alendronate ou le risédronate, sont inscrits sans restriction sur les listes des médicaments. L'acide zolédronique, bisphosphonate intraveineux, ainsi que le dénosumab sont quant à eux réservés aux patientes qui ne tolèrent pas les bisphosphonates oraux ou pour lesquelles ils sont contre indiqués. Actuellement, le seul traitement disponible qui possède un mécanisme d'action différent des bisphosphonates et du dénosumab est la tériparatide, qui agit comme agent ostéoformateur. Elle est remboursée aux patientes ménopausées qui ont présenté une réponse inadéquate à un traitement antirésorptif.

Besoin de santé

Le risque d'effets indésirables associés aux bisphosphonates et au dénosumab, tels que l'ostéonécrose de la mâchoire, les fractures atypiques ou le syndrome pseudogrippal, constitue une crainte non négligeable pour les patientes (Khosla 2016). Cette appréhension a mené à une diminution de l'utilisation de ces traitements anti-ostéoporotiques (Kim 2016); cette sous-utilisation semble être responsable d'une augmentation de l'incidence des fractures de la hanche (Lewiecki 2018). De plus, l'administration de la forme orale de ce traitement peut être contraignante en raison des consignes de prises à respecter. Bien que la tériparatide soit un agent ostéoformateur, elle augmente l'ostéorésorption, ce qui a pour effet de diminuer la densité et la résistance osseuses durant la première année. Ainsi, l'administration de ce médicament après un bisphosphonate compromet la DMO à court terme (Ettinger 2004, Obermayer-Pietsch 2008). Il est à noter que la tériparatide s'administre par voie S.C. une fois par jour, ce qui peut être contraignant. Il existe donc un besoin de santé non comblé pour un traitement dont l'administration est plus facile que celle de la tériparatide et des bisphosphonates, pour un meilleur agent ostéoformateur n'augmentant pas la résorption osseuse ainsi que pour une molécule au profil d'innocuité favorable par rapport aux autres agents ostéoporotiques actuellement disponibles. Ce besoin de santé est jugé très important en première intention, afin de réduire rapidement le risque de fracture chez les patientes à haut risque.

Analyse des données

Lors de la précédente évaluation (INESSS 2020), l'INESSS a reconnu la valeur thérapeutique du romosozumab comme traitement de première et deuxième intention de l'ostéoporose. Pour la première intention, cette recommandation était basée sur l'évaluation de l'étude ARCH, un essai multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à double insu, qui comparait l'efficacité et l'innocuité du romosozumab à celles de l'alendronate (Saag 2017). L'INESSS a reconnu un bénéfice clinique incrémental du romosozumab par rapport aux bisphosphonates oraux chez les femmes ménopausées à risque élevé et très élevé de fracture à cette intention.

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

Quant à la deuxième intention, la valeur thérapeutique reconnue est non incrémentale par rapport à celle de la tériparatide. Ce constat repose sur les données de l'étude STRUCTURE (Langdahl 2017), un essai de phase III, à répartition aléatoire et à devis ouvert, qui avait pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du romosozumab à celles de la tériparatide à la suite d'un traitement aux bisphosphonates.

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

Perspective du clinicien
Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu trois lettres de cliniciens. Les éléments mentionnés proviennent de ces lettres et des cliniciens consultés par l'INESSS.

Les cliniciens mentionnent majoritairement les mêmes points que ceux soulevés dans les lettres reçues lors de l'évaluation en 2020 (INESSS 2020). Deux éléments supplémentaires en sont toutefois ressortis. Le premier est qu'aucune donnée n'appuie le retraitement au romosozumab au-delà des 12 mois d'utilisation, ni l'administration du romosozumab après la tériparatide, et inversement. Le second point concerne le score T. En effet, la plupart des cliniciens sont d'avis que le score T n'a pas de pertinence clinique en présence de fracture ou d'antécédents de fractures. Selon eux, plusieurs patientes peuvent présenter un risque élevé de fracture, défini comme un antécédent de fracture de fragilisation à la hanche ou à la colonne vertébrale, ou très élevée, défini par la présence d'une nouvelle fracture de fragilisation à la hanche ou à la colonne vertébrale dans les 24 derniers mois, ou de plus d'une fracture de fragilisation à la colonne vertébrale, et ce, malgré un score T qui n'aurait pas franchi le seuil de -2,5. Les cliniciens sont d'avis que ce sont ces patientes qui pourraient bénéficier du romosozumab, afin de réduire rapidement leur risque de fracture.

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

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie contenant 105 mg de romosozumab est de 328,39 $. Le coût d'acquisition pour un traitement de 12 mois, à raison de deux injections consécutives de 105 mg administrés une fois par mois, est de 7 881 $. Ce coût est supérieur à celui des bisphosphonates (103 à 335 $) et du dénosumab (660 $), ce dernier étant habituellement réservé aux patientes qui ne tolèrent pas les bisphosphonates oraux ou pour lesquelles ils sont contre-indiqués. Finalement, en deuxième intention de traitement, le coût d'un traitement de 12 mois au romosozumab, suivi de 6 mois au bisphosphonate, est inférieur au coût d'un traitement de 18 mois à la tériparatide (16 195 $).

Première intention de traitement
Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du romosozumab administré pendant 12 mois, suivi de l'alendronate, comparativement à l'alendronate seul pour le traitement de première intention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées à très haut risque de fracture. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov constitué de sept états de santé, soit l'état de base, de fracture vertébrale et post-fracture vertébrale, de fracture de la hanche et post-fracture de la hanche, d'autres types de fractures et de décès. Les fractures subséquentes sont possibles, suivant une séquence hiérarchique précise qui repose sur la gravité de la fracture précédente. À titre d'exemple,

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

seule une fracture de la colonne vertébrale ou de la hanche peut survenir à la suite d'une fracture de la colonne vertébrale;

- porte sur un horizon temporel à vie, au cours duquel les patientes reçoivent leur traitement respectif sur une durée maximale de 5 ans;
- s'appuie principalement sur des données provenant de l'étude ARCH et d'une méta-analyse en réseau (Freemantle 2013) pour documenter les intrants cliniques. Brièvement, les risques relatifs de fracture de la hanche, de fracture vertébrale et des autres fractures avec l'alendronate seul par rapport au placebo proviennent de la méta-analyse en réseau. Pour les patientes recevant le romosozumab suivi de l'alendronate, les risques relatifs de fracture par rapport au placebo ont été établis indirectement, en deux temps, à partir de la comparaison du romosozumab avec l'alendronate de l'essai ARCH et à partir de la comparaison de l'alendronate avec le placebo de la méta-analyse en réseau;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir de mesures de préférence obtenues auprès de la population générale féminine canadienne (Guertin 2018). Pour tenir compte de l'effet négatif dû à une fracture, lequel se répercute même au-delà de la première année à la suite d'une fracture de la hanche ou d'une fracture vertébrale, des ajustements des valeurs d'utilité (Svedbom 2018) ont été appliqués;
- est réalisée selon la perspective sociétale, laquelle inclut les coûts d'acquisition des médicaments, des suivis et de l'administration des traitements, de la prise en charge médicale d'une fracture, des soins de longue durée et des pertes de productivité occasionnées par une fracture.

Selon le fabricant, lorsque le romosozumab suivi de l'alendronate est comparé à l'alendronate seul, il ressort de l'analyse qu'il s'agit d'une séquence de traitement dominante, à savoir qu'elle génère plus de bénéfices (en année de vie pondérée par la qualité; QALY) et qu'elle est moins coûteuse. Cependant, il convient de rappeler que ce résultat est obtenu à partir d'intrants cliniques qui proviennent notamment de la méta-analyse en réseau. Or, selon l'INESSS, la comparaison la plus robuste et la plus adéquate est celle qui documente les risques de fracture de base des patientes et les risques relatifs de survenue de fractures directement et exclusivement à partir des données de l'essai ARCH. À sa demande, le fabricant a soumis un scénario additionnel qui repose sur ces intrants cliniques. Le résultat probabiliste de ce dernier, selon la perspective sociétale, s'établit à [redacted] $/QALY gagné. L'INESSS a relevé dans ce scénario des éléments susceptibles d'affecter les résultats et a apporté notamment les modifications suivantes :

- Surmortalité : Une surmortalité à la suite d'une fracture est considérée dans le modèle, et ce, de manière constante dans le temps pour une durée de huit ans. Cette valeur provient d'anciennes évaluations économiques réalisées dans le contexte de l'ostéoporose. Toutefois, des données récentes provenant de la documentation scientifique (Tran 2018) démontrent que cet effet sur la mortalité s'étendrait plutôt sur une période de 10 ans à la suite d'une fracture de fragilisation. Une modification a donc été apportée à l'analyse de l'INESSS afin que cette valeur soit intégrée. De plus, il convient de noter que le risque de surmortalité serait variable dans le temps (Teng 2008), étant plus élevé au cours des 6 premiers mois suivant la fracture, pour ensuite diminuer graduellement avec le temps. Bien que ce déclin temporel de surmortalité soit jugé plausible, la structure du modèle rend ardue son intégration, ce qui a pour conséquence de surestimer la mortalité associée aux fractures, et ainsi les effets différentiels du romosozumab.
- Coût par jour en centre d'hébergement de soins de longue durée (CHSLD) : À la suite d'une fracture de la hanche, il est présumé par le fabricant qu'environ un tiers des patientes devra recourir aux services d'un tel centre. Bien que cela soit jugé plausible par l'INESSS, il considère que le coût

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

journalier moyen au sein de ces établissements ne reflète pas celui du Québec. C'est pourquoi il l'a été ajusté à la hausse (205 $), selon les comptes de la santé du MSSS (2017-2018).

Des limites à l'analyse ont également été identifiées. Celles-ci sont discutées ci-dessous :

- Valeurs d'utilité : Les fractures vertébrales multiples simultanées, soit deux ou plus, ne sont pas considérées dans le modèle du fabricant. Or, selon l'avis des experts consultés, celles-ci affectent sévèrement la qualité de vie des patientes et sont associées à des coûts de prise en charge qui surpassent ceux d'une fracture unique. Bien que la fréquence de survenue soit somme toute faible, cela a pour effet de légèrement surestimer les coûts différentiels et de sous-estimer le gain en QALY pour le traitement débutant par le romosozumab. En outre, comme mentionné précédemment, les effets négatifs des fractures sont pris en considération par le fabricant, par un ajustement des valeurs d'utilité, à l'aide de multiplicateurs qui proviennent de la documentation scientifique (Svedbom). Ceux-ci sont jugés plausibles, mais, notamment par souci de concordance avec d'anciennes évaluations pharmacoéconomiques, des valeurs d'utilité alternatives ont été testées en analyse de sensibilité (NICE 2017).
- Durée de traitement à l'alendronate : Le modèle pharmacoéconomique soumis ne permet pas la poursuite du traitement à l'alendronate au-delà d'un horizon temporel cinq ans, tant pour les patientes recevant la séquence débutant par le romosozumab que pour celles recevant seulement l'alendronate. Ensuite, à l'arrêt du traitement, un effet rémanent de l'alendronate d'une durée de cinq ans est appliqué. De l'avis de l'INESSS, ces hypothèses génèrent de l'incertitude. De fait, notamment selon les lignes directrices américaines (Camacho) et les experts consultés, les patientes ayant un plus grand risque de fracture devraient poursuivre ce traitement sur une plus longue période. Cela se base notamment sur le constat selon lequel l'effet des bisphosphonates oraux peut être maintenu sur une période 10 ans tout en ayant un profil d'innocuité tolérable (Bone 2004). L'effet de cette limite sur le résultat demeure toutefois difficile à estimer. Ainsi, afin de réduire l'incertitude à long terme associée notamment à cette limite, une diminution de l'horizon temporel à 10 ans a été explorée en analyse de sensibilité. Par ailleurs, une seconde analyse de sensibilité a été réalisée, dans laquelle l'effet rémanent de l'alendronate se poursuit jusqu'à 7 ans (Bagger 2003), ce qui prolonge les bénéfices modélisés afin de s'approcher de ceux attendus en pratique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 romosozumab suivi de l'alendronate à l'alendronate seul pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées

Perspective sociétale	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO ADDITIONNEL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a]				
1. Surmortalité	0,01	0,08	-183	Dominant
2. Coût par jour en CHSLD	0,02	0,08	-875	Dominant
3. Valeurs d'utilité	0,02	0,12	-176	Dominant
4. Horizon temporel	0,02	0,05	3 330	63 965
5. Efficacité rémanente (alendronate)	0,02	0,08	-4 241	Dominant
SCÉNARIO DE BASE				
1+2	0,01	0,08	-882	Dominant
BORNE INFÉRIEURE				
1+2+5	0,01	0,09	-1 611	Dominant
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2+4	0,01	0,05	2 991	57 446
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de 85 % que le RCUI soit ≤ 50 000 $/QALY gagné.			

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; CHSLD : Centre d'hébergement de soins de longue durée; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.
a D'autres modifications, de moindre importance, ont été effectuées par rapport au scénario du fabricant.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, il apparaît que le romosozumab suivi de l'alendronate est une stratégie dominante par rapport à l'alendronate seul, c'est-à-dire qu'il est plus efficace que son comparateur et engendre des coûts moindres. Ce constat s'applique également au risédronate, autre bisphosphonate oral dont l'efficacité, l'innocuité ainsi que la fréquence et la voie d'administration sont comparables à celles de l'alendronate, pour un coût de traitement légèrement inférieur. Selon les analyses de sensibilité effectuées, le résultat pourrait toutefois atteindre 57 446 $/QALY gagné si l'horizon temporel est réduit à 10 ans.

Deuxième intention de traitement

Lors de la précédente évaluation (INESSS 2020), l'efficience du romosozumab a été évaluée comparativement à la tériparatide pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées qui présentent une réponse inadéquate à la prise continue d'un bisphosphonate. Les constats de l'analyse coût-conséquences indiquaient qu'il constitue une stratégie moins coûteuse que son comparateur, avec une modalité d'administration plus avantageuse, une efficacité supposée comparable, mais il est impossible de se prononcer sur l'innocuité différentielle. Ceux-ci sont toujours jugés adéquats.

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du romosozumab pour le traitement de première intention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées exposées à un

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

risque très élevé de fracture. 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	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Femmes québécoises de 50 ans et plus	1 786 897	1 807 438
Ostéoporose diagnostiquée chez les femmes de 50 ans et plus Prévalence Incidence	 s. o. s. o.	 26,1 par 1 000 femmes[a] 16,4 par 1 000 femmes-année[a]
Proportion de femmes ostéoporotiques ayant eu une fracture majeure	s. o.	40 %
Proportion de ces femmes ayant eu une fracture subséquente	s. o.	17,8 %
Proportion de femmes ayant eu une première fracture	[redacted] %	s. o.
Proportion de femmes ayant un score T ≤ -2,5	[redacted] %	s. o.
Proportion de femmes recevant un traitement anti-ostéoporotique	[redacted] %	16 %
Proportion de femmes assurées par le régime public d'assurance médicaments	[redacted] %	65,5 %
Nombre de patientes admissibles au traitement (sur 3 ans) Traitement de première intention Traitement de deuxième intention	 [redacted], [redacted] et [redacted] s. o.	 1 259, 1 273 et 1 288 196, 198 et 200
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Marché actuel des comparateurs pour le traitement de première intention Alendronate Risédronate Acide zolédronique Dénosumab	 100 % s. o. s. o. s. o.	 44 % 46 % 1 %[b] 9 %[b]
Marché actuel des comparateurs pour le traitement de deuxième intention	s. o.	Tériparatide : 100 %
Parts de marché du romosozumab (sur 3 ans) Traitement de première intention Traitement de deuxième intention	 [redacted], [redacted] et [redacted] % s. o.	 10, 15 et 18 % 40, 70 et 90 %
Provenance des parts de marché du romosozumab Traitement de première intention Traitement de deuxième intention	 Alendronate s. o.	 Proportionnelle au marché de chacun des comparateurs Tériparatide
Intégration des patientes dans l'analyse	En début d'année	En milieu d'année
COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)		
Coût annuel de traitement[c] Romosozumab Alendronate Risédronate	 [redacted] $ [redacted] $ s. o.	 [redacted] $ 109 $ 103 $

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

Paramètre	Fabricant	INESSS
Acide zolédronique	s. o.	335 $
Dénosumab	s. o.	660 $
Tériparatide	s. o.	10 526 $[d]

s. o. : Sans objet.

a Calculé à partir des données par groupe d'âge chez les femmes canadiennes (Agence de la santé publique du Canada 2020).

b Estimé selon l'avis d'experts consultés afin d'inclure les traitements de première intention chez les patientes intolérantes ou ayant une contre-indication aux bisphosphonates.

c Il exclut le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Un coût de traitement sur une durée totale de 18 mois a été considéré dans l'analyse (16 195 $).

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de [redacted] patientes, un impact budgétaire net sur trois ans de [redacted] $ est estimé sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate, puisqu'elle est basée sur des sources canadiennes. Toutefois, pour réaliser son analyse, l'INESSS s'est appuyé sur l'ensemble de la population admissible au romosozumab, soit les patientes n'ayant jamais fait l'essai d'un traitement anti-ostéoporotique (traitement de première intention) et celles ayant déjà reçu ou recevant un tel traitement. De fait, bien que les estimations budgétaires de l'inscription du romosozumab en deuxième intention de traitement aient été évaluées antérieurement (INESSS 2020), elles sont jugées comme n'étant plus appropriées, puisque son inscription en première intention réduira significativement la population admissible. Pour cette raison, combinée au fait que le romosozumab n'est pas encore inscrit sur les listes, la présente analyse porte sur le traitement de l'ostéoporose pour l'ensemble des femmes ménopausées à risque élevé ou très élevé de fracture. De plus, par rapport aux hypothèses retenues par le fabricant, l'INESSS a apporté des modifications sur un ensemble de valeurs et celles présentées ci-après ont le plus d'effet sur les résultats :

- Incidence et prévalence de l'ostéoporose diagnostiquée chez les femmes de 50 ans ou plus : Afin de définir la population admissible au romosozumab, le fabricant se base sur l'ensemble de la population québécoise de 50 ans ou plus, à laquelle il applique différentes hypothèses qui proviennent de diverses sources de la documentation scientifique. Or, l'INESSS retient plutôt des données de prévalence et d'incidence de l'ostéoporose (Agence de la santé publique du Canada 2020), permettant à son avis d'avoir une estimation plus précise. Cette modification a pour effet de diminuer la population admissible.
- Proportion de femmes ayant une première fracture : Dans son analyse, le fabricant réalise un calcul afin d'obtenir le pourcentage de première fracture à chacun des principaux sièges osseux d'ostéoporose. Cependant, la méthodologie utilisée semble sous-estimer ce paramètre puisque, selon la définition de la population considérée, il est probable que certaines premières fractures n'aient pas été considérées. Dans l'objectif de limiter l'incertitude concernant ce paramètre, l'INESSS s'appuie sur la publication de Cheung (2004), laquelle fait état de la proportion de fractures ostéoporotiques majeures propre à chaque site. Cela a pour effet d'augmenter la taille du marché.
- Proportion de patientes ayant un score T ≤ -2,5 : Afin de circonscrire la population admissible, le fabricant utilise comme principale hypothèse la proportion de patientes ayant un score T ≤ -2,5. Néanmoins, selon l'avis des experts consultés, ce critère est jugé comme étant trop restrictif au regard des femmes pouvant bénéficier du traitement avec le romosozumab. Ainsi, pour mieux représenter la pratique clinique, les fractures ostéoporotiques à des sites majeurs ainsi que la proportion de femmes ayant une fracture subséquente ont été retenues comme étant de meilleurs indicateurs. Cette modification a pour effet d'augmenter la population admissible.

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

- Marché des comparateurs et provenance des parts de marché – Traitement de première intention : Dans son analyse de base, le fabricant considère uniquement l'alendronate comme comparateur. Toutefois, selon les lignes directrices et l'avis des experts, le risédronate, l'acide zolédronique et le dénosumab seraient aussi des comparateurs pertinents pour le traitement des patientes commençant un traitement anti-ostéoporotique. Ainsi, pour cette population, l'INESSS retient que les parts de marché du romosozumab proviendraient de ces comparateurs, d'une manière proportionnelle au marché détenu par chacun. Cette modification a pour effet de diminuer l'impact budgétaire net.
- Parts de marché du romosozumab – Traitement de deuxième intention : Comme mentionné précédemment, l'INESSS a réalisé son analyse sur l'ensemble de la population admissible au romosozumab, considérant qu'il est difficile d'évaluer les intentions de traitement de manière distincte, celles-ci étant interreliées. Après consultation avec les experts, ceux-ci étaient d'avis que les hypothèses retenues dans l'évaluation précédente concernant les parts de marché et la provenance de celles-ci sont toujours adéquates.

Une limite à l'analyse a également été relevée. En effet, il est suspecté que dans la population prévalente non traitée, certaines d'entre elles verront leur maladie évoluer graduellement dans le temps et nécessiteront un traitement de première intention. Ainsi, il est probable que la population traitée en première intention soit sous-estimée. Toutefois, peu de documentation scientifique nous permet de quantifier la proportion et le moment où ces patientes seront admissibles.

Impacts budgétaires de l'inscription de Evenity[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées exposées à un risque élevé à très élevé de fracture (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	804 557 $	2 103 349 $	2 922 683 $	5 830 589 $
Nombre de personnes	204	534	742	946
IMPACT NET[b]				
RAMQ	374 747 $	505 044 $	445 972 $	1 325 763 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[c]			1 287 344 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[d]			2 209 036 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations sont réalisées en tenant compte du fait que 30 % des patientes seraient intolérantes ou présenteraient une contre-indication aux bisphosphonates, donc qu'elles recevraient de l'acide zolédronique ou du dénosumab (30 % au lieu de 10 %).
d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation des prises de parts de marché du romosozumab de 25 % chez les patientes recevant un traitement de première intention (13, 19 et 23 % sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 1,3 M$ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription du romosozumab pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées à risque élevé ou très élevé de fracture. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 946 patientes recevraient le traitement au cours de ces années. Il convient de rappeler que ces estimations portent sur le traitement de première et de deuxième intention. Elles ne doivent donc pas être additionnées à celles réalisées lors de l'évaluation antérieure (INESSS 2020), puisqu'elles les remplacent.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 le romosozumab sur les listes des médicaments pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées.

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

Motifs de la position unanime

- La valeur thérapeutique du romosozumab a déjà été reconnue pour le traitement de l'ostéoporose en première et deuxième intentions chez les femmes ménopausées à risque élevé et très élevé de fracture.
- En traitement de première intention, le romosozumab suivi de l'alendronate est une stratégie qui génère plus de bénéfices (QALY), et ce, pour des coûts moindres comparativement à l'alendronate seul. Par ailleurs, selon les analyses de sensibilité effectuées, la probabilité que le romosozumab soit non efficient est marginale. En ce qui concerne la deuxième intention de traitement, les constats émis lors de l'évaluation précédente demeurent, à savoir que l'INESSS n'est pas en mesure d'évaluer adéquatement son efficience comparativement à la tériparatide.
- Son remboursement engendrerait des coûts d'environ 1,3 M$ sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant son inscription sur les listes pour le traitement de première et de deuxième intentions de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées à risque élevé ou très élevé de fracture.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du romosozumab pour le traitement de l'ostéoporose chez l'ensemble des femmes ménopausées qui sont exposées à un risque élevé et très élevé de fracture constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son usage était encadré par une indication reconnue qui favorise un usage approprié.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES À LA RECOMMANDATION

- À partir de la présente analyse d'impact budgétaire, chaque réduction de 1 % du prix du romosozumab diminue l'impact net sur trois ans de 58 306 $.
- Les analyses pharmacoéconomiques et d'impact budgétaire pour le traitement de deuxième intention reposent sur le prix de vente garanti de la tériparatide et ne tiennent pas compte d'une entente d'inscription confidentielle. De plus, puisque le ministre a sursis à sa décision malgré une recommandation favorable d'inscription émise par l'INESSS, elles ne considèrent pas le biosimilaire Osnuvo[MC] ni la version générique de la tériparatide. Leur intégration augmenterait, vraisemblablement de manière marginale, l'impact budgétaire net du romosozumab.
- Dans un souci de concordance, si le romosozumab est inscrit sur les listes des médicaments, il est recommandé de modifier l'indication reconnue pour le paiement de Forteo[MC] ainsi que celle transmise au ministre de Osnuvo[MC] et la version générique de la tériparatide. Celle proposée est la suivante :

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

Forteo[MC], Osnuvo[MC] et version générique

- pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées qui présentent une réponse inadéquate à une thérapie antirésorptive, définie par :

  - une nouvelle fracture de fragilisation survenue dans les 24 derniers mois à la suite de la prise continue de la thérapie antirésorptive pendant au moins 12 mois;
    ou
  - un score T mesuré à la hanche, au col fémoral ou au rachis lombaire inférieur ou égal à –2,5 et une diminution significative de la densité minérale osseuse, sous le score T observé en prétraitement, malgré la prise continue de la thérapie antirésorptive pendant au moins 24 mois chez une femme avec un antécédent de fracture de fragilisation.

  La durée maximale de l'autorisation est de 18 mois. Un retraitement avec la tériparatide n'est pas autorisé.

  Il est à noter que la tériparatide n'est pas autorisée si la personne a reçu le romosozumab, à moins d'une intolérance à ce dernier.

- L'incidence budgétaire de la modification de l'indication reconnue pour le paiement de la tériparatide est difficilement quantifiable, mais jugée marginale. Cela repose notamment sur l'avis d'experts, lesquels présument qu'elle n'aurait pas d'effet significatif sur leur pratique clinique. De plus, advenant l'inscription sur les listes du biosimilaire et de la version générique de la tériparatide, le coût de traitement des femmes qui pourraient dorénavant avoir y recours sera vraisemblablement diminué.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence de la santé publique du Canada**. L'ostéoporose et les fractures connexes au Canada : Rapport du système canadien de surveillance des maladies chroniques. 2020 Nov.
- **Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, et coll**. Alendronate has a residual effect on bone mass in postmenopausal Danish women up to 7 years after treatment withdrawal. Bone 2003;33(3):301-7.
- **Bessette L, Ste-Marie LG, Jean S, et coll.** The care gap in diagnosis and treatment of women with a fragility fracture. Osteoporos Int 2008;19(1):79-86.
- **Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et coll**. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med 2004;350(12):1189-99.
- **Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et coll.** American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 Update. Endocr Pract 2020;26:1-46.
- **Cheung AM, Feig DS, Kapral M, et coll.** Prevention of osteoporosis and osteoporotic fractures in postmenopausal women: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. CMAJ 2004;170(11):1665-7.
- **Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et coll.** Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2019;104(5):1595-1622.
- **Ettinger B, San Martin J, Crans G, et coll.** Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. J Bone Miner Res 2004;19(5):745-51.

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

- **Johnell O, Kanis JA, Oden A, et coll.** Fracture risk following an osteoporotic fracture. Osteoporos Int 2004;15:175-9.
- **Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et coll.** Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. Osteoporos Int 2020;31:1-12.
- **Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, et coll.** Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. N Engl J Med 2017;390:1585-94.
- **Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et coll.** Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA 2001;285:320-3.
- **McGinley JS, Ioannidis G, Kovacs CS.** Testing an evidence-based theoretical model of imminent (1-year) fracture risk in elderly women: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). Abstract SU0233. Presented at: The Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. Denver, Colorado. September 8-11, 2017.
- **NICE.** Technology appraisal guidance [TA464]. Bisphosphonates for treating osteoporosis. 2017.
- **Obermayer-Pietsch B, Marin F, McCloskey EV, et coll.** Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. J Bone Miner Res 2008;23(10):1591-1600.
- **Ostéoporose Canada** [site Web]. Disponible à : https://osteoporosecanada.ca/
- **Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et coll.** Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. 2010 Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. CMAJ 2010;182(17):1864–73.
- **Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et coll.** Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. N Engl J Med 2017;377:1417-27.
- **Teng GG, Curtis JR, Saag KG**. Mortality and osteoporotic fractures: is the link causal, and is it modifiable? Clin Exp Rheumatol 2008;5(51):S125-37.
- **Tran T, Bliuc D, Hansen L, et coll**. Persistence of excess mortality following individual nonhip fractures: A relative survival analysis. J Clin Endocrinol Metab 2018;103(9):3205–14.
- **van Geel TA, van Helden S, Geusens PP, et coll.** Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. Ann Rheum Dis 2009;68:99-102.
- **Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A, et coll**. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. Osteoporos Int 2013;24(1):209-17.
- **Guertin JR, Feeny D, Tarride JE**. Age- and sex-specific Canadian utility norms, based on the 2013–2014 Canadian Community Health Survey. CMAJ 2018;190(6):E155-61.
- **Svedbom A, Borgstöm F, Hernlund E, et coll**. Quality of life for up to 18 months after low-energy hip, vertebral, and distal forearm fractures-results from the ICUROS. Osteoporos Int 2018;29(3):557-66.

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

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

EYLEA[MC]

Toutes indications

Avis transmis au ministre en mai 2021

Marque de commerce : Eylea
Dénomination commune : Aflibercept
Fabricant : Bayer
Forme : Solution injectable (seringue)
Teneur : 40 mg/ml (0,177 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 seringue préremplie d'Eylea[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), de l'œdème maculaire diabétique (OMD), de l'œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) et de l'œdème maculaire consécutif à une occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indications reconnues pour le paiement

- pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge en présence de néovascularisation choroïdienne. L'œil à traiter doit également satisfaire aux 4 critères suivants :

  - acuité visuelle optimale après correction entre 6/12 et 6/96;
  - dimension linéaire de la lésion inférieure ou égale à 12 surfaces de disque;
  - absence d'atteinte structurelle permanente significative du centre de la macula. Cette atteinte structurelle est définie par de la fibrose, de l'atrophie ou une cicatrice disciforme chronique qui soit telle qu'elle empêche un bénéfice fonctionnel selon le médecin traitant;
  - évolution de la maladie au cours des 3 derniers mois, confirmée par une angiographie rétinienne, une tomographie de cohérence optique ou des changements récents de l'acuité visuelle.

  L'autorisation de la demande initiale est d'une durée maximale de 4 mois. Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir des données qui permettent de démontrer un effet bénéfique clinique, c'est-à-dire une stabilisation ou une amélioration de la condition médicale à partir d'une angiographie rétinienne ou d'une tomographie de cohérence optique. Les autorisations seront alors d'une durée 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).

L'administration recommandée est d'une dose de 2 mg par mois les trois premiers mois et tous les 2 mois par la suite. Étant donné qu'une minorité de patients pourrait bénéficier d'une administration plus fréquente, les autorisations seront données à raison d'une dose par mois et par œil. Il est à noter que l'aflibercept ne sera pas autorisé de façon concomitante avec le ranibizumab ou la vertéporfine pour traiter le même œil.

- pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire diabétique. L'œil à traiter doit également satisfaire aux 2 critères suivants :

  - acuité visuelle optimale après correction entre 6/9 et 6/96;
  - épaisseur du centre de la rétine supérieure ou égale à 250 µm.

  L'autorisation initiale est accordée pour une durée maximale de 6 mois à raison d'un maximum d'une dose par mois, par œil.

  Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir des données qui permettent de démontrer un effet bénéfique clinique, c'est-à-dire une stabilisation ou une amélioration de l'acuité visuelle mesurée sur l'échelle de Snellen et une stabilisation ou une amélioration de l'œdème maculaire évaluée par une tomographie de cohérence optique. Les demandes de renouvellement seront autorisées pour une durée maximale de 12 mois. L'administration recommandée est d'une dose tous les 2 mois, par œil. Étant donné qu'une minorité de patients pourrait bénéficier d'une administration plus fréquente, les autorisations seront données à raison d'une dose par mois et par œil.

  Il est à noter que l'aflibercept ne sera pas autorisé de façon concomitante avec le ranibizumab pour traiter le même œil.

- pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine centrale de la rétine. L'œil à traiter doit également satisfaire aux 2 critères suivants :

  - acuité visuelle optimale après correction entre 6/12 et 6/96;
  - épaisseur du centre de la rétine supérieure ou égale à 250 µm.

  L'autorisation initiale est accordée pour une durée maximale de 4 mois.

  Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir des données qui permettent de démontrer un effet bénéfique clinique, c'est-à-dire une stabilisation ou une amélioration de l'acuité visuelle mesurée sur l'échelle de Snellen et une stabilisation ou une amélioration de l'œdème maculaire évaluée par une tomographie de cohérence optique. Les demandes de renouvellement seront autorisées pour des durées maximales de 12 mois. Les autorisations sont données à raison d'un maximum d'une dose par mois, par œil.

  Il est à noter que l'aflibercept ne sera pas autorisé de façon concomitante avec le ranibizumab pour traiter le même œil.

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

- pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une occlusion d'une branche veineuse rétinienne.

  L'œil à traiter doit également satisfaire aux 3 critères suivants :

  - acuité visuelle optimale après correction entre 6/12 et 6/120;
  - épaisseur du centre de la rétine supérieure ou égale à 250 µm;
  - absence de déficit pupillaire afférent.

  L'autorisation initiale est accordée pour une durée maximale de 4 mois.

  Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir des données qui permettent de démontrer un effet bénéfique clinique, c'est-à-dire une stabilisation ou une amélioration de l'acuité visuelle mesurée sur l'échelle de Snellen et une stabilisation ou une amélioration de l'œdème maculaire évaluée par une tomographie de cohérence optique. Les demandes de renouvellement seront autorisées pour des durées maximales de 12 mois. Les autorisations sont données à raison d'un maximum d'une dose par mois, par œil.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'aflibercept est un agent anti-angiogénique qui se lie au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire de type A (VEGF-A) ainsi qu'au facteur de croissance placentaire. Grâce au blocage de ces facteurs, l'aflibercept réduit la croissance des vaisseaux sanguins et limite la perméabilité vasculaire. Il s'administre par voie intravitréenne et est indiqué, entre autres, pour le traitement :

- de la forme néovasculaire (humide) de la DMLA;
- de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OVCR;
- de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OBVR;
- de l'OMD.

La fiole d'aflibercept est actuellement inscrite pour ces indications dans la section des médicaments d'exception des listes des médicaments. Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS de la solution injectable en seringue préremplie à usage unique d'aflibercept.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de l'aflibercept administré par voie intravitréenne a déjà été reconnue par l'INESSS pour l'ensemble des indications demandées.

Santé Canada a approuvé la seringue préremplie d'aflibercept sur la base de données internes. L'absence d'étude clinique a été jugée acceptable pour ce produit, puisque la composition et la concentration de la solution contenue dans la seringue préremplie sont identiques à celles de la solution présente dans la fiole. Les propriétés physico-chimiques de ces produits sont par ailleurs similaires. Tout comme la solution

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

contenue dans la fiole d'aflibercept, la seringue préremplie renferme une quantité de produit suffisante pour l'administration de 2 mg d'aflibercept, soit la dose nécessaire pour le traitement d'un œil.

Besoin de santé
Actuellement, les patients atteints de DMLA, d'OMD ainsi que d'œdème maculaire consécutif à une OVCR ou à une OBVR peuvent être traités par des injections intravitréennes d'aflibercept, lesquelles sont préparées à partir de la solution injectable contenue dans la fiole. Par conséquent, la seringue préremplie d'aflibercept représenterait tout au plus une option de traitement additionnel. Cependant, la réduction des manipulations nécessaires avant l'injection avec la seringue préremplie d'aflibercept pourrait être avantageuse en réduisant le risque de contamination microbienne comparativement à la préparation de l'injection à partir de la solution contenue dans la fiole et pourrait ainsi accroître la sécurité des patients recevant une injection d'aflibercept.

En conclusion, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de la solution injectable d'aflibercept en seringue préremplie à la concentration de 40 mg/ml.

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

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie contenant 0,177 ml d'aflibercept à une concentration de 40 mg/ml est de 1 418 $. Puisque chaque seringue permet une administration unique, le coût d'acquisition par injection de 2 mg par œil est également de 1 418 $. Il est identique à celui obtenu avec la fiole, laquelle permet également l'administration d'une seule dose de 2 mg d'aflibercept par œil. Il convient de noter que la fréquence d'administration, peu importe la formulation, varie selon l'indication reconnue pour le paiement.

D'un point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif principal de comparer le coût d'un traitement avec la seringue préremplie d'aflibercept à celui avec la fiole, pour toutes les indications thérapeutiques inscrites sur les listes (DMLA, OBVR, OMD et OVCR). Cette analyse repose sur l'hypothèse selon laquelle l'efficacité et l'innocuité seraient similaires entre ces deux formulations. Elle est réalisée sur un horizon temporel d'un an ainsi que selon la perspective d'un ministère de la santé et des services sociaux. Les coûts considérés sont ceux d'acquisition des médicaments.

Le fabricant estime que le coût de traitement annuel avec la seringue préremplie est identique à celui avec la fiole, et ce, pour toutes les indications thérapeutiques concernées.

L'INESSS adhère aux hypothèses d'efficacité et d'innocuité similaires et considère donc que l'analyse de minimisation des coûts représente un devis adéquat. Ainsi, les constats économiques du fabricant sont jugés adéquats, à savoir que le coût de traitement par l'aflibercept sous forme de seringue préremplie est identique à celui sous forme de fiole. Par ailleurs, bien que cette dernière contienne une plus grande quantité de médicament, la quantité résiduelle est perdue après l'administration du traitement et ne peut être utilisée pour le deuxième œil; le volume qu'il est possible d'utiliser est donc identique à celui de la seringue préremplie.

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

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

Grâce à sa commodité, la nouvelle présentation d'aflibercept s'accompagne d'une préparation facilitée, associée à une économie de temps, pour les professionnels manipulant ce médicament.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'aflibercept en seringue préremplie. Elle repose principalement sur des statistiques de facturation. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre attendu d'ordonnances d'anti-VEGF (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	s. o.
Nombre attendu de fioles d'aflibercept remboursées (sur 3 ans)[a]	s. o.	129 638, 146 399 et 163 151
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de la seringue préremplie d'aflibercept (sur 3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %[b]	85 %, 100 % et 100 %
Provenance des parts de marché	Fiole d'aflibercept	Fiole d'aflibercept
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût de l'aflibercept en	Par ordonnance	Par unité
Seringue préremplie	[redacted] $	1 418 $
Fiole	[redacted] $	1 418 $

Anti-VEGF : Inhibiteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire; s. o. : Sans objet.

a Nombre estimé à partir d'une extrapolation des données de facturation de la RAMQ du 1er janvier 2018 au 31 décembre 2020.

b Le fabricant estime que les fioles d'aflibercept représentent environ [redacted] % du marché des anti-VEGF et que ces parts demeureraient stables dans les trois prochaines années. Ces dernières lègueraient donc [redacted], [redacted] et [redacted] % de leurs parts à la seringue préremplie dans les trois prochaines années.

Selon le fabricant, l'impact sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de l'aflibercept en seringue préremplie serait nul, avec le remboursement de [redacted] ordonnances.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a apporté des modifications à un ensemble de valeurs et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Population admissible au traitement : Le fabricant a réalisé ses estimations à partir des données historiques extraites de la base *IQVIA PharmaStat* et retient l'ensemble des demandes de remboursement d'anti-VEGF réclamées au régime public d'assurance médicaments. L'INESSS, pour sa part, circonscrit plutôt la taille du marché en ciblant le nombre attendu de fioles d'aflibercept remboursées. Les tendances d'utilisation sont extrapolées à partir des statistiques de facturation de la RAMQ de janvier 2014 jusqu'à décembre 2020. Cela n'a pas d'effet sur l'impact budgétaire net, mais diminue la taille du marché ciblé, puisque l'utilisation du ranibizumab est exclue.

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

- Parts de marché de la seringue préremplie d'aflibercept : Le fabricant les estime à partir de celles qui auraient été observées pour le ranibizumab dans les trois années suivant l'octroi de son avis de conformité (2015 à 2018). L'INESSS retient une approche similaire, dans laquelle il s'appuie sur les parts de marché annuelles de la seringue de ranibizumab suivant son inscription en 2015 sur les listes des médicaments, comparativement à celles détenues par la fiole. Suivant cette tendance, il est attendu que les parts de marché de la seringue atteignent 100 % dès la deuxième année.
- Coût de l'aflibercept : L'analyse du fabricant présume qu'une ordonnance correspond à une unité et calcule donc son coût en conséquence, en y ajoutant la marge bénéficiaire du grossiste. À des fins de simplification, l'INESSS retient uniquement le coût d'acquisition unitaire dans son analyse, puisqu'il est identique pour les deux formulations et que ces dernières permettent une même durée de traitement. Conséquemment, il est présumé que la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien ne seraient pas différentiels. Ces modifications sont sans effet sur l'analyse d'impact budgétaire net.

Impacts budgétaires de l'inscription de la seringue préremplie d'Eylea[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la DMLA, l'OBVR, l'OMD et l'OVCR (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	156 253 265 $	207 593 655 $	231 348 188 $	595 195 108 $
Nombre d'unités	110 193	146 399	163 151	419 743
IMPACT NET[b]				
RAMQ	0 $	0 $	0 $	0 $

DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge; OBVR : Œdème maculaire secondaire à une occlusion de la branche veineuse rétinienne; OMD : Œdème maculaire diabétique; OVCR : Œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale rétinienne.

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

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

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'inscription des seringues préremplies d'aflibercept s'accompagnerait d'un impact budgétaire net nul sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années, pour le remboursement d'environ 420 000 seringues.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'inscrire la seringue préremplie de solution pour injection intravitréenne d'aflibercept sur les listes des médicaments, à certaines conditions. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique de l'aflibercept par voie intravitréenne a déjà été reconnue pour le traitement des indications demandées.
- La composition et la concentration de la solution contenue dans la seringue préremplie sont identiques à celles de la solution contenue dans la fiole.
- La seringue préremplie d'aflibercept ne comble pas un besoin de santé; elle représente une option additionnelle. Elle permet toutefois de réduire les manipulations par rapport à sa présentation en fiole et pourrait ainsi réduire le risque de contamination microbienne.
- La seringue préremplie ainsi que la fiole sont toutes les deux à usage unique et du même prix unitaire. Cela fait que, indépendamment de l'indication thérapeutique, l'administration du traitement à l'aide de la seringue préremplie ne s'accompagne d'aucune augmentation du coût 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).

traitement par patient. La seringue préremplie d'aflibercept est donc réputée efficiente comparativement à la fiole. Toutefois, il convient de noter que cette dernière n'avait pas été jugée efficiente lors de son évaluation pour le traitement de l'OBVR (INESSS 2017).

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis et ne tiennent pas compte de l'entente d'inscription confidentielle de la fiole d'aflibercept.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bayer Inc.** Eylea[MC]. Monographie de produit. 2020/12/22. [En ligne. Page consultée le 15 février 2021] https://omr.bayer.ca/omr/online/eylea-pm-fr.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Eylea[MC] - Œdème maculaire consécutif à une occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR). Québec, Qc INESSS; 2017: disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2017/Eylea_OBVR_2017_02.pdf.

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

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

FREESTYLE LIBRE 2[MC]

Diabète

Avis transmis au ministre en mai 2021

Marque de commerce : FreeStyle Libre 2
Dénomination commune : Capteur FreeStyle Libre 2
Fabricant : AB Diabète
Forme : Capteur

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 FreeStyle Libre 2[MC] sur la *Liste des médicaments* du régime général d'assurance médicaments (RGAM) pour l'autosurveillance de la glycémie chez les patients diabétiques de 4 ans ou plus traités par insulinothérapie, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

♦ Pour l'autosurveillance de la glycémie des personnes diabétiques de 4 ans et plus.

À l'instauration du traitement, la personne :

- de moins de 18 ans doit être atteinte du diabète de type 1;
- de 18 ans et plus doit satisfaire aux 2 critères suivants :
  - thérapie insulinique intensive (traitement par pompe à insuline ou ≥ 3 injections d'insuline par jour);
    et
  - épisodes fréquents d'hypoglycémie durant la dernière année, malgré l'adhésion à un plan de gestion de la glycémie.

La demande initiale est autorisée pour une période de 6 mois afin d'évaluer la capacité des patients à utiliser FreeStyle Libre 2[MC] et à porter le capteur.

Les demandes de poursuites de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois si la personne montre une utilisation optimale de FreeStyle Libre 2[MC] ou FreeStyle Libre[MC], soit au moins 70 % du temps.

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

FreeStyle Libre[MC] est un système flash (ou intermittent) de surveillance du taux de glucose interstitiel en temps réel. Il est muni d'un capteur qui comporte un filament stérile souple qui est inséré sous la peau du bras et d'un lecteur. Des mesures du glucose sont générées toutes les minutes et le lecteur permet de visualiser les résultats par balayage au-dessus du capteur. FreeStyle[MC] Libre est indiqué pour les patients de 18 ans et plus, alors que FreeStyle Libre 2[MC] est indiqué pour les personnes de 4 ans et plus atteintes de diabète sucré.

FreeStyle Libre 2[MC] est une évolution du système FreeStyle Libre[MC] qui a été préalablement évalué par l'INESSS pour la population adulte atteinte de diabète. FreeStyle Libre 2[MC] comporte des fonctionnalités supplémentaires. En effet, comparativement au capteur FreeStyle Libre[MC], les principales modifications apportées au FreeStyle Libre 2[MC] sont :

- Une évolution de l'algorithme déterministe permettant la détection des épisodes hypo et hyperglycémiques;
- L'ajout d'un système d'alarme en temps réel optionnel et déconnectable, grâce au mode de communication sans fil Bluetooth[MC] Low Energy. Pour recevoir les alarmes, il faut les activer et l'utilisateur doit maintenir en permanence le lecteur et le capteur à une distance maximale de six mètres.
- Une diminution de l'autonomie de la batterie du lecteur (quatre jours pour FreeStyle Libre 2[MC] vs sept jours pour FreeStyle Libre[MC]).
- L'amélioration de la précision du capteur FreeStyle Libre 2[MC].

Particularités du système FreeStyle Libre 2[MC]

Durée de vie du capteur	14 jours
Pour décision de traitement	Oui
Étalonnage	Aucun
Alertes	Oui, optionnelles
Alertes prédictives d'hypoglycémie et d'hyperglycémie	Non
Alerte Urgence Bas	Oui
Interférences	Dose d'acide ascorbique > 500 mg/j
Compatibilité	Lecteur FreeStyle Libre 2[MC], iOS, Android
Partage de données	Oui, avec LibreView[MC]
Connexion possible avec une pompe à insuline	Non

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de FreeStyle Libre 2[MC] par l'INESSS. FreeStyle Libre 2[MC] remplacera progressivement FreeStyle Libre[MC], qui est présentement inscrit sur la *Liste des médicaments* du régime général d'assurances médicament (RGAM) à la section des médicaments d'exception. Toutefois, l'indication du FreeStyle Libre[MC] pour une population pédiatrique n'a jamais été évaluée par 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).

BREF HISTORIQUE D'ÉVALUATION DE FREESTYLE LIBRE[MC]

Septembre 2018	Avis d'inscription - avec condition sur la *Liste des médicaments* – Médicament d'exception
Mars 2020	Modification d'une indication reconnue
Décembre 2020	Maintien de l'inscription
Décembre 2020	Modification d'une indication reconnue

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Besoin de santé

Le diabète est une pathologie complexe, évolutive et chronique. Elle se caractérise par une augmentation des taux de glucose sanguin et est associée à une morbidité significative et à une mortalité précoce du fait de ses complications chroniques. Les complications aigües du diabète sont des urgences métaboliques causées par l'hyperglycémie, une acidocétose ou l'hypoglycémie.

L'objectif du traitement du diabète est de maintenir une glycémie la plus normale possible tout en évitant les hypoglycémies. Pour la plupart des patients diabétiques de type 1(DT1) et de type 2 (DT2), une HbA1c de ≤ 7 % est souhaitable (ADA 2018, Imran 2018). La mesure du glucose est donc une composante essentielle de la gestion efficace du diabète. Chez les personnes traitées au moyen d'insuline, il est recommandé de vérifier fréquemment la glycémie. Cela implique que les patients insulinotraités doivent vérifier souvent leur glycémie, parfois jusqu'à plus dix fois par jour (ADA 2018).

La glycémie capillaire est souvent perçue comme douloureuse et inconfortable par les patients, en plus d'être une contrainte qui touche plusieurs sphères de la vie quotidienne. De plus, la mesure du taux de glucose par glycémie capillaire ne fournit qu'un portrait instantané de la glycémie. Même en étant pratiquée plusieurs fois par jour, la glycémie capillaire ne donne pas d'information sur les changements rapides et les fluctuations du taux de glucose, information pourtant nécessaire à la prévention des hypoglycémies et des hyperglycémies. Par conséquent, une autosurveillance sous-optimale est rapportée comme étant un problème fréquent chez les patients.

On estime qu'environ 70 % des DT1 n'atteindraient pas les cibles glycémiques recommandées, ce qui les expose à un risque accru de complications chroniques. Les épisodes d'hypoglycémie nocturne ou grave constituent un problème important chez ces patients. Les épisodes d'hypoglycémie sévères, non sévères et nocturnes constituent également un problème important chez les patients diabétiques traités par insulinothérapie. Les adultes DT1 peuvent éprouver en moyenne environ 1 épisode d'hypoglycémie symptomatique (nocturnes ou diurnes) par semaine et de 0,2 à 3,2 épisodes d'hypoglycémie grave par année, dont 11 % aboutiraient à des complications (Donnelly 2005, Elliott 2016, Frier 2014, Cryer 2009, Hypoglycaemia Study Group 2007). Certaines études réalisées dans un contexte canadien et au Québec rapportent un taux d'hypoglycémie non sévère plus élevé (Desjardins 2016, Savard 2016, Ratzki-Leewing 2018).

Concernant les besoins de santé spécifiques aux patients diabétiques de type 2 (DT2), bien qu'importants, les épisodes d'hypoglycémie sont moins fréquents chez cette population. De plus, du fait de leur âge

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

moyen et de la physiopathologie sous-jacente de leur maladie, les patients DT2 présentent un risque cardiovasculaire plus important que les patients DT1.

Parmi les besoins de santé spécifiques à la population pédiatrique, notons que les jeunes enfants sont jugés davantage à risque d'hypoglycémie grave (ADA 2018), que la principale cause de mortalité et de morbidité chez les enfants et les adolescents DT1 est liée à la fréquence élevée d'acidocétose diabétique (Rewers 2008, Lévy-Marchal 2001, Rosilio 1998, Smith 1998) et que l'hyperglycémie a des effets potentiels sur le développement cognitif (Cameron 2015, Cameron 2014, Ryan 2006). La dépendance du jeune patient diabétique pour la gestion de sa maladie constitue un fardeau supplémentaire pour son entourage (parents, école, service de garde) : manipulation de sang pour les glycémies, peur des hypoglycémies nocturnes et diurnes, etc. De plus, l'adolescence est une période où d'une part, les besoins en insuline sont très changeants et d'autre part, une majorité de patients est réfractaire aux traitements ou aux prises de glycémies et souhaite éviter d'être différente de ses pairs.

Enfin, la spontanéité de l'activité physique, la variabilité de la prise alimentaire et le rythme de vie très changeant d'un enfant ou d'un adolescent ou même de certains adultes amènent un besoin plus élevé de mesures de glycémie capillaire à effectuer (par l'entourage ou le patient lui-même).

L'accès au FreeStyle Libre^{MC} pour les personnes diabétiques de 18 ans et plus (inscription avec condition sur la Liste des médicaments – médicament d'exception) vise à répondre au besoin de santé d'une partie de cette population. Toutefois à ce jour, aucun dispositif de mesure du glucose interstitiel n'est offert aux patients pédiatriques atteints du diabète.

Analyse des données

Le dossier de soumission du fabricant pour l'ajout du FreeStyle Libre 2^{MC} sur la *Liste des médicaments* du RGAM comprend principalement des études cliniques effectuées avec l'ancienne version de l'appareil, soit FreeStyle Libre^{MC}. Selon le fabricant, le système FreeStyle Libre 2^{MC} comporte tous les avantages du système FreeStyle Libre^{MC} et il offre la même facilité de surveillance du glucose, de même que la fonctionnalité supplémentaire d'alarmes en temps réel optionnelles. Bien que la nature du changement d'algorithme du FreeStyle Libre 2^{MC} demeure floue, les cliniciens consultés s'entendent pour considérer FreeStyle Libre 2^{MC} comme une évolution du FreeStyle Libre^{MC}. Par conséquent, les cliniciens estiment que les données probantes qui appuient le système FreeStyle Libre^{MC} s'appliquent aussi au système FreeStyle Libre 2^{MC}. Une étude de performance/précision du FreeStyle Libre 2^{MC} est présentée pour les populations adulte et pédiatrique. Aucune donnée clinique spécifique à FreeStyle Libre 2^{MC} n'a été soumise pour la population adulte ou pédiatrique.

La majorité des études soumises par le fabricant ont été considérées lors des évaluations précédentes du FreeStyle Libre^{MC} et n'ont pas été évaluées de nouveau. Les publications considérées dans le présent dossier concernent les données cliniques FreeStyle LiLibre^{MC} chez la population pédiatrique (Alva 2020, Campbell 2018).

<u>Étude de performance/précision de Freestyle Libre2^{MC}</u>

L'étude d'Alva (2020) avait pour objectif d'évaluer la performance et la précision du FreeStyle Libre 2^{MC} comparativement à la valeur de glucose sanguin de référence obtenue en laboratoire (Yellow Springs Instrument, YSI) chez des populations adulte et pédiatrique (≥ 4 ans) DT1 et DT2. Les adultes se 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).

présentés à une clinique pour 3 séances de 10 heures aux jours 1-3, 7-9 et 12-14. Pour les patients pédiatriques, le protocole était de 2 séances de 8 heures aux jours 1-2, 7-9 ou 12-14. Le résultat d'intérêt principal était le MARD, une mesure standardisée utilisée pour évaluer la précision des appareils de mesure du glucose en comparant les données de l'appareil avec celles obtenues en laboratoire. Les résultats de MARD peuvent être comparés d'un appareil à l'autre. Le terme MARD se traduit par moyenne absolue des différences relatives (MARD, *mean absolute relative difference*).

Les principaux résultats sont rapportés dans les tableaux suivants :

Précision globale du FreeStyle Libre 2^MC^ et du FreeStyle Libre^MC^ comparativement à la valeur de laboratoire

	FreeStyle Libre 2^MC^			FreeStyle Libre^MC^		
Groupes sujets	**Nombre de comparaisons**	**Nombre de sujets**	**MARD %**	**Nombre de comparaisons**	**Nombre de sujets**	**MARD %**
Adultes	18 807	144	9,2	12 172	nd	11,2
Enfants (6 – 17 ans)	6 546	129	9,7	s. o.	s. o.	s. o.
Enfants (4 – 5 ans)	341	8	11,8	s. o.	s. o.	s. o.

MARD : *Mean absolute relative difference;* nd : Non disponible; s. o. : Sans objet.

Précision de FreeStyle Libre 2^MC^ comparativement à la valeur de laboratoire pour différentes concentrations de glucose

Valeur du glucose obtenue en laboratoire, mmol/L	**MARD, %**	
	Pédiatrique (n)	**Adulte (n)**
2,2 – 2,8	8,8 (62)	9,1 (215)
2,8 – 4,4	6,8 (1 213)	7,0 (4 482)
4,5 – 10,0	11,3 (2 350)	10,1 (6 319)
10,0 – 16,7	8,3 (2 058)	7,5 (5 311)
16,7 – 22,2	7,3 (871)	7,1 (2 492)
22,3 – 27,8	6,0 (30)	10,2 (106)
Global	9,7 (6 584)	9,2 (18 926)

MARD : *Mean absolute relative difference.*

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

- La qualité méthodologique de l'étude est jugée de bonne qualité pour l'objectif;
- Les participants (n = 144 adultes dont 8,9 % de patients DT2 et n = 129 enfants dont 1,4 % de patients DT2) ont porté 2 capteurs (un sur chaque bras) pendant 14 jours;
- L'ensemble de la population couverte par l'indication est représenté;
- Peu de participants de la tranche d'âge 4-5 ans;
- À titre informatif, FreeStyle Libre^MC^ présente un MARD global de 11,2 % et un MARD allant de 19 % à 24 % dans des plages de taux de glucose faible (≤ 3,9 mmol\L) (Fokkert 2017, Boscari 2018, Charleer 2018).

Les résultats de Alva (2020) montrent une amélioration de la précision du capteur FreeStyle Libre 2^MC^ comparativement à celle du FreeStyle Libre^MC^. Cette amélioration se traduit par un MARD de 9,2 % chez

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 adultes et de 9,7 % chez les jeunes de 6 et 17 ans. Ils indiquent aussi une meilleure précision du dispositif en présence de valeurs de glucose bas. À la lumière de ces améliorations, les cliniciens consultés indiquent que les incertitudes préalablement soulevées quant à la précision du FreeStyle Libre^MC en présence du taux de glucose bas ne s'appliquent pas FreeStyle Libre 2^MC.

Des distinctions entre les données pour les adolescents (préadolescents et adolescents) et un nombre plus élevé de participants âgés de 4-5 ans auraient été souhaitables. Une possible plus faible précision du capteur est notée chez les 4-5 ans, mais le faible nombre de participants de cette tranche d'âge explique probablement ces résultats.

Données chez la population pédiatrique

L'étude prospective multicentrique à bras unique SELFY (Campbell 2018) constitue l'étude pivot pour l'évaluation du FreeStyle Libre^MC chez une population pédiatrique. Le but de cette étude est de démontrer la non-infériorité de l'utilisation du FreeStyle Libre^MC pour le maintien du temps dans la cible comparativement à la mesure du glucose par glycémie capillaire auprès de jeunes DT1de 4 à 17 ans. Pour participer à l'étude, les jeunes de 4 à 17 ans devaient être DT1 depuis au moins 1 an, être en régime d'insuline depuis les 2 derniers mois et effectuer au moins 2 glycémies capillaires par jour. Les 76 participants ont porté le système flash de mesure du glucose capillaire pendant 8 semaines. Le paramètre d'évaluation principal est le temps passé dans la cible glycémique (entre 3,9 et 10,0 mmol/l). Les auteurs ont prédéfini une borne de non-infériorité de 1,2 h/jour de temps dans la cible glycémique lors de l'utilisation de l'appareil par rapport à la période de glycémie capillaire. Le nombre et la durée des événements d'hypo et d'hyperglycémie, l'$HbA1_c$, la fréquence quotidienne des glycémies capillaires et des balayages, les doses d'insuline utilisées, le poids corporel et l'indice de masse corporelle constituent les variables secondaires évaluées. Le test-t apparié a été utilisé pour évaluer la non-infériorité du dispositif en comparaison des tests de glycémie capillaire. Les paramètres de la gestion du diabète ont été comparés avant et après l'utilisation de FreeStyle Libre^MC.

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

- Cette étude a été réalisée avec la première version du capteur, FreeStyle Libre^MC;
- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique et les risques de biais sont considérés comme faibles;
- Le nombre de sujets est considéré comme adéquat, particulièrement pour une population pédiatrique;
- La durée médiane du suivi de huit semaines est jugée courte, mais suffisante pour un devis de non-infériorité;
- Le plan statistique est adéquat pour l'objectif de l'étude;
- Les caractéristiques de bases de la population à l'étude indiquent qu'il s'agit d'une population montrant une gestion exemplaire de son diabète (7,3 bandelettes/jour), utilisation qui ne correspond pas au contexte québécois observé dans cette population;

La valeur de temps dans la cible glycémique s'est améliorée de 1,0 h/jour avec l'utilisation de FreeStyle Libre^MC pendant 8 semaines ($p = 0,006$; IC95 % 0,30-1,65) satisfaisant le critère de non-infériorité établi par les auteurs. Les cliniciens consultés appuient les résultats qui démontrent la non-infériorité du FreeStyle Libre^MC comparativement aux glycémies capillaires pour la population de 4 à 17 ans. Toutefois,

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

les cliniciens jugent que les données ne sont pas suffisantes pour attribuer une supériorité au FreeStyle Libre[MC] comparativement à l'utilisation de bandelettes chez la population pédiatrique.
Enfin, une justification plus détaillée et soutenue par la littérature du seuil de 1,2 h/jour de temps dans la cible pour établir la non-infériorité aurait été souhaitable.

Autres publications
Sept nouvelles publications ont été soumises par le fabricant dans le dossier d'évaluation (Edge 2017, El Hayek 2020, Messaoui 2019, Deshmukh 2020, Bergenstal 2021, Wright 2021, El Hayek 2021(2)). Ces études, toutes de nature observationnelle, ont été effectuées avec FreeStyle Libre[MC] et menées auprès de différentes populations (pédiatriques, adultes DT1, adultes DT2 avec ou sans insuline, utilisation ou non de pompe à insuline).

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

- l'absence de groupe contrôle de ces études limite la portée de l'interprétation des résultats et les liens de causalité pouvant être établis entre l'utilisation du dispositif et les résultats observés;
- les études de cohortes et les données obtenues en contexte réel de soins comportent d'importantes limites et un nombre important de biais (les populations à l'étude dans ces publications sont souvent hétérogènes et peu d'informations sont disponibles sur les facteurs confusionnels potentiels).

De façon générale, les résultats de ces études suggèrent des effets bénéfiques de l'utilisation de ce dispositif sur différents paramètres de contrôle glycémique de même que sur la qualité de vie : amélioration de certains paramètres de l'échelle de stress lié au diabète (DDS) (El Hayek 2020, Deshmukh 2020), diminution des événements d'hypoglycémie sévère (Messaoui 2019, Deshmukh 2020) et non sévère (El-Hayek 2021 [2]), réduction de l'HbA1c (Deshmukh 2020, Wright 2021), diminution des hospitalisations liées aux hypoglycémies sévères ou hyperglycémies (Bergenstal 2021, Deshmukh 2020), amélioration de l'autogestion du diabète (El-Hayek 2021 [2]). Toutefois, les cliniciens soulèvent que les données observationnelles ou en contexte réel de vie présentées au dossier par le fabricant ne peuvent pas, à elles seules, servir à la démonstration des bénéfices cliniques attribuables au dispositif pour la population diabétique traitée par insuline.

Perspective du patient
Au cours de l'évaluation, L'INESSS a reçu un questionnaire d'une patiente diabétique. Elle y mentionne ses difficultés associées au contrôle de la maladie (bouts des doigts durcis, douloureux et fragilisés en raison des prises de glycémies capillaires) qui ont des répercussions sur les activités de la vie quotidienne : nécessité d'avoir un horaire régulier, contraintes sévères dans l'alimentation, etc. Elle mentionne que l'usage du FreeStyle Libre[MC] est facile, lui permet un meilleur contrôle de la glycémie de même qu'un meilleur suivi par l'équipe de soins. Aucun commentaire spécifique à FreeStyle Libre 2[MC] n'a été reçu.

Perspective des cliniciens
L'INESSS a reçu une lettre d'une infirmière clinicienne qui rapporte que l'utilisation du FreeStyle Libre[MC] est un outil favorisant une bonne adhésion thérapeutique du patient et permettant une supervision à distance très aidante dans les suivis avec les patients. Facile d'utilisation, il favoriserait également l'autoévaluation du patient. Toutefois, elle rapporte un problème fréquent d'adhésion du capteur.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 groupe de travail composé de quatre cliniciens (endocrinologues, pédiatre, infirmière) ayant une expérience dans le traitement des personnes diabétiques a été formé. Les éléments suivants ont été mentionnés lors de la consultation :

- Pour considérer FreeStyle Libre 2MC comme une évolution du FreeStyle LibreMC, les cliniciens se sont appuyés sur la similarité des interfaces d'utilisation et de présentation entre les deux capteurs, la fiabilité supérieure (MARD) du FreeStyle Libre 2MC et l'utilisation d'une technologie identique concernant les processus de la mesure du glucose. Par conséquent, les experts estiment que les effets cliniques observés avec FreeStyle LibreMC sont transposables au FreeStyle Libre 2MC.
- Les cliniciens considèrent que la présence d'une alarme optionnelle sur FreeStyle Libre 2MC s'avère être un atout pour les patients et leur entourage. Toutefois, en l'absence d'étude appuyant ce bénéfice, des incertitudes demeurent concernant la fonctionnalité des alarmes du FreeStyle Libre 2MC et les effets de celles-ci sur les paramètres glycémiques.
- Les cliniciens ont souligné un besoin de santé particulier à la population pédiatrique qui a de la difficulté à communiquer et à reconnaître les symptômes d'hypoglycémie. Par ailleurs, il est commun de maintenir volontairement des glycémies plus élevées en vue d'éviter les hypoglycémies et leurs effets néfastes chez cette population.
- Les cliniciens réitèrent la nécessité d'une éducation préalable à l'utilisation du dispositif pour assurer une utilisation optimale et efficiente du dispositif, et ce, tant chez la population adulte que pédiatrique.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de reconnaître à FreeStyle Libre 2MC, comparativement aux glycémies capillaires, une valeur thérapeutique non incrémentale pour la population adulte diabétique avec les mêmes critères que ceux de FreeStyle LibreMC et pour la population pédiatrique atteinte du diabète de type 1.

Motifs de la position unanime

- Une amélioration de la précision du capteur FreeStyle Libre 2MC est reconnue comparativement à celle du capteur précédent, FreeStyle LibreMC. La présence d'une alarme optionnelle sur FreeStyle Libre 2MC s'avère être un atout pour les patients et leur entourage. Toutefois, en l'absence d'étude à ce sujet, des incertitudes demeurent concernant la fonctionnalité des alarmes de FreeStyle Libre 2MC et les effets de celles-ci sur les paramètres glycémiques.
- Les résultats cliniques obtenus avec le capteur FreeStyle LibreMC sont transposables à FreeStyle Libre 2MC pour la population tant adulte que pédiatrique.
- Considérant la vulnérabilité des enfants à un contrôle non optimale des taux de glucose, une grande proportion de patients pédiatriques DT1 pourrait bénéficier de l'utilisation du FreeStyle Libre 2MC pour l'autosurveillance des taux de glucose.
- Les nouvelles données disponibles depuis la dernière évaluation de FreeStyle LibreMC sont jugées de très faible qualité et insuffisantes pour reconnaître une valeur thérapeutique incrémentale du dispositif comparativement aux glycémies capillaires chez une population diabétique traitée par insuline.
- Bien que FreeStyle Libre 2MC soit plus précis que son prédécesseur et qu'il soit muni d'alarmes optionnelles, des études randomisées contrôlées sont nécessaires pour lui attribuer 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).

effets cliniques supérieurs à FreeStyle Libre[MC] sur les paramètres du contrôle glycémiques. En effet, considérant la grande prévalence de la maladie visée par le dispositif, le niveau de preuve scientifique attendu est supérieur.

- L'INESSS rappelle que l'éducation des patients est nécessaire afin d'acquérir la maitrise de l'application du capteur et d'apprendre à interpréter et à utiliser les informations transmises par le FreeStyle Libre 2[MC]. Les experts consultés soulignent également l'importance et la nécessité d'une telle éducation préalable à l'utilisation du dispositif, pour en assurer une utilisation optimale et efficiente.

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

Le prix soumis d'un capteur FreeStyle Libre 2[MC] est de [redacted] $. En considérant un remplacement toutes les deux semaines, son coût d'acquisition annuel est de [redacted] $, auquel s'ajoute celui des bandelettes réactives (199 $). Le coût du capteur est [redacted] à celui de FreeStyle Libre[MC] et [redacted] à celui des bandelettes réactives seules (658 $).

Population pédiatrique

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-conséquences non publiée. Elle a pour objectif de mettre en parallèle différents paramètres cliniques et économiques pertinents entre FreeStyle Libre 2[MC] et la surveillance de la glycémie capillaire à l'aide de bandelettes réactives chez la population pédiatrique. Selon le fabricant, FreeStyle Libre 2[MC] permettrait notamment une amélioration du contrôle glycémique, de la satisfaction par rapport au traitement et de la qualité de vie, pour un coût de traitement supérieur.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, au regard des données provenant notamment de l'étude SELFY, il juge qu'il ne se dégage aucun bénéfice clinique différentiel entre FreeStyle Libre 2[MC] et la surveillance de la glycémie capillaire à l'aide de bandelettes réactives. Ainsi, dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires, un devis de minimisation des coûts est privilégié par l'Institut. Un paramètre incertain dans cette analyse est le nombre quotidien moyen de bandelettes utilisées par les patients, autant en concomitance avec FreeStyle Libre 2[MC] que seules. C'est pourquoi cette incertitude est explorée en analyse de sensibilité.

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

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant FreeStyle Libre 2MC à l'autosurveillance par mesure de la glycémie capillaire chez les personnes diabétiques de type 1 âgées de 4 à 17 ans (INESSS)

Médicament	Coût de traitement annuel moyen[a]	Différentiel de coûts
SCÉNARIO DE BASE[b]		
FSL2	[redacted] $	[redacted] $
GC	794 $	
BORNE MINIMALE[c]		
FSL2	[redacted] $	[redacted] $
GC	2 227 $	
BORNE MAXIMALE[d]		
FSL2	[redacted] $	[redacted] $
GC	612 $	

FSL2 : FreeStyle Libre 2MC; GC : Glycémie capillaire.

a Il inclut le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Il est considéré que les patients pratiquant la surveillance par GC utilisent en moyenne 2,6 bandelettes par jour, alors que ceux utilisant FSL2 prennent quant à eux en moyenne 0,8. Ces données sont tirées des statistiques de facturation de la RAMQ s'échelonnant du 1er février 2020 au 31 janvier 2021.

c Il est considéré que les patients pratiquant la surveillance de leur glycémie à l'aide de bandelettes en utilisent en moyenne 7,7 par jour, alors que ceux utilisant FSL2 prennent quant à eux en moyenne 1,6, comme observé dans l'étude SELFY.

d Il est considéré que les patients pratiquant la surveillance de leur glycémie par GC utilisent en moyenne 1,9 bandelette par jour, alors que ceux utilisant FSL2 en prennent 0,4. Ces données sont tirées des statistiques de facturation de la RAMQ s'échelonnant du 1er février 2020 au 31 janvier 2021 ainsi que de l'évaluation de FreeStyle LibreMC (INESSS 2018).

Il en ressort que le traitement d'un patient avec le FreeStyle Libre 2MC plutôt qu'avec les bandelettes réactives s'accompagne de bénéfices de santé similaires, mais constitue une option plus coûteuse.

Population adulte

Une analyse de minimisation des coûts non publiée a également été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif de comparer FreeStyle Libre 2MC à FreeStyle LibreMC sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Cette analyse s'appuie sur une transposition à la nouvelle version des données probantes appuyant l'efficacité de la première version du dispositif. Ainsi, selon le fabricant, le coût de FreeStyle Libre 2MC est [redacted] celui de FreeStyle LibreMC. L'INESSS est en accord avec cette approche et les conclusions qui en découlent, puisque rien ne porte à croire que ces deux versions du dispositif puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles.

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

L'INESSS rappelle que l'éducation des patients est nécessaire afin d'acquérir la maîtrise de l'application du capteur et d'apprendre à interpréter et à utiliser les informations transmises par le FreeStyle Libre 2MC. Les experts consultés soulignent également l'importance et la nécessité d'une telle éducation préalable à l'utilisation du dispositif, pour en assurer une utilisation optimale et efficiente. Une disparité régionale dans l'accessibilité à l'éducation est rapportée et suscite l'inquiétude des experts consultés.

Enfin, l'entourage du jeune patient diabétique (parents, école, service de garde, etc.) est affecté par le fardeau que constitue la gestion quotidienne de la maladie (manipulation de sang pour les glycémies, peur des hypoglycémies nocturnes et diurnes, etc.).

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de FreeStyle Libre 2[MC] pour la surveillance de la glycémie chez les personnes diabétiques âgées de 4 ans ou plus et suivant une insulinothérapie. Elle repose notamment sur des statistiques de facturation, des écrits scientifiques et des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Population pédiatrique		
Population pédiatrique atteinte de diabète de type 1 (année de référence)	[redacted]	s. o.
Proportion de DT1 chez les moins de 20 ans	[redacted] %	s. o.
Population diabétique âgée de 4 à 17 ans	[redacted]	s. o.
Nombre d'enfants admissibles à FSL2 sur 3 ans (cumulatif)	[redacted], [redacted] et [redacted]	738, 725 et 712[a]
Population adulte		
Patients adultes traités par insulinothérapie (année de référence)	[redacted]	s. o.
Nombre d'adultes admissibles à FSL2 sur 3 ans (cumulatif)	[redacted], [redacted] et [redacted]	18 786, 20 996 et 22 680[b]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de FSL2[c]		
Population pédiatrique	[redacted], [redacted] et [redacted] %	35, 50 et 70 %
Population adulte	[redacted], [redacted] et [redacted] %	50, 100 et 100 %
Provenance des parts de marché de FSL2		
Population pédiatrique	GC	GC
Population adulte	FSL	FSL
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût moyen annuel[d]		
FSL2	[redacted] $	[redacted] $
FSL	[redacted] $	2 825 $
GC	[redacted] $	794 $

DT1 : Diabétiques de type 1; FSL : FreeStyle Libre[MC]; FSL2 : FreeStyle Libre 2[MC]; GC : Glycémie capillaire; s. o. : Sans objet.

a Le nombre de patients pédiatriques admissibles à FSL2 est extrapolé à partir des statistiques de facturation de la RAMQ des enfants traités par insulinothérapie intensive s'échelonnant du 1er février 2017 au 31 janvier 2021.

b Le nombre de patients adultes admissibles à FSL2 est extrapolé à partir des statistiques de facturation de la RAMQ de FSL depuis son inscription ainsi qu'à partir des projections réalisées lors de son évaluation initiale.

c Représente la prise de parts de marché appliquée aux nombres de patients cumulatifs.

d Les coûts présentés incluent le coût des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste. Le fabricant estime que les patients surveillés par GC utilisent en moyenne [redacted] bandelettes réactives par jour et que les patients utilisant un dispositif FSL en prennent [redacted]. En s'appuyant sur les statistiques de facturation de la RAMQ s'échelonnant du 1er février 2020 au 31 janvier 2021, l'INESSS estime plutôt que les patients utilisant FSL utilisent en moyenne 0,8 bandelette réactive par jour.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de [redacted] patients, un impact budgétaire net sur trois ans de [redacted] $ est estimé sur le budget de la RAMQ.

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

Population pédiatrique

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a apporté un ensemble de modifications et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Population admissible au traitement : Celle estimée par le fabricant représente les patients pédiatriques atteints de diabète de type 1 ou 2 traités par insulinothérapie. Compte tenu du critère de remboursement actuel, l'INESSS estime dans son analyse que seules les personnes diabétiques de type 1 âgées de 4 à 17 ans seraient admissibles. Ce nombre est estimé à partir d'une projection des statistiques de facturation de la RAMQ des patients traités avec des insulines prandiales. L'utilisation de ces insulines est retenue à titre de proxy et a été validée par avis d'experts comme étant une méthode appropriée pour identifier les patients DT1 pédiatriques.
- Parts de marché : Le fabricant estime une prise de parts de marché graduelle allant jusqu'à [redacted] % à la troisième année de l'analyse. Selon les experts consultés, ces parts seraient sous-estimées, notamment en raison de l'engouement pour ce dispositif dans la population pédiatrique. L'INESSS retient donc dans son analyse de base une prise de parts de marché revue à la hausse de 35, 50 et 70 % sur 3 ans. Ces estimations ainsi que les analyses de sensibilité réalisées sont appuyées par la prise de parts de marché observée avec FreeStyle Libre^MC^ ainsi que par des données provenant d'autres évaluations réalisées par l'Institut (INESSS 2018; INESSS 2020).

Impacts budgétaires de l'inscription de FreeStyle Libre 2^MC^ sur la *Liste des médicaments* pour la surveillance de la glycémie chez les personnes diabétiques de type 1 âgées de 4 à 17 ans (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre de personnes	258	362	498	498[b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[d]			[redacted] $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[e]			[redacted] $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations sont réalisées tenant compte d'une prise de parts de marché réduite de 25 % (26, 38 et 53 %).
e Les estimations sont en tenant compte d'une augmentation des prises de parts de marché (50, 66 et 86 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ [redacted] $ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription de FreeStyle Libre 2^MC^. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 498 enfants utiliseraient ce dispositif au cours de ces années.

Population adulte

En ce qui concerne l'analyse d'impact budgétaire de la population adulte, l'INESSS s'est appuyé sur les données de facturation de la RAMQ de FreeStyle Libre^MC^ depuis son inscription ainsi que sur des projections réalisées dans le cadre d'évaluations antérieures. Il est attendu que FreeStyle Libre 2^MC^ remplace entièrement la première version du dispositif sur le marché chez la population adulte, et ce, dès la deuxième année. Puisque les deux dispositifs [redacted] est estimé. Cela se base sur l'hypothèse selon laquelle 22 680 patients adultes

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

utiliseraient FreeStyle Libre 2[MC] au cours des trois années suivant son inscription sur la *Liste des médicaments*.

Impacts budgétaires de l'inscription de FreeStyle Libre 2[MC] sur la *Liste des médicaments* pour la surveillance de la glycémie chez les personnes diabétiques de type 1 ou 2 âgées de 18 ans ou plus et suivant une insulinothérapie intensive (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre de personnes	9 393	20 996	22 680	22 680 [b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste

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 FreeStyle Libre 2[MC] dans la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* du régime général d'assurance médicament (RGAM) pour la prise en charge du diabète chez les personnes de 4 ans et plus traitées par insulinothérapie.

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

Motifs de la position unanime

- La preuve disponible permet de reconnaître une valeur thérapeutique à FreeStyle Libre 2[MC] pour la gestion du diabète insulinodépendant des individus de 4 ans et plus. La qualité de la preuve a toutefois été jugée insuffisante pour reconnaître un bénéfice clinique incrémentale à FreeStyle Libre 2[MC] par rapport à la glycémie capillaire.
- Pour la population adulte, les données soumises par le fabricant sont insuffisantes pour modifier les conclusions établies dans les précédentes évaluations de FreeStyle Libre[MC].
- Les membres du comité sont sensibles aux besoins particuliers de la population pédiatrique, notamment en raison de la manipulation du sang par l'entourage, l'imprévisibilité du rythme de vie et la difficulté des enfants à reconnaître et communiquer les symptômes d'hypoglycémie.
- Pour la population adulte, le coût de Freestyle Libre 2[MC] [redacted] que celui de son comparateur, et ce, pour des bénéfices cliniques comparables. Pour la population pédiatrique, son coût est supérieur à celui de la glycémie capillaire, ce qui en fait une option non efficiente.
- Pour la population pédiatrique, l'impact budgétaire net associé à l'inscription de FreeStyle Libre 2[MC] est d'environ [redacted] $ sur trois ans sur le budget de la RAMQ. Pour la population adulte, il est plutôt d'environ [redacted] $ sur trois ans.

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

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du FreeStyle Libre 2MC pour les personnes diabétiques de 4 ans ou plus constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à une atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir de la présente analyse, chaque réduction de 1 % du prix de FreeStyle Libre 2MC diminue l'impact budgétaire net total sur trois ans de 21 434 $.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis soumis par le fabricant et ne tiennent pas compte d'ententes d'inscription confidentielles de FreeStyle LibreMC. Un rabais ou une ristourne sur ce dispositif rendrait inefficient FreeStyle Libre 2MC pour la population adulte. L'analyse d'impact budgétaire serait également défavorablement influencée.
- En retenant un prix unitaire de [redacted] $ pour les bandelettes réactives, l'impact budgétaire net pour la population pédiatrique serait de [redacted] $ sur 3 ans.
- La ministre a sursis à sa décision concernant l'inscription de Dexcom G6MC pour la surveillance de la glycémie chez les patients diabétiques de type 1 âgés de 2 ans ou plus (INESSS 2020). Advenant que celui-ci soit inscrit sur les listes, il deviendrait également un comparateur pertinent. L'impact budgétaire net associé à l'inscription de FreeStyle Libre 2MC ne s'ajoute pas à celui estimé antérieurement pour Dexcom G6MC, puisqu'ils visent pratiquement la même population de patients. Il est attendu, advenant l'inscription de ces dispositifs, qu'ils se partageront le marché.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **ADA.** Glycemic targets: standards of medical care in diabetes - 2018. Diabetes Care 2018a;41(Suppl 1): S55-S64.Floyd 2012.
- **Al-Hayek, Robert AA, Al Dawish MA.** Effectiveness of the Freestyle Libre flash glucose monitoring system on diabetes distress among individuals with type 1 diabetes: a prospective study, Diabetes Ther, 2020;11:927-37.
- **Alva S, Bailey T, Brazg R, et coll.** Accuracy of a 14-day factory-calibrated continuous glucose monitoring system with advanced algorithms in pediatric and adult population with diabetes. J Diab Science Tech 2020; Sep 19:1932296820958754. doi: 10.1177/1932296820958754. Epub ahead of print. PMID: 32954812.
- **Bergenstal MR, Kerr MSD, Roberts, GJ, et coll.** Flash CGM is associated with reduced diabetes events and hospitalizations in insulin-treated type 2 diabetes. 2021; 5(4). Published online 2021 Feb 2. doi: 10.1210/jendso/bvab013
- **Boscari F, Galasso S, Facchinetti A, et ckoll.** FreeStyle Libre and Dexcom G4 Platinum sensorsL Accuracy comparisons during two weeks of home use and use during experimentally induced glucose excursions. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2018; 28(2): 180-6.
- **Cameron FJ.** The impact of diabetes on brain function in childhood and adolescence. Pediatr Clin North Am 2015;62(4):911-27.
- **Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C, et coll.** Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. Diabetes Care 2014;37(6):1554-62.
- **Campbell FM, Murphy NP, Stewart C, et coll.** Outcomes of using flash glucose monitoring technology by children and young people with type 1 diabetes in a single arm study, Pediatric Diabetes, 2018 Noc;19(7):1294-1301.
- **Charleer S, Mathieu C, Nobels F, et coll.** Accuracy and precision of flash glucose monitoring sensors inserted into the abdomen and upper thigh compared with the upper arm. Diabetes Obes Metab 2018; 20(6):1503-7.
- **Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et coll.** Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2009;94(3).

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

- **Deshmukh H, Wilmot E, Gregory R, et coll.** Effect of flash glucose monitoring on glycemic control, hypoglycemia, diabetes-related distress, and resource utilization in the association of British Clinical diabetologists (ABCD) Nationwide audit. Diabetes Care 2020;43(9):2153-60.
- **Desjardins K, Brazeau AS, Stryker I, et coll.** Association between post-dinner dietary intakes and nocturnal hypoglycemic risk in adult patients with type 1 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2014; 106 (3): 402-7.
- **Donnelly LA, Morris AD, Firer BM, et coll.** Frequency and predictors of hypoglycemia in Type 1 and insulin-treated Type 2: a population-based study. Diabet Med 2005;22(6):749-55. Elliott 2016,
- **Edge J, Acerini C, Campbell F, et coll.** An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes; Arch Dis Child. 2017;102: 543-549.
- **Fokkert MJ, van Dijk PR, Edens MA, et coll.** Performance of the FreeStyle Libre Flash glucose monitoring system in patients with type 1 and 2 diabetes melitus. BMJ Open Diabetes Res Care 2017;5(1):e000320.
- **Frier BM.** Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. Nat Rev Endocrinol 2014;10:711-22.
- **Group UKHS.** Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. Diabetologia 2007;50(6):1140-7.
- **Imran SA, Agarwal G, Bajaj HS et coll.** Targets for glycemic control. 2018 Clinical Practice Guidelines. Can J Diabetes 2018;42: S42.
- **Levy-Marchal C, Patterson CC, Green A.** Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. European and Diabetes. Diabetologia 2001;44 Suppl 3:B75-80.
- **Messaaoui A, Tenoutasse S, Crenier L.** Flash glucose monitoring accepted in daily life of children and adolescents with Type 1 diabetes and reduction of severe hypoglycemia in real-life use. Diab Tech Ther 2019;21(6) : 329-335.
- **McGibbon A, Adams L, Ingersoll K, et coll.** Glycemic management in adults with Type 1 diabetes. 2018 Clinical Practice Guidelines. Can J Diabetes 2018;42:S80-S7.
- **Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, et coll.** Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c in T1D exchange clinic registry participants. Diabetes Care 2013;36(7):2009-14.
- **Ratzki-Leewing A, Harris SB, Mequanint S, et coll.** Real-world crude incidence of hypoglycemia in adults with diabetes: results of the InHypo-DM Study, Canada. BMJ Open Diabetes Res Care 2018; 24(1).
- **Rewers A, Klingensmith G, Davis C, et coll.** Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. Pediatrics 2008;121(5):e1258-66.
- **Rosilio M, Cotton JB, Wieliczko MC, et coll.** Factors associated with glycemic control. A cross-sectional nationwide study in 2,579 French children with type 1 diabetes. The French Pediatric Diabetes Group. Diabetes Care 1998;21(7):1146-53.
- **Ryan CM.** Why is cognitive dysfunction associated with the development of diabetes early in life? The diathesis hypothesis. Pediatr Diabetes 2006;7(5):289-97.
- **Savard V, Gingras V, Leroux C, et coll.** Treatment of hypoglycemia in adult patients with type 1 diabetes: an observational study. Can J Diabetes 2016; 40(4):318-23.
- **Smith CP, Firth D, Bennett S, et coll.** Ketoacidosis occurring in newly diagnosed and established diabetic children. Acta Paediatr 1998;87(5):537-41.
- **Wright EE, Kerr MSD, Ryes IJ, et coll.** Use of Flash Continuous Glucose Monitoring Is Associated With A1C Reduction in People With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin or Noninsulin Therapy. https://doi.org/10.2337/ds20-0069 Diabetes Spectrum Online Ahead of Print, published online February 10, 2021

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

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

KANJINTI[MC]

Cancer du sein métastatique

Avis transmis au ministre en mai 2021

Marque de commerce : Kanjinti
Dénomination commune : Trastuzumab
Fabricant : Amgen
Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse
Teneur : 420 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Kanjinti[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements*, en association avec le pertuzumab et une taxane, pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2 : *human epidermal growth factor receptor-2*), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue

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

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Kanjinti[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 HER2. En association avec le pertuzumab et le docetaxel, Kanjinti[MC] est approuvée par Santé Canada pour 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).

traitement du cancer du sein métastatique surexprimant HER2, quand le cancer métastatique n'a pas été traité préalablement par une chimiothérapie ou une thérapie anti-HER2. Kanjinti[MC] est actuellement inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*, notamment pour le traitement du cancer du sein précoce ou métastatique surexprimant le récepteur HER2, à certaines conditions. Il s'administre par voie intraveineuse toutes les semaines.

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant et le premier agent de la classe des inhibiteurs de la dimérisation du récepteur HER2. Il possède un mode d'action distinct et complémentaire à celui du trastuzumab sur ce récepteur, entraînant l'arrêt de la croissance cellulaire et l'apoptose. Le pertuzumab a déjà été inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*, mais il en a été retiré à la demande du fabricant, à la suite de l'inscription de l'emballage combiné de Perjeta[MC] et de Herceptin[MC] sur cette même liste pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2 positif (HER2+), selon certaines conditions (INESSS 2016).

Il s'agit de la première évaluation de Kanjinti[MC] pour cette indication par l'INESSS, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

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

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

Le prix soumis d'une fiole de 420 mg de Kanjinti[MC] est de [redacted] $. Celui d'une fiole de 420 mg de pertuzumab, qui est tiré des contrats négociés avec le groupement d'achats des établissements de santé de la région de Montréal, est de [redacted] $, tandis que celui de l'emballage combiné de Perjeta[MC] et de Herceptin[MC], qui provient d'une évaluation antérieure, est de [redacted] $. Le coût des composantes libres en association ([redacted] $) correspond ainsi à une diminution de [redacted] % par rapport au prix de l'emballage combiné.

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

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, car rien ne porte à croire que les différentes formulations de trastuzumab puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Par ailleurs, cette similarité d'effet serait préservée malgré l'ajout du pertuzumab. Pour l'indication reconnue faisant l'objet de cet avis, le coût d'un traitement de Kanjinti[MC] en association avec le pertuzumab est inférieur à celui de l'emballage combiné de Perjeta[MC] et de Herceptin[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).

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

L'INESSS a effectué une recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité chez des patients pour qui Kanjinti[MC] remplace le produit de référence (*switch*). Aucune publication n'a été répertoriée concernant le cancer du sein métastatique. Cependant, l'étude LILAC (von Minckwitz 2018) effectuée sur des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2+, avait été répertoriée dans l'évaluation de Kanjinti[MC] (INESSS 2020). Les résultats de cette étude montrent que la réponse clinique et les profils d'innocuité et d'immunogénicité observés sur des patientes ayant été traitées par Herceptin[MC] sont semblables à ceux des patientes ayant transféré de Herceptin[MC] à Kanjinti[MC].

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu deux lettres de pharmaciens d'établissements de santé. Il est à noter que l'une d'elles est cosignée par plusieurs pharmaciens et que leur contenu était similaire. Les pharmaciens déplorent que l'association du trastuzumab avec le pertuzumab ne soit remboursée qu'à partir de l'emballage combiné. En effet, bien que le pertuzumab, en association avec le trastuzumab, soit homologué pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2+, seul l'emballage combiné de Perjeta[MC] et de Herceptin[MC] est inscrit actuellement sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour cette indication. Or, ils mentionnent que certains établissements se procurent déjà les fioles de pertuzumab individuellement et qu'il est pratique courante de l'administrer en association avec du trastuzumab.

L'ajout d'une indication à Kanjinti[MC] pour le traitement du cancer du sein métastatique lui conférerait les mêmes indications que celles de Herceptin[MC]. Ainsi, la gestion des stocks de médicaments des centres hospitaliers serait facilitée et les pertes de produits éventuelles pourraient être minimisées.

Analyse d'impact budgétaire

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

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre d'emballages combinés de Perjeta[MC] et de Herceptin[MC] (année de référence)[a]	[redacted]	4 465
Nombre de fioles pour chacun des produits (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	4 702, 4 902 et 5 076
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de Kanjinti[MC] (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	40, 63 et 77 %[b]
Provenance des parts de marché	Emballage combiné de Perjeta[MC] et de Herceptin[MC]	Emballage combiné de Perjeta[MC] et de Herceptin[MC]
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût par unité		
Kanjinti[MC]	[redacted] $	[redacted] $
Perjeta[MC]	[redacted] $	[redacted] $
Emballage combiné de Perjeta[MC] et Herceptin[MC]	[redacted] $	[redacted] $

a Ce nombre est estimé à partir des données de vente de produits pharmaceutiques de la base de données *Canadian Drugstore and Hospital* (CDH) d'IQVIA[MC] de 2017 à 2019.

b Ces estimations tiennent compte d'une mesure administrative qui suspend le remboursement de l'emballage combiné de Perjeta[MC] et de Herceptin[MC], accompagnée d'une clause dérogatoire permettant aux patientes ayant amorcé ce dernier traitement de le poursuivre.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, à partir des projections qu'il a réalisées, le nombre d'emballages combinés de Perjeta[MC] et de Herceptin[MC] retenu par le fabricant serait surestimé. Cela s'explique par le fait qu'il a considéré une croissance linéaire des ventes afin d'extrapoler ce nombre. Cependant, un ralentissement de cette croissance est observé au cours de la dernière année, notamment en raison de l'utilisation de Kanjinti[MC] en association avec le pertuzumab qui est actuellement déjà faite dans certains établissements de santé au Québec. L'INESSS a donc retenu dans son analyse de base des projections plus conservatrices, résultant en un nombre moindre de fioles sur trois ans.

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

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Kanjinti^MC en association avec le pertuzumab sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur HER2 (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements[a]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre de fioles pour chacun des produits	1 883	3 105	3 923	8 911
IMPACT NET				
Établissements	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles[b]			-8 572 564 $
	Sur 3 ans, économies les plus élevées[c]			-17 859 508 $

HER2 : *Human epidermal growth factor receptor 2*.

a Les coûts associés exclusivement à l'ajout de l'indication reconnue à Kanjinti^MC sont de [redacted] $, [redacted] $ et [redacted] $, pour un total de [redacted] $ sur trois ans.

b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une diminution de [redacted] % du nombre attendu de fioles de trastuzumab et de pertuzumab ([redacted], [redacted] et [redacted] sur 3 ans).

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de [redacted] % du nombre attendu de fioles de trastuzumab et de pertuzumab ([redacted], [redacted] et [redacted] sur 3 ans) ainsi que d'une prise de parts de marché augmentée de 25 % pour l'association de Kanjinti^MC et de Perjeta^MC (50, 79 et 97 % sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies de [redacted] $ pourraient être engendrées sur le budget des établissements de santé au cours des trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue à Kanjinti^MC en association avec le pertuzumab pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2+. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 8 911 fioles de Kanjinti^MC et de Perjeta^MC, chacun, seraient remboursées au cours de ces années.

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 Kanjinti^MC et Herceptin^MC sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- L'association de Kanjinti^MC et du pertuzumab est jugée efficiente par rapport à l'emballage combiné de Perjeta^MC et de Herceptin^MC pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2+. Toutefois, cet emballage avait été jugé non efficient lors de son évaluation par l'INESSS.
- Des économies de l'ordre de [redacted] $ sont attendues sur le budget des établissements de santé au cours des trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue pour son remboursement.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Une entente d'inscription confidentielle a été conclue pour Kanjinti^MC pour d'autres indications; les présentes analyses économiques n'en tiennent cependant pas compte. Toutefois, à partir de l'analyse d'impact budgétaire nette, chaque baisse de 1 % du prix de Kanjinti^MC augmente les économies de [redacted] $ sur trois ans.
- Comme certains centres hospitaliers se procurent le pertuzumab pour l'administrer en association avec le trastuzumab, des économies sont donc déjà engendrées avec cette pratique courante. 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).

présente analyse d'impact budgétaire n'en tient toutefois pas compte en ne considérant que celles à venir.

- Dans les analyses économiques, le prix utilisé du pertuzumab est tiré des contrats négociés avec le groupement d'achats des établissements de santé de la région de Montréal. Advenant son inscription, un prix soumis différent changerait les conclusions de ces analyses.
- L'INESSS recommande l'ajout d'une indication reconnue à Kanjinti[MC], laquelle requiert l'inscription du pertuzumab pour une administration en association. Advenant son inscription sur la *Liste des médicaments – Établissements*, son indication reconnue devrait être la suivante :
  - en association avec le trastuzumab et une taxane, pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur HER2, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

    La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Hoffmann La Roche.** Monographie de produit de Perjeta[MC], 27 août 2020.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Kanjinti[MC] traitement du cancer du sein au stade précoce, du cancer du sein métastatique et du 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.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Perjeta[MC] et Herceptin[MC] emballage combiné – Cancer du sein métastatique. Québec, Qc INESSS;2015: Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2015/Perjeta-Herceptin_2015_07_cav.pdf.
- **von Minckwitz G, Colleoni M, Kolberg HC, et coll.** Efficacy and safety of ABP 980 compared with reference trastuzumab in women with HER2-positive early breast cancer (LILAC study): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19(7):987-98.

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

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

POLIVY[MC]

Lymphome diffus à grandes cellules B

Avis transmis au ministre en mai 2021

Marque de commerce : Polivy
Dénomination commune : Polatuzumab védotine
Fabricant : Roche
Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse
Teneurs : 30 mg et 140 mg

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Polivy[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou récidivant, chez les patients inadmissibles à la greffe, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le polatuzumab védotine est un médicament conjugué à un anticorps dirigé contre le marqueur CD79b, protéine fréquemment exprimée à la surface des cellules du LDGCB. Il est composé du polatuzumab, anticorps monoclonal spécifique contre le récepteur humain CD79b, et d'un agent antimitotique, le monométhyl auristatine E (MMAE). Une fois lié au récepteur CD79b, le polatuzumab védotine est internalisé et clivé par les protéases lysosomales. Le MMAE est alors libéré, permet d'inhiber la division cellulaire et induit l'apoptose des lymphocytes B. Polivy[MC] a reçu un avis de commercialisation conditionnel de Santé Canada « en association avec la bendamustine et le rituximab, pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou récidivant, sans autre indication, chez qui une autogreffe de cellules souches n'est pas envisageable et qui ont déjà suivi au moins un traitement antérieur ». Il s'agit de la première évaluation de Polivy[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le lymphome non hodgkinien (LNH) est la cinquième néoplasie la plus fréquente chez l'homme et la sixième chez la femme (Brenner 2020). Le LDGCB est la forme la plus répandue et représente de 30 à 40 %

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

des LNH diagnostiqués annuellement dans le monde (Vaidya 2014). Une extrapolation à partir des données de la Société canadienne du cancer sur les LNH permet d'estimer qu'entre 3 120 et 4 160 nouveaux cas de LDGCB ont été diagnostiqués au Canada en 2020 (entre 720 et 960 diagnostics au Québec) (Brenner, Société canadienne du Cancer). Il s'agit d'une forme très agressive de LNH qui touche majoritairement les adultes dont l'âge médian au moment du diagnostic est de 66 ans, selon les données du programme américain *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER). Il peut être secondaire à un autre type de lymphome, par exemple le lymphome folliculaire, ou être diagnostiqué sans antécédent connu (*de novo*). La maladie se propage généralement dans les ganglions lymphatiques, mais elle peut aussi toucher la moelle osseuse ou d'autres organes, dont la rate, le foie ou le tube digestif. Le LDGCB sans autre indication (SAI) est le sous-type le plus fréquent.

Le traitement de première intention du LDGCB est à visée curative. Le protocole de chimiothérapie le plus fréquemment prescrit est le R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone) auquel peut s'ajouter de la radiothérapie. Alors qu'environ 60 à 65 % des patients obtiendront une guérison, 10 à 15 % des patients seront réfractaires au traitement et 20 à 30 % auront une récidive (Coiffier 2010, Chaganti 2016). Le traitement des patients dont la maladie est réfractaire ou récidivante consiste en une chimiothérapie de sauvetage à laquelle peut s'ajouter une autogreffe de cellules souches (AGCS) si le patient y est admissible. Peu d'études ont comparé l'efficacité des différents traitements utilisés pour le traitement des patients atteints d'un LDGCB réfractaire ou récidivant inadmissibles à une AGCS. Ainsi, en deuxième intention, aucun traitement de chimiothérapie n'est reconnu comme étant supérieur à un autre chez ces patients. Parmi les options possibles, mentionnons le R-GemOx (rituximab, gemcitabine/oxaliplatine) et le R-GDP (rituximab, gemcitabine/dexaméthasone/cisplatine). En général, le taux de survie à un an est de moins de 40 % chez les patients qui ont connu au moins deux récidives (Zawam 2018). Peu de données sont disponibles pour évaluer l'efficacité des traitements de troisième intention; à ce stade, il n'y a pas de traitement standard. Parmi les options possibles, les experts consultés mentionnent l'association BR (bendamustine, rituximab), l'ifosfamide/étoposide à faible dose, l'ibrutinib et la lénalidomide. Le fabricant a fourni des données d'un registre québécois, issues principalement d'un centre hospitalier tertiaire, qui confirment qu'aucun standard de pratique n'est établi au Québec. Certaines de ces options ne sont pas inscrites sur les listes des médicaments, mais peuvent être autorisées, dans certaines conditions, par les comités de convenance locaux ou la mesure du patient d'exception de la RAMQ. L'accès à d'autres traitements par le biais de programmes d'accès compassionnel ou de protocoles de recherche est également possible. Finalement, l'axicabtagène ciloleucel (Yescarta[MC]) et le tisagenlecleucel (Kymriah[MC]), thérapies cellulaires basées sur l'expression d'un récepteur chimérique à la surface des cellules T (CAR-T), sont inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissement* pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B CD19 positif, récidivant ou réfractaire après au moins deux intentions de traitement systémique et sont administrés dans des centres hospitaliers dédiés.

Besoin de santé

Le traitement du LDGCB réfractaire ou récidivant représente un grand défi, particulièrement chez les patients qui sont inadmissibles à la greffe. En deuxième intention, des polychimiothérapies administrées en association avec le rituximab sont utilisées, bien que les preuves de leur efficacité ne soient pas très solides. Enfin, les patients dont la maladie est réfractaire ou récidivante après un traitement de deuxième intention représentent une population dont le besoin de santé est très grand et mal comblé. En fait, aucune étude de bonne qualité n'est disponible présentement pour guider le traitement de ces 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).

et il n'existe aucun standard de pratique. Ces traitements sont généralement limités, peu efficaces et procurent des réponses de très courtes durées. Ainsi, non seulement l'obtention d'un meilleur taux de réponse est souhaitable, mais l'obtention d'une réponse soutenue est aussi primordiale afin que les patients puissent bénéficier d'un intervalle de temps sans traitement ou augmenter leurs chances de guérison dans certains cas. Cependant, ces gains d'efficacité ne peuvent être obtenus qu'au prix d'une toxicité accrue, puisque le maintien d'une bonne qualité de vie pendant et après les traitements est important.

Analyse des données

Parmi les données analysées, l'étude GO29365 (Sehn janvier 2020), complétée par une mise à jour des données (Sehn décembre 2020, EMA 2020, Santé Canada 2020), a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Deux comparaisons indirectes non publiées ont également été appréciées.

L'étude GO29365 est un essai de phase I/II, multicentrique, multi-cohortes et à devis ouvert. Certaines cohortes de cette étude regroupaient des patients atteints d'un lymphome folliculaire, alors que d'autres regroupaient des patients atteints de LDGCB. Les cohortes C, D, G et H de l'étude sont d'intérêt pour l'évaluation.

L'examen des cohortes C et D avait pour but de comparer l'activité antitumorale et l'innocuité du régime polatuzumab védotine/bendamustine/rituximab (pola-BR) dans la cohorte C à celles de BR (cohorte D). Le devis pour la comparaison de ces deux cohortes consistait en une phase II à répartition aléatoire, ouverte et contrôlée. Elles incluaient au total 80 adultes atteints d'un LDGCB réfractaire ou récidivant à au moins un traitement antérieur et tous étaient considérés comme inadmissibles à l'AGCS ou avaient eu un échec à celle-ci. Parmi les critères d'inclusion et d'exclusion, notons que les sujets devaient présenter un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2 et que l'espérance de vie attendue devait être supérieure à 6 mois. Les patients dont le LDGBC était secondaire à la transformation d'un lymphome indolent ou qui présentait un lymphome au système nerveux central étaient exclus. Ceux ayant des neuropathies de grade 2 ou plus et ceux ayant été exposés à la bendamustine dans la dernière année l'étaient également. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la durée de réponse au traitement précédent (≤ 12 mois ou > 12 mois).

Les traitements étaient administrés en cycles de 21 jours, pour un maximum de 6, ou jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité inacceptable. Le traitement BR consistait en l'administration de 90 mg/m^2 de bendamustine les jours 1 et 2 de chaque cycle et de 375 mg/m^2 de rituximab le jour 1 de chaque cycle. Dans le groupe expérimental, le jour 1 du cycle, le polatuzumab védotine s'ajoutait au traitement à une dose de 1,8 mg/kg. Il est à noter que la forme de polatuzumab védotine utilisée dans ces cohortes, une solution injectable, était différente de celle commercialisée au Canada, qui est une poudre nécessitant une reconstitution (forme lyophilisée). Tous ces médicaments étaient administrés par voie intraveineuse. Des réductions ou omissions de dose étaient prévues en cas de toxicité. Les évaluations radiologiques étaient réalisées avant la répartition aléatoire, après le cycle 3, 6 à 8 semaines après la fin du traitement, puis tous les 6 mois jusqu'à 24 mois.

Le paramètre d'évaluation principal est le taux de réponse complète confirmé à la tomodensitométrie par émission de positrons (TEP) selon les critères modifiés de Lugano 2014 (Cheson 2014). La réponse complète était déterminée par un comité indépendant. Aucun test d'hypothèse n'a été établi au préalable pour apprécier la différence entre les deux groupes sur ce paramètre et aucun contrôle de l'inflation du

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

risque alpha n'a été appliqué lors de l'analyse des paramètres d'évaluation secondaires. Les principaux résultats, obtenus chez la population en intention de traiter, après un suivi médian de 22,3 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité dans les cohortes C et D de l'étude GO29365 (Sehn 2020, EMA 2020, Santé Canada 2020)

Paramètre d'efficacité[a]	Cohorte C : Polatuzumab-BR (n = 40)	Cohorte D : BR (n = 40)	Différence ou RRI, (IC95 %), valeur p[b]
Réponse complète à la fin du traitement[c,d,e]	40,0 %	17,5 %	22,5 % (2,6 à 40,2)[f] p = 0,026
Réponse tumorale objective à la fin du traitement[c,d,g]	45,0 %	17,5 %	27,5 % (7,2 à 45,0)[f] p = 0,0069
Durée médiane de la réponse[c,h,i]	12,6 mois	7,7 mois	0,47 (0,19 à 1,14)[j] p = 0,0889
Survie médiane sans progression[c]	9,5 mois	3,7 mois	0,36 (0,21 à 0,63)[j] p < 0,001
Survie médiane globale	12,4 mois	4,7 mois	0,42 (0,24 à 0,75)[j] p = 0,002

BR : Bendamustine/rituximab; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés; TDM : Tomodensitométrie (*CT scan*); TEP : Tomodensitométrie par émission de positrons.

a Analyse principale réalisée après un suivi médian de 22,3 mois.
b L'analyse statistique est exploratoire en raison de l'absence de test d'hypothèse pour le paramètre d'évaluation principal et de l'absence de contrôle de l'erreur alpha pour les paramètres d'évaluation secondaires.
c Selon le comité indépendant.
d Évaluée avec la TEP.
e Pourcentage de patients ayant eu une réponse complète selon les critères de Lugano 2014 modifiés.
f Résultat exprimé par la différence.
g Pourcentage de patients ayant eu une réponse complète ou partielle selon les critères de Lugano 2014 modifiés.
h Évaluée avec la TEP ou la TDM.
i Évaluée sur 25 sujets (pola-BR) et 10 sujets (BR) ayant eu une réponse complète ou partielle.
j Résultat exprimé selon le RRI.

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

- L'étude comparant les cohortes C et D est de faible qualité méthodologique; il s'agit d'une phase II, sans insu, incluant un petit nombre de patients. Les risques de biais de sélection et d'attrition sont faibles. Toutefois, les biais de performance et de détection sont possibles en raison du devis ouvert, bien que la présence d'un comité indépendant puisse atténuer le biais de détection quant à l'évaluation de la réponse au traitement.
- Une étude de phase III de bonne qualité méthodologique est essentielle pour valider ces résultats. Dans l'ensemble, les études publiées sur le traitement du LDGCB récidivant ou réfractaire sont de faible qualité méthodologique. Toutefois, une étude de meilleure qualité est réalisable, puisque l'étude POLARGO, phase III à répartition aléatoire, est en cours pour la même intention de traitement chez une population inadmissible à la greffe. Le recrutement prévu pour cette étude est de 216 sujets.
- La stratification a été réalisée selon un élément jugé pertinent.
- Le paramètre d'évaluation principal a été évalué adéquatement. Cependant, comme une réponse prolongée est souhaitée, la durée de la réponse, la survie sans progression ou la survie globale

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

seraient des paramètres plus appropriés afin de juger de la capacité de ce traitement à répondre au besoin de santé observé et partiellement comblé par les options disponibles actuellement.

- Le plan statistique n'inclut pas d'hypothèse nulle et d'hypothèse alternative pour le paramètre principal et les paramètres secondaires n'ont pas été ajustés pour la multiplicité des analyses. Cela est considéré comme une limite majeure à l'interprétation statistique des résultats.
- La durée médiane de suivi de 22,3 mois est adéquate pour évaluer le paramètre d'évaluation principal et est acceptable pour évaluer la survie sans progression et la survie globale, compte tenu du pronostic plutôt sombre de ces patients à ce stade de la maladie.
- On note certains déséquilibres entre les deux groupes malgré la répartition aléatoire. Les éléments sur lesquels un écart est plus important sont : l'âge médian (67 ans contre 71 ans respectivement pour pola-BR et BR), une maladie volumineuse (*bulky*) (25,0 % contre 37,5 %), l'échec d'une greffe antérieure (25 % contre 15 %), un score IPI (*International Prognostic Index*) intermédiaire ou élevé (55 % contre 72,5 %) et une maladie réfractaire au traitement antérieur, définie par l'absence de réponse ou une progression dans les six mois suivant le dernier traitement (75 % contre 85 %). Plusieurs de ces différences ont une valeur pronostique prouvée. Une incertitude persiste à savoir si les résultats observés découlent de l'effet du traitement ou sont confondus par ces déséquilibres dont la majorité semble favoriser le groupe pola-BR.
- La population incluse dans l'étude est hétérogène quant au nombre de traitements antérieurs reçus, allant de un à sept, ce qui amène une variabilité entre les patients quant à leurs caractéristiques initiales. Cet élément, combiné à la petite taille d'échantillon, rend incertaine l'interprétation des résultats d'efficacité.
- Une proportion importante de sujets n'a pas eu d'évaluation du paramètre principal, soit une évaluation radiologique à la fin du traitement (20 % des sujets du groupe pola-BR et 55 % des sujets du groupe BR), la majorité ayant progressé cliniquement avant. Il est à noter que ces patients ont été considérés comme des non-répondants, ce qui évite de surestimer le pourcentage de réponse. Toutefois, ce déséquilibre pourrait être le résultat de biais en raison de la perception des investigateurs de l'effet attendu des traitements, l'étude étant à devis ouvert.
- L'évaluation de la qualité de vie ne reposait que sur les conséquences des neuropathies sur celle-ci et les résultats n'ont pu être appréciés en raison de la disponibilité limitée des résultats. Cela est considéré comme une limite.

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

- Les caractéristiques de base des sujets sont suffisamment détaillées. Les sujets à l'étude sont d'un âge médian de 69 ans, 66 % sont des hommes et 80 % ont un ECOG de 0 ou 1. En médiane, le nombre de traitements antérieurs reçus est de deux et 20 % des sujets ont eu une greffe au préalable.
- Le comparateur utilisé dans l'étude est le régime BR. Étant donné que la valeur thérapeutique de ce dernier n'a jamais été évaluée par l'INESSS et qu'il n'est pas reconnu par Santé Canada pour cet usage, une recension des écrits scientifiques portant sur ce traitement a été réalisée afin de l'apprécier (Vacirca 2014, Ohmachi 2013, Dang 2018, Arcari 2016, Hong 2018, Merchionne 2014, Ionescu-Ittu 2019). À l'image d'autres traitements évalués pour la même indication, la preuve de l'efficacité et de l'innocuité du régime BR pour le traitement du LDGCB réfractaire ou récidivant repose sur plusieurs études dont la qualité est généralement faible et qui incluent dans leur majorité un petit nombre de sujets. Ces publications indiquent que le régime BR a une certaine activité pour le traitement du LDGCB réfractaire ou récidivant. La réponse varie dans ces études

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

(réponses complètes de 15,3 % à 39,3 %), selon les populations et la façon dont elle était évaluée. Aucune étude ne compare ce régime à ceux qui sont utilisés au Québec. Le BR est peu utilisé dans la province pour le traitement du LDGCB et son usage est généralement privilégié à partir de la troisième intention, après l'approbation de comités de convenance locaux. Ainsi, ce comparateur est jugé peu pertinent.

Les résultats montrent une différence de pourcentage de réponses complètes entre les deux groupes de 22,5 % (IC95 % 2,6 à 40,2 %). Cette différence est jugée cliniquement significative. Toutefois, certaines limites rendent difficile l'appréciation de ce résultat. En effet, le nombre de sujets inclus dans l'étude est petit. Ce résultat est imprécis, puisque l'intervalle de confiance de la différence est large. Le résultat obtenu pour le bras comparateur (17,5 %) est en deçà du résultat attendu lors de la rédaction du protocole (réponse complète planifiée de 40 %). Finalement, on ne peut exclure que la différence observée soit en partie causée par une répartition aléatoire déficiente. Le rapport des risques instantanés (RRI) concernant la durée de la réponse croise la valeur nulle de 1; on ne peut donc pas observer de différence entre les deux groupes. Les résultats de survie sans progression et de survie globale, bien que prometteurs, sont considérés comme exploratoires et doivent être interprétés avec la plus grande prudence. Dans une analyse exploratoire de sous-groupe de la survie sans progression, les résultats semblaient être en faveur du traitement pola-BR indépendamment des caractéristiques initiales des patients.

Les analyses concernant l'innocuité sont descriptives. La majorité des sujets ont eu des toxicités de grade 3 ou 4 et elles étaient plus fréquentes dans le groupe pola-BR (85 % contre 67 %). Celles-ci étaient principalement la neutropénie (46,2 % contre 33,3 %), la thrombopénie (41 % contre 23,1 %), l'anémie (28,2 % contre 17,9 %) et la neutropénie fébrile (10,3 % et 12,8 %). Le risque de neutropénie était élevé, même si un facteur stimulant les colonies de granulocytes (g-csf) pouvait être utilisé en prophylaxie. Néanmoins, le risque de neutropénie fébrile n'était pas augmenté avec l'ajout de polatuzumab, ce qui est rassurant. Des neuropathies de grade 1 ou 2 ont été rapportées chez 43,6 % des sujets du groupe pola-BR et 7,7 % du groupe BR, et aucune de grade 3 ou 4 dans les deux groupes. Celles-ci apparaissent en médiane après 1,8 mois et 61,1 % des sujets ont une réversibilité complète de cette toxicité, parfois sans report de traitement ou modification de dose. Neuf sujets (pola-BR) et onze sujets (BR) sont décédés des suites d'une toxicité des traitements, et la cause la plus fréquente était une infection, en dépit des prophylaxies antivirales et antibactériennes prévues au protocole. De l'avis des experts consultés, l'innocuité de pola-BR est jugée acceptable et similaire au R-GemOx qu'ils privilégient comme traitement de deuxième intention.

<u>Pont vers les thérapies cellulaires :</u>
Très peu d'informations sont disponibles concernant l'effet du pola-BR comme pont vers une thérapie cellulaire. Dans les cohortes C et D de l'étude GO29365, un patient de chaque cohorte a reçu une allogreffe en consolidation après le traitement et aucun ne semble avoir reçu de thérapie cellulaire CAR-T. Des données de vie réelle rapportent que des patients ayant reçu pola-BR ont pu recevoir une thérapie cellulaire à la suite de celui-ci (Segman 2021, Dimou 2021). Toutefois, aucune information n'est disponible quant au devenir de ces patients. L'effet de pola-BR comme pont vers une thérapie cellulaire demeure donc très peu documenté, bien que certains cliniciens consultés mentionnent avoir utilisé ce traitement dans ce contexte. De plus, les experts consultés n'ont pas exprimé d'inquiétude liée à cette utilisation, bien que certains auteurs rapportent qu'une utilisation prolongée de la bendamustine ou trop rapprochée de l'intervention pourrait avoir un effet négatif sur la qualité de la leucaphérèse (Jain 2019, Alahwal 2018).

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

Mise à jour des résultats des cohortes C et D

Une mise à jour des résultats avec un suivi médian de 42,9 mois a été présentée au dernier congrès de l'American Society of Hematology (ASH) (Sehn décembre 2020). Avec un suivi prolongé, la durée médiane de la réponse évaluée par le comité indépendant est de 10,9 mois dans le groupe pola-BR et de 10,2 mois dans le groupe BR (RRI 0,6 [IC95 % 0,3 à 1,4]). Pour la survie sans progression évaluée par le comité indépendant, les médianes sont similaires à celles de l'analyse antérieure, soit 9,2 et 3,7 mois (RRI 0,4 [IC95 % 0,2 à 0,7]). Il en est de même pour la survie médiane globale, qui est de 12,4 et 4,7 mois (RRI 0,4 [IC95 % 0,2 à 0,7]). Aucun nouveau signal quant à l'innocuité n'est rapporté.

Résultats des cohortes G et H

Les cohortes G et H de l'étude GO29365, pour lesquelles aucune comparaison avec d'autres cohortes n'était prévue, ont été mises sur pied après les cohortes C et D. Elles avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité, la pharmacocinétique et l'innocuité de pola-BR avec la forme lyophilisée de polatuzumab védotine. Respectivement 42 et 64 sujets ont été inclus dans les cohortes G et H, et ont tous reçu le traitement pola-BR. À l'exception de critères élargis à des diagnostics autres que le LDGCB SAI, les autres critères d'inclusion, d'exclusion et l'évaluation de la réponse étaient identiques à ceux des cohortes C et D. On remarque des différences de caractéristiques de base des populations incluses entre ces deux cohortes et celles de la cohorte C, notamment en ce qui concerne l'âge, le genre, l'ECOG et la proportion de patients réfractaires au dernier traitement et à un anticorps monoclonal anti-CD20.

De ces résultats d'efficacité, après un suivi médian de 9,7 mois, il ressort une grande variabilité entre les cohortes G et H. De plus, des différences sont également notées entre ces derniers et ceux de la cohorte C. En effet, le pourcentage de réponses complètes dans les cohortes G et H est de 33,3 % (IC95 % 19,6 à 49,6) et [redacted] % (IC95 % [redacted]). Lorsqu'évaluée par le comité indépendant, la durée médiane de réponse est de [redacted] mois (IC95 % [redacted]) et [redacted] mois (IC95 % [redacted]) et la survie médiane sans progression est de 5,5 mois (IC95 % 3,5 à 7,0) et [redacted] mois (IC95 % [redacted]). Finalement, la survie médiane globale est de [redacted] mois (IC95 % [redacted]) et [redacted] (IC95 % [redacted]). Des différences mineures sont aussi notées quant à l'innocuité. En conclusion, ces résultats supplémentaires ajoutent à la grande incertitude déjà présente quant à l'efficacité attendue dans la population à traiter au Québec.

Comparaisons indirectes

Dans le contexte québécois actuel, les patients atteints d'un LDGCB réfractaire ou récidivant et qui sont inadmissibles à la greffe peuvent recevoir le R-GemOx ou d'autres régimes de polychimiothérapie en deuxième intention et différentes options en troisième intention. Aucune donnée comparative avec d'autres traitements que le BR n'est disponible. C'est pourquoi le fabricant a soumis deux comparaisons indirectes non publiées, qui ont été appréciées.

La première est une comparaison indirecte ajustée par appariement d'un score de propension. Elle vise à comparer l'efficacité relative de pola-BR et BR à différents traitements de référence utilisés en Alberta entre 2004 et 2018 (base de données obtenues en contexte réel *Oncology Outcomes* de l'Alberta [BDCR O2]). Cette comparaison inclut des patients atteints d'un LDGCB récidivant ou réfractaire et qui sont considérés comme inadmissibles à une greffe de cellules souches ou qui ont récidivé après celle-ci. Les paramètres évalués étaient la survie globale et la survie sans progression. Parmi les limites relevées, il appert que :

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

- les données utilisées pour les groupes pola-BR et BR sont issues de l'étude GO29365, qui est de faible qualité méthodologique;
- les traitements reçus par les patients du groupe traitements de référence ne sont pas représentatifs des traitements généralement administrés au Québec dans la population ciblée;
- En raison de l'appariement, les patients de l'étude GO29365 ayant reçu trois traitements ou plus ont été exclus des analyses ([redacted] % des patients potentiels), car aucun patient du registre albertain ne correspondait à cette situation. En plus de restreindre l'échantillon et de mener à une perte de puissance, les résultats de cette comparaison indirecte ne peuvent donc être extrapolés aux patients traités en troisième intention ou plus;
- certains facteurs pronostics importants, notamment l'ECOG, un antécédent de greffe ou la durée de la réponse au traitement antérieur, n'ont pu être ajustés par manque d'information sur ces derniers dans le groupe traitements de référence. Cela pourrait induire un biais si la distribution de ces caractéristiques différait de celle de l'étude GO29365;
- les résultats de l'étude GO29365, obtenus dans une population hétérogène, sont incertains.

La deuxième comparaison indirecte par appariement a pour but de comparer de façon indépendante le pola-BR au R-GemOx, à la pixantrone, au tisagenlecleucel et à l'axicabtagène ciloleucel. La plus pertinente pour la présente évaluation est la comparaison avec R-GemOx. En effet, la pixantrone n'est pas commercialisée au Canada et les experts consultés sont d'avis que le traitement pola-BR pourrait davantage déplacer les thérapies cellulaires plutôt que de les remplacer. La population incluse est l'ensemble des patients de la phase Ib et les cohortes C et G de l'étude GO29365. Les paramètres évalués sont la réponse complète et la survie globale, cette dernière n'ayant pu toutefois être évaluée pour la comparaison pola-BR/R-GemOx. Certaines limites de la première comparaison indirecte sont présentes également pour celle-ci. Tout comme dans la précédente, les données sources sont de faible qualité (étude GO29365, Mounier 2013) et l'exclusion des patients ayant reçu trois traitements ou plus restreint la cohorte initiale de patients. D'autres limites s'ajoutent à ces constats :

- cette comparaison indirecte est non ancrée;
- certaines différences ont été observées entre l'étude GO29365 et celle de Mounier, notamment la proportion de patients ayant été exposés au rituximab avant l'inclusion, le moment où l'évaluation du paramètre principal a été réalisée et la durée de suivi;
- après l'appariement pour les facteurs pronostiques et modificateurs de l'effet, la taille de l'échantillon initiale est considérablement réduite. En effet, la taille effective de l'échantillon de [redacted] ne correspond qu'à [redacted] % de la population initiale. Aussi la validité des résultats est-elle compromise.

Les limites invoquées restreignent la portée des résultats des deux comparaisons indirectes; ceux-ci sont trop incertains pour être retenus. Enfin, la comparaison du profil d'innocuité n'a pas fait l'objet de ces analyses.

Perspective du patient

L'INESSS a reçu une lettre de l'organisme Lymphome Canada, qui a mené deux sondages auprès de 114 patients atteints d'un LDGCB, dont la majorité sont canadiens. Parmi ceux-ci, sept patients ont reçu le traitement pola-BR. Les symptômes de la maladie les plus fréquemment rapportés par les répondants sont la fatigue et le manque d'énergie, le gonflement des ganglions lymphatiques, les sueurs abondantes, la perte de poids inexpliquée, la perte d'appétit, les symptômes analogues à la grippe et la toux persistante. Les aspects de la maladie qui ont le plus affecté la qualité de vie des patients sont : la crainte de la récidive,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 pertes de mémoire, l'anxiété et les problèmes de concentration. La maladie altère en particulier la capacité de travailler, les obligations familiales, l'image de soi et les relations intimes. Les proches sont également touchés par les conséquences négatives de la maladie. Celle-ci a un impact financier sur les patients et leurs proches. Parmi les effets indésirables de la chimiothérapie en général, ceux qui affectent le plus les patients sont la fatigue, les nausées et les vomissements, le brouillard de la chimiothérapie et la perte de cheveux.

Parmi les patients qui ont reçu le traitement pola-BR, certains rapportent avoir eu une réponse complète ou une amélioration des symptômes avec ce traitement, alors que plusieurs autres traitements avaient échoué. Un patient rapporte avoir pu recevoir une thérapie cellulaire CAR-T après un traitement par pola-BR. Certains disent n'avoir eu aucun effet indésirable, alors que d'autres ont ressenti des effets légers. L'expérience de tous les patients traités par Pola-BR s'est avérée bonne ou même excellente. Ils ont mentionné être disposés à choisir de nouveau cette option thérapeutique, s'il le fallait.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre d'un groupe d'hématologues québécois. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de celle-ci ainsi que de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

L'avis des cliniciens est partagé quant à la place que ce médicament pourrait prendre dans le traitement de la maladie, ainsi que sur l'appréciation des données cliniques présentées.

Actuellement, en deuxième intention, le besoin de santé des patients est en grande partie comblé par des polychimiothérapies associées au rituximab. Certains considèrent que le pola-BR pourrait devenir une option supplémentaire de traitement chez des patients inadmissibles à la greffe, mais pouvant recevoir une chimiothérapie de sauvetage. Ce régime pourrait aussi être utilisé dans le cas où les différentes polychimiothérapies disponibles seraient contre-indiquées, par exemple chez les patients présentant des neuropathies résiduelles ou une fonction rénale inadéquate. D'autres cliniciens sont plutôt d'avis que les données disponibles ne permettent pas d'apprécier l'efficacité différentielle de pola-BR par rapport aux polychimiothérapies actuellement utilisées. Bien que ces dernières soient pauvrement documentées dans la littérature, l'expérience clinique de celles-ci est vaste. Ils considèrent donc que les données évaluées sont insuffisantes pour déterminer si le régime pola-BR pourrait combler le besoin de santé à ce stade de la maladie.

À partir de la troisième intention de traitement, les cliniciens considèrent que le besoin de santé est important. En effet, la survie médiane des patients atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire à ce stade est généralement inférieure à six mois et associée à une mauvaise qualité de vie ainsi qu'à de fréquentes visites à l'hôpital. De surcroît, il n'y a pas de traitement standard et les traitements généralement utilisés sont difficiles d'accès ou peu efficaces. Ils soulignent qu'en raison de l'agressivité de la maladie, plusieurs patients ne pourront recevoir plus de trois traitements au cours de leur maladie. Certains cliniciens sont donc d'avis que le régime pola-BR constitue une option de dernière chance. De plus, pour les patients n'ayant pas répondu à une chimiothérapie de sauvetage et qui ne peuvent recevoir de greffe, ou qui ont récidivé après celle-ci, le pola-BR pourrait être administré en remplacement d'autres chimiothérapies plus toxiques ou de traitements ne figurant pas sur les listes des médicaments, ou en pont vers un CAR-T. Bien que le tisagenlecleucel et l'axicabtagène ciloleucel soient inscrits sur la *Liste des*

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

médicaments – Établissements, seulement 50 à 60 % des patients seraient admissibles à cette thérapie à visée curative. Ces cliniciens considèrent que les résultats de l'étude GO29365 sont prometteurs, que ce régime pourrait offrir l'espoir d'une réponse prolongée chez certains patients tout en ayant un profil d'innocuité acceptable. Ils jugent que les données d'efficacité et d'innocuité des options utilisées actuellement reposent sur des études de qualité méthodologique similaire à celle de l'étude GO29365, voire inférieure, car ces études sont majoritairement non contrôlées. Cependant, d'autres cliniciens sont plutôt d'avis que les données sont de trop faible qualité pour croire aux résultats observés et préfèrent attendre les résultats d'études en cours (POLARGO et POLARIX), pour mieux apprécier l'efficacité et l'innocuité et mieux circonscrire la place de ce médicament dans l'arsenal thérapeutique. Ils considèrent qu'une étude de phase III est nécessaire pour réduire l'incertitude de l'effet attendu et que le recrutement d'un plus grand nombre de sujets est possible, car le LDGCB réfractaire ou récidivant n'est pas une condition rare. Certains cliniciens mentionnent que d'autres traitements prometteurs sont en investigation et que l'intérêt pour la combinaison pola-BR pourrait être amoindri à moyen terme si ceux-ci venaient à être disponibles.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du polatuzumab védotine n'est pas démontrée pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou récidivant chez les patients inadmissibles à une greffe.

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

Motifs de la position majoritaire

- Les données évaluées proviennent d'une étude de phase II, qui inclut un petit nombre de sujets et présente des limites méthodologiques significatives affectant la validité interne et rendant les résultats incertains.
- Le comparateur de l'étude, l'association bendamustine/rituximab (BR), est peu utilisé au Québec pour l'indication évaluée et les preuves de son efficacité comme celles de son innocuité pour le traitement du LDGCB sont faibles.
- En raison des incertitudes soulevées, la preuve est insuffisante pour démontrer les bénéfices cliniques de polatuzumab-BR (pola-BR) pour le traitement des patients atteints de LDGCB réfractaire ou récidivant. Il n'est pas possible d'apprécier l'efficacité de pola-BR à celle des polychimiothérapies associées au rituximab utilisées au Québec, car les résultats des comparaisons indirectes sont trop incertains pour être retenus.
- Le profil d'innocuité est acceptable et semble comparable à celui de certaines autres chimiothérapies de sauvetage, notamment R-GemOx (rituximab, gemcitabine/oxaliplatine).
- Aucune donnée de qualité de vie n'a pu être évaluée.
- Bien qu'un besoin de santé très important existe, particulièrement en troisième intention, les données analysées ne permettent pas de reconnaître que le pola-BR satisfait ce besoin.
- Des données supplémentaires provenant d'une étude de phase III, de bonne qualité méthodologique, sont nécessaires pour confirmer son efficacité et son innocuité comparatives dans ce contexte clinique, puisque cette condition n'est pas rare.

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

- L'étude qui appuie l'usage de pola-BR est de faible qualité méthodologique, mais les traitements actuellement administrés reposent également sur des études de qualité méthodologique similaire.
- Les pourcentages de réponse complète dans les cohortes C, G et H sont cliniquement très intéressants et permettent de croire à l'efficacité du médicament. De surcroît, celle-ci a été évaluée par un comité indépendant, ce qui est rassurant.
- Le profil d'innocuité de pola-BR est acceptable.
- Ce traitement peut être considéré dans certains cas comme une option en pont vers une thérapie cellulaire, ce qui permet d'offrir un traitement à visée curative.
- À part quelques régimes de polychimiothérapie, la majorité des autres options de traitement ne sont pas inscrites sur les listes des médicaments et, par conséquent, l'accès diffère d'un établissement à un autre.
- Le besoin de santé à combler, particulièrement en troisième intention ou plus, est très grand et mal comblé par les traitements actuels. Le pola-BR pourrait offrir une option supplémentaire de traitement et certains patients pourraient bénéficier d'une rémission de longue durée, ce qui est souhaitable.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Alahwal H, Chapani P, Villa D, et coll.** Bendamustine adversely affects stem cell mobilization among patients with mantle cell lymphoma (MCL): a comparison of the BR vs R-CHOP eras in British Columbia (BC), Canada. Blood 2018;132(supplément 1):4556.
- **Arcari A, Chiappella A, Spina M, et coll.** Safety and efficacy of rituximab plus bendamustine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma patients: an italian retrospective multicenter study. Leukemia & Lymphoma 2016.;7(8):1823-30.
- **Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll.** Projected estimates of cancer in Canada in 2020. CMAJ 2020;192:E199-205.
- **Chaganti S, Illidge T, Barrington S, et coll.** Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. Br J Haematol 2016;174(1):43-56.
- **Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et coll.** Recommandations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;32(27):3059-68.
- **Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et coll.** Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'études des lymphomes de l'adulte. Blood 2010;116(12):2040-5.
- **Dang NH, Ogura M, Castaigne S, et coll.** Randomized, phase 3 trial of inotuzumab ozogamicin plus rituximab versus chemotherapy plus rituximab for relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2018;182(4):583-6.
- **Dimou M, Papageorgiou SG, Stavroyianni N, et coll.** Real-life experience with the combination of polatuzumab vedotin, rituximab and bendamustine in aggressive B-cell lymphoma. Hematol Oncol 2021. doi : 10.1002/hon.2842. Publication avant impression.
- **European medicines agency.** EMA/CHMP/690748/2019 Assessment report – Polivy. Amsterdam :2019. Disponible à : Polivy; INN-polatuzumab vedotin (europa.eu)
- **Hong JY, Yoon DH, Suh C, et coll.** Bendamustine plus rituximab for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: a multicenter retrospective analysis. Ann Hematol 2018;97:1437-43.
- **Ionescu-Ittu R, Shang A, Velde NV, et coll.** Second-line rituximab-bendamustine versus rituximab-gemcitabine-oxaliplatin in diffuse large B-cell lymphoma in the real world. J Comp Eff Res 2019;8:1067-75.

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

- **Jain T, Bar M, Kansagra AJ, et coll.** Use of chimeric antigen receptor T cell therapy in clinical practive for relapsed/refractory aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma: an expert panel opinion from the American Society for transplantation and cellular therapy. Biol Blood Marrow Transplant 2019:25(12):2305-21.
- **Merchionne F, Quintana G, Gaudio F, et coll**. Bendamustine plus rituximab for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: a retrospective analysis. Leukemia Res 2014;38:1446-50.
- **Mounier N, El-gnaoui T, Canioni D, et coll.** Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in refractory/relapsed patients with diffuse large B-cell lymphoma who are note candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma study association trial. Haematologica 2013;98(11):1726-31.
- **National Cancer Institute.** Surveillance, epidemiology, and end results program. Cancer stat facts: NHL – Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). [En ligne. Page consultée le 10 février 2021] https://seer.cancer.gov/statfacts/html/dlbcl.html
- **Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, et coll.** Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2013;31(17):2103-9.
- **Santé Canada.** Polivy[MC]. Section 2.7.3 - Summary of clinical efficacy. [En ligne. Page consultee le 10 février 2021] Available information for POLIVY - Submission control number 232303 - Canada.ca
- **Segman Y, Ribakovsky E, Avigdor A, et coll.** Outcome of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma patients treated with polatuzumab vedotin-based therapy: real-life experience. Leukemia & Lymphoma 2021;62(1):118-24.
- **Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et coll.** Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol Janvier 2020;38:155-65.
- **Sehn LH, Mertzberg M, Opat S, et coll.** Polatuzumab and rituximab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma : updated results of a phase Ib/II randomized study and preliminary results of a single-arm extension. Blood 2020;136(suppl 1): 17-8. Abrégé présenté à ASH décembre 2020.
- **Société canadienne du cancer.** Résumé du nombre projeté de cas de cancer et de décès par cancer au Québec (Qc) en 2020. [En ligne. Page consultée le 10 février 2021] https://www.cancer.ca/~/media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics%20supplementary%20information/2020/QC-specific-stats-2020_FR.pdf?la=fr-CA
- **Vacirca JL, Acs PI, Tabbara IA, et coll.** Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. 2014; Ann Hematol;93:403-9.
- **Vaidya R et Witzig TE.** Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era. Ann Oncol 2014;25(11):2124-33.
- **Zawam H, Edesa W, Alrefai S, et coll.** Third line in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma and agressive non-Hodgkin lymphoma after 2nd line ESHAP or GEMOX. Research Oncol 2018;14(1):17-20.

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

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

REBLOZYL[MC]

Bêta-thalassémie – anémie dépendante des transfusions de globules rouges

Avis transmis au ministre en mai 2021

Marque de commerce : Reblozyl
Dénomination commune : Luspatercept
Fabricant : B.M.S.
Forme : Poudre injectable sous-cutanée
Teneurs : 25 mg et 75 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 Reblozyl[MC] sur les listes des médicaments, pour le traitement des patients présentant une anémie dépendante des transfusions de globules rouges (ADT) associée à une bêta-thalassémie (BT), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

♦ pour le traitement des adultes présentant une anémie associée à une bêta(β)-thalassémie.

À l'instauration du traitement, la personne :

- doit avoir un diagnostic confirmé de bêta thalassémie (y compris un diagnostic d'hémoglobine E/β-thalassémie ou de β-thalassémie combinée à l'alpha[α]-thalassémie);
  et
- doit nécessiter des transfusions régulières de globules rouges définies par ≥ 6 culots de globules rouges transfusés et sans période d'indépendance aux transfusions de > 35 jours pendant les 24 semaines précédant le début du traitement;
  et
- ne doit pas être atteinte d'hémoglobine S/β-thalassémie ou d'α-thalassémie.

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 1,25 mg/kg de luspatercept toutes les 3 semaines.

La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois.

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

Lors 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 réduction de ≥ 4 culots de globules rouges transfusés pendant une période de 24 semaines par rapport aux valeurs de base avant le début du traitement avec le luspatercept.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le luspatercept est une protéine de fusion recombinante de deux chaînes identiques, chacune composée d'une forme modifiée du domaine extracellulaire (DEC) du récepteur de l'activine humaine de type IIB (ActRIIB) lié au domaine Fc de l'immunoglobuline G1 (IgG1) humaine. Ce traitement agit au stade avancé de la maturation des précurseurs des érythrocytes en bloquant les protéines de la famille des facteurs de croissance transformants bêta (TGF-β), responsables du blocage de l'érythropoïèse dans la BT. Le luspatercept s'administre par voie sous-cutanée et est indiqué « pour le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante des transfusions de globules rouges (GR) associée à une bêta (β)–thalassémie ». Il s'agit de la première évaluation de Reblozyl[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La BT est une anémie héréditaire autosomale récessive caractérisée par la réduction ou l'absence de la synthèse de la chaîne bêta (β)-globine et causée par une ou plusieurs mutations du gène de la β-globine humaine (*HBB*). La réduction ou l'absence de production de ces chaînes mène ultimement à la mort des globules rouges par apoptose, processus appelé érythropoïèse inefficace. Les individus atteints de la forme majeure de la maladie sont généralement diagnostiqués lors de la petite enfance et doivent recevoir des transfusions régulières de globules rouges pour leur survie. En l'absence de traitement, les individus atteints de la forme majeure ont une espérance de vie réduite et peuvent développer plusieurs complications incluant des retards de croissance, une musculature faible, des masses provenant de l'hématopoïèse extramédullaire ou des changements du squelette (Sayani 2009). La prévalence mondiale de BT est estimée à 1-9 cas de BT par million d'habitants, mais celle-ci varie beaucoup d'un pays à l'autre (Orphanet).

Les traitements usuels pour les individus atteints de la forme majeure de BT sont les transfusions régulières de globules rouges couplées à des chélateurs du fer. Les transfusions se font généralement toutes les trois à quatre semaines pour maintenir un taux d'hémoglobine prétransfusionnel entre 90 et 100 g/l. Une splénectomie peut être recommandée si le volume de transfusion annuel est trop important. Le seul traitement curatif est la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, laquelle est réservée aux enfants; cela est dû au fait que les complications liées à une telle intervention augmentent avec l'âge. L'accumulation de fer provoquée par les transfusions fréquentes de globules rouges engendre plusieurs comorbidités chez ces patients. La déféroxamine est le seul chélateur du fer inscrit sur les *Listes des médicaments*. Elle s'administre par voie intraveineuse ou sous-cutanée à l'aide d'une pompe sur plusieurs heures et doit être prise cinq à sept jours par semaine. Les réactions indésirables associées à la prise de cet agent sont, par exemple, les réactions au site d'injection, la prédisposition aux infections par *Yersinia*, des réactions allergiques et, aux doses plus fortes, des troubles de l'ouïe et de l'oreille interne ainsi que des troubles oculaires (Sayani 2009). Notons que d'autres chélateurs oraux, le défériprone et 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).

déférasirox, sont également utilisés, parfois même en première intention de traitement, bien que ceux-ci ne soient pas inscrits sur les listes des médicaments.

Besoin de santé

La BT dépendante des transfusions est une maladie rare pour laquelle les traitements usuels tels que les transfusions sanguines et les chélateurs du fer ne comblent que partiellement les besoins, particulièrement chez les patients qui ne sont pas admissibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Ainsi, il y a un important besoin de santé à combler. Idéalement, les traitements permettraient de libérer les patients de leur dépendance aux transfusions de globules rouges. Sont aussi souhaitables des traitements qui réduisent la fréquence des transfusions et le nombre moyen de culots transfusés, de façon à permettre une réduction de l'utilisation des chélateurs du fer ainsi que les complications associées à une surcharge en fer. Considérant que les transfusions répétées et l'utilisation des chélateurs du fer représentent déjà un fardeau important pour les patients, les traitements ajoutés doivent être associés à un profil d'innocuité acceptable.

Analyse des données

Parmi les données analysées, l'étude BELIEVE (Cappellini 2020) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une affiche (Taher 2020) présentant des données complémentaires de cette même étude.

L'étude BELIEVE est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du luspatercept chez des patients atteints d'ADT associée à une BT, y compris ceux atteints d'hémoglobine E/β-thalassémie et de β-thalassémie combinée à l'α-thalassémie. Cette étude a été réalisée sur 336 adultes. Pour être admis, les patients devaient notamment avoir reçu entre 6 et 20 culots de globules rouges, sans période d'indépendance aux transfusions de plus de 35 jours, pendant les 24 semaines précédant la répartition aléatoire. Les patients atteints d'hémoglobine S/β-thalassémie ou d'α-thalassémie étaient exclus. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la région géographique (Amérique du Nord et Europe, Moyen-Orient et Afrique du Nord ou Asie-Pacifique). Les patients ont été répartis selon un ratio 2:1 pour recevoir 1 mg/kg de luspatercept ou un placebo par voie sous-cutanée toutes les 3 semaines, en ajout aux traitements usuels pendant 48 semaines. Ces derniers incluaient notamment les transfusions de globules rouges et les chélateurs du fer. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, la dose de luspatercept pouvait être réduite jusqu'à 0,6 mg/kg. En l'absence de réponse, la dose pouvait être augmentée à 1,25 mg/kg.

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients présentant une réduction de ≥ 33 % de la charge transfusionnelle de globules rouges, avec une réduction de ≥ 2 culots de la semaine 13 à la semaine 24, par rapport aux valeurs initiales. Le contrôle de l'erreur de type I pour la multiplicité des analyses est réalisé par un classement hiérarchique des paramètres secondaires principaux, avec une signification statistique pour un test bilatéral fixée à une valeur p inférieure ou égale à 0,05. Les principaux résultats sur l'efficacité, selon l'analyse sur la population en intention de traitement, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude BELIEVE (Cappellini 2020, EMA 2020)

Paramètre d'évaluation[a]	Luspatercept (n = 224)	Placebo (n = 112)	Différence[b] (IC95 %) Valeur p
Réduction de ≥ 33 % et ≥ 2 culots de la charge transfusionnelle de la semaine 13 à la semaine 24 (%)[c,d]	21,4	4,5	17,0 (10,4 à 23,6) p < 0,0001
Réduction de ≥ 33 % et ≥ 2 culots de la charge transfusionnelle de la semaine 37 à la semaine 48 (%)[c,d]	19,6	3,6	16,1 (9,8 à 22,3) p < 0,0001
Réduction de ≥ 50 % et ≥ 2 culots de la charge transfusionnelle de la semaine 13 à la semaine 24 (%)[c,d]	7,6	1,8	5,8 (1,6 à 10,1) p = 0,03
Réduction de ≥ 50 % et ≥ 2 culots de la charge transfusionnelle de la semaine 37 à la semaine 48 (%)[c,d]	10,3	0,9	9,4 (5,0 à 13,7) p = 0,0017
Réduction moyenne de la charge transfusionnelle de la semaine 13 à la semaine 24 en nombre de culots[c]	-0,67	0,66	-1,35 (-1,77 à -0,93) p < 0,0001

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Le contrôle de l'erreur de type I pour la multiplicité des analyses est réalisé par un classement hiérarchique des paramètres secondaires principaux, avec une signification statistique pour un test bilatéral fixée à une valeur p ≤ 0,05. L'ordre d'apparition des paramètres reflète cette hiérarchie.

b Différence de la moyenne des moindres carrés entre les groupes.

c Réduction comparativement à la valeur initiale, définie comme la charge transfusionnelle durant les 12 semaines précédant la première dose de luspatercept ou de placebo.

d Résultats exprimés en proportion de patient.

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

- Il s'agit d'une étude dont la qualité méthodologique est jugée bonne. L'objectif de l'étude est clairement défini.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon un élément pertinent.
- L'étude comporte un nombre suffisant de patients, particulièrement dans le contexte d'une maladie rare. De plus, les résultats principaux de l'étude tiennent compte d'au moins 80 % des sujets.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats selon le contexte clinique québécois, et les sujets sont généralement bien répartis entre les groupes.
- Le choix du placebo comme comparateur est adéquat, puisqu'aucun médicament n'est homologué spécifiquement ni inscrit sur les listes pour le traitement de cette maladie. Les patients des deux groupes recevaient le placebo ou le luspatercept en ajout aux traitements usuellement administrés au Québec.
- Les caractéristiques de base des patients de l'étude sont bien détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 30 ans, 58 % sont des femmes, la plupart étaient atteints de BT, 16 % étaient atteints d'hémoglobine E/β--thalassémie et environ 8 % étaient atteints de BT combinée à l'α-thalassémie. De plus, 31 % étaient atteints du génotype β^0/β^0. La charge transfusionnelle médiane durant les 24 semaines ayant précédé l'étude était respectivement de 14 et 15 culots de sang pour les groupes luspatercept et placebo. La répartition selon la région géographique était d'environ 45 % pour

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

l'Amérique du Nord et l'Europe, d'environ 23 % pour le Moyen-Orient et l'Afrique du Nord et d'environ 32 % pour l'Asie-Pacifique.

- La représentativité de la population de l'étude par rapport à la population à traiter au Québec est acceptable. Notons que la population de l'étude inclut une proportion plus importante de patients d'origine asiatique (35 %) et atteints d'hémoglobine E/ β-thalassémie (16 %) que dans la population à traiter au Québec. Néanmoins, puisque ces disparités n'auraient qu'un impact minime sur le pronostic de cette maladie selon les cliniciens consultés, la validité externe est jugée adéquate.
- La durée de l'étude est jugée courte, notamment pour certains paramètres d'intérêt clinique comme la concentration de fer dans le foie.
- Le paramètre principal de l'étude comporte certaines limites. En effet, il s'agit d'un marqueur de substitution pour la qualité de vie, les complications et la survie des patients atteints de cette maladie. De plus, la différence minimale cliniquement importante pour celui-ci n'est pas établie. Malgré tout, la pertinence de ce paramètre a été jugée acceptable. Notons également qu'il aurait été souhaitable d'accorder davantage d'importance à certains paramètres secondaires, notamment la concentration de fer dans le foie, l'indépendance aux transfusions, la réduction du nombre moyen de culots transfusés et de la fréquence des transfusions, ainsi qu'à des paramètres comparatifs standardisés de mesure de la qualité de vie.

Les résultats montrent une proportion de patients avec une réduction ≥ 33 % et ≥ 2 culots de la charge transfusionnelle plus importante chez les patients traités par le luspatercept comparativement à ceux traités par le placebo, et ce, tant pour la période allant de la semaine 13 à la semaine 24 que pour celle allant de la semaine 37 à la semaine 48. La différence avec le placebo, bien que d'ampleur modeste, est jugée cliniquement significative. Par ailleurs, cette différence semble assez stable entre les périodes évaluées. De plus, bien que d'une ampleur plus modeste, la proportion de patients avec une réduction de ≥ 50 % et ≥ 2 culots de la charge transfusionnelle est aussi en faveur des patients traités par le luspatercept. Les résultats montrent également une proportion plus importante de patients présentant une indépendance aux transfusions d'une durée de huit semaines lorsqu'ils sont traités par le luspatercept (10,7 %) que lorsqu'ils le sont par le placebo (1,8 %). Des analyses prédéfinies de sous-groupes tels que la région géographique, la présence de splénectomie, le génotype et le fardeau transfusionnel semblent montrer une tendance générale en faveur du luspatercept; toutefois, le devis méthodologique ne permet pas de tirer de conclusion. Notons que les résultats pour le paramètre de concentration de fer dans le foie n'ont montré aucun bénéfice en faveur du luspatercept et ceux des paramètres descriptifs évaluant la qualité de vie de l'étude ne permettent pas d'attendre un gain de qualité de vie chez les patients traités par le luspatercept.

<u>Données complémentaires de l'affiche de Taher</u>

Les résultats des analyses *post-hoc* montrent une réduction du nombre moyen de culots transfusés chez les patients traités par le luspatercept, comparativement à ceux traités par le placebo. En effet, la différence de la moyenne des moindres carrés entre les groupes est de -2,95 culots (Intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] -3,59 à -2,32) pour la période englobant la semaine 1 à la semaine 24 et de -2,76 (IC95 % -3,46 à -2,06) pour la période allant de la semaine 25 à la semaine 48. Il en va de même pour le nombre de visites transfusionnelles, avec des réductions de 0,78 visite (IC95 % -1,16 à –0,40) et 0,65 (IC95 % -1,03 à -0,26), respectivement, pour les mêmes périodes. Notons que les résultats portant sur l'efficacité semblent assez stables entre les périodes de l'étude. La différence avec le placebo, bien que

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

d'ampleur modeste, est jugée cliniquement significative, particulièrement chez les patients ayant le mieux répondu à ce médicament.

Innocuité
En ce qui concerne l'innocuité, la fréquence des événements indésirables de grade 3 ou plus était de 29,1 % chez les patients traités par le luspatercept, comparativement à 15,6 % chez les patients traités par le placebo. La fréquence des effets indésirables graves était, respectivement, de 15,2 % et de 5,5 %. Parmi les effets indésirables dont la fréquence est d'au moins 5 % supérieure dans le groupe traité par le luspatercept, il y les douleurs osseuses et articulaires, les étourdissements, l'hypertension et l'hyperuricémie. Bien que la fréquence des événements thrombotiques soit relativement faible, celle-ci semble plus élevée chez les patients traités par le luspatercept (3,6 %) comparativement à ceux traités par le placebo (0,9 %). Notons que les événements thrombotiques sont survenus exclusivement chez des patients ayant subi une splénectomie. Bien que l'utilisation du luspatercept présente un faible potentiel d'effets indésirables sérieux, dont des événements thrombotiques, le profil d'innocuité est jugé globalement acceptable.

Perspective du patient
Au cours de l'évaluation du luspatercept, l'INESSS a reçu une lettre conjointe de l'organisme Canadian Organization for Rare Disorders et de la fondation Thalassemia Foundation of Canada.

Celle-ci rapporte les résultats d'un sondage rempli par 68 participants. Parmi les répondants, tous étaient canadiens, dont environ 10 % de Québécois. La majorité (69 %) était atteinte de BT majeure, 6 % étaient atteints d'α-thalassémie ou de thalassémie intermédiaire. Notons que 22 % étaient des membres de la famille ou proches aidants.

Les symptômes de la maladie les plus fréquemment rapportés sont la fatigue ou la somnolence, les maux de tête, les étourdissements et les difficultés de concentration. Près de la moitié des participants ont déclaré vivre de l'anxiété, de la dépression ou des crises de panique jugées d'intensité modérée ou sévère. Plus de la moitié des patients sont limités à recevoir des culots spéciaux pour la compatibilité sanguine. Bien que la majorité des répondants n'avait pas d'effets indésirables ou seulement des réactions mineures lors des transfusions, un peu plus de la moitié a rapporté avoir des difficultés, jugées modérées à sévères, de gestion de la surcharge de fer, malgré l'utilisation de chélateurs du fer. Comme la maladie est chronique et que la dépendance aux transfusions débute à un jeune âge, certains patients ont rapporté vivre des difficultés d'administration des culots de globules rouges en raison de veines fuyantes, de douleurs à l'injection et de traumatismes répétés aux veines. Le temps consacré aux transfusions et la dépendance aux centres de traitements spécialisés sont cités comme étant des facteurs affectant leurs revenus et leurs opportunités de carrière. Plusieurs participants ont indiqué que la prise en charge actuelle de la maladie avait des effets négatifs sur les activités familiales, les vacances, la vie sociale, leurs opportunités d'emploi et la qualité de vie en générale.

Pour les répondants, la réduction du nombre de culots, la réduction de la fréquence des transfusions et l'indépendance aux transfusions représentent des bénéfices cliniques importants. La très grande majorité jugeait important l'accès au luspatercept.

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

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés ci-après proviennent d'une consultation pancanadienne de médecins spécialistes qui a été menée conjointement par L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) et l'INESSS auprès d'un panel d'experts canadiens, ainsi que des cliniciens que l'INESSS a consultés. Les principaux éléments mentionnés sont les suivants.

Ils estiment une prévalence pour cette atteinte à environ 60 patients adultes pour le Québec. Il est à noter que les patients sont suivis et traités dans quelques centres spécialisés du Québec. Le seul traitement curatif est la greffe de cellules souches allogéniques, laquelle est limitée par la rareté des donneurs compatibles et est réservée aux enfants du fait que les complications augmentent avec l'âge. Aucune thérapie génique n'est disponible au Canada pour cette maladie. La dépendance aux transfusions de globules rouges débute souvent avant l'âge d'un an pour les formes sévères de BT. La majorité des patients adultes reçoivent entre 12 et 18 culots par période de 24 semaines, avec des transfusions toutes les 3 à 4 semaines. Pour le processus entier de transfusion de globules rouges, il faut compter une période de préparation, quelques heures d'administration par culot et une période d'observation entre chaque culot. De plus, certains patients nécessitent une épreuve de comptabilité croisée. Ainsi, il faut généralement une journée entière de soins pour chaque séance de transfusion. Après plusieurs années de transfusions régulières, l'accès veineux devient parfois plus difficile, ce qui augmente la durée des transfusions et la douleur pendant celles-ci.

Les transfusions s'accompagnent de traitement par des chélateurs du fer. La grande majorité des patients reçoivent un chélateur par voie orale, soit le déférasirox et, plus rarement, le défériprone, bien que ceux-ci ne soient pas inscrits sur les listes des médicaments. En effet, en raison des problèmes liés à son administration parentérale et à l'observance, la déféroxamine est utilisée de façon restreinte chez une minorité de patients, principalement s'il y a une surcharge sévère de fer cardiaque ou hépatique. Notons que des associations de traitements injectables et oraux sont aussi utilisées.

Bien que la prévalence soit faible, les événements thrombotiques rapportés avec le luspatercept sont jugés préoccupants chez les personnes les plus susceptibles de développer ce type de complication. Notons que la proportion de patients ayant subi une splénectomie, chez lesquels le risque d'événements thrombotique semble plus élevé, serait en fort déclin chez les plus jeunes, puisque cette intervention est plus rarement pratiquée. Ainsi, les cliniciens préconisent une mitigation des bénéfices et des risques au cas par cas. Il est à noter qu'une thromboprophylaxie pourrait être envisagée chez certains patients. Outre cette préoccupation, le profil d'innocuité est jugé globalement acceptable. Par ailleurs, certains patients pourraient bénéficier davantage du luspatercept, notamment les patients pour lesquels les transfusions sont compliquées en raison d'historique de réaction aux transfusions ou de difficulté d'accès veineux, ainsi que les patients présentant des intolérances sérieuses aux chélateurs du fer.

Il est important de comprendre que l'administration d'un culot de globules rouges n'a pas la même implication que l'administration d'un médicament de synthèse, du fait de sa nature, de sa rareté et des complications potentielles inhérentes à son utilisation. Bien que l'ampleur des bénéfices cliniques du luspatercept semble modeste, ceux-ci sont jugés cliniquement significatifs, particulièrement chez les patients ayant le mieux répondu à ce médicament. En effet, selon les experts, bien que présente uniquement chez une minorité de patients, la réduction de deux culots ou plus de globules rouges par

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

période de 12 semaines ou l'atteinte d'une indépendance aux transfusions durant huit semaines représentent des bénéfices cliniques importants pour ces personnes. En outre, les cliniciens suggèrent que le luspatercept soit poursuivi seulement chez les personnes obtenant au minimum ces bénéfices jugés cliniquement significatifs. Il est à noter que, bien que généralement assez stable, le nombre de culots moyens peut fluctuer de façon cyclique de plus ou moins un culot. Ainsi, il faudrait une ampleur de l'effet suffisamment grande pour recommander la poursuite du traitement.

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 du luspatercept est démontrée pour le traitement de l'anémie dépendante des transfusions de globules rouges (ADT) associée à une bêta-thalassémie (BT).

Motifs de la position unanime

- Les données proviennent d'une étude de bonne qualité méthodologique.
- Le luspatercept est plus efficace que le placebo pour réduire les transfusions de globules rouges chez les adultes atteints d'ADT associée à une BT. La différence avec le placebo, bien que d'ampleur modeste, est jugée cliniquement significative.
- Bien que l'utilisation du luspatercept présente un faible potentiel d'effets indésirables sérieux, dont des événements thrombotiques, le profil d'innocuité est jugé globalement acceptable.
- Le luspatercept, en addition aux traitements usuels tels que les transfusions sanguines et les chélateurs du fer, représente une option thérapeutique qui comblerait en partie un besoin de santé très important chez les patients atteints d'ADT associée à une BT.

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

Le prix de vente garanti d'une fiole contenant 25 ou 75 mg de luspatercept est respectivement de [redacted] et [redacted] $. Le coût annuel d'acquisition, à raison d'une dose de 1 mg/kg administrée tous les 21 jours, est de [redacted] $. La monographie de produit prévoit que la dose peut être ajustée à la baisse (jusqu'à 0,6 mg/kg) ou à la hausse (jusqu'à 1,25 mg/kg), selon certains critères; le coût d'acquisition varie alors de [redacted] à [redacted] $. Tous ces coûts tiennent compte des pertes en médicaments et d'un poids corporel de 64 kg, soit la valeur moyenne observée dans le sous-groupe canadien de l'étude BELIEVE. En effet, les patients atteints de BT sont réputés avoir un poids plus faible que la population générale (Vlychou 2016). Le coût d'acquisition du luspatercept s'ajoute à celui des traitements usuels, composés principalement de transfusions sanguines et de chélateurs du fer.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse non publiée qui a pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité différentiel du luspatercept comparativement au placebo, tous deux en ajout aux traitements usuels pour le traitement de l'ADT associée à la BT. Entre autres, cette analyse :

- se base sur simulation de la maladie à l'aide de deux modèles consécutifs. L'arbre de décision porte sur les 48 premières semaines et catégorise les patients selon qu'ils ont répondu ou non au traitement. Seuls ceux ayant répondu le poursuivent et entrent dans le modèle de transition par état de santé (semi-Markov). D'une part, la condition du patient y est simulée en fonction de son fardeau transfusionnel (indépendant, faible, modéré ou élevé), lequel est présumé constant sur

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

l'horizon temporel à vie et auquel des valeurs d'utilité sont attachées. D'autre part, le risque de subir une complication cardiaque, hépatique ou endocrinienne, conséquemment à une surcharge ferrique soutenue, est modélisé;

- intègre les données individuelles de l'étude BELIEVE pour renseigner la distribution des patients entre chaque catégorie de fardeau transfusionnel ainsi que l'évolution de la ferritine sérique. Les données cliniques renseignent la ferritine jusqu'à la 96e semaine de traitement, au-delà de laquelle une extrapolation est appliquée. Les patients en traitement sont présumés subir une diminution ou une stabilisation de la ferritine, tandis que ceux sans traitement subissent une augmentation graduelle et continue. Conséquemment, l'analyse intègre l'hypothèse selon laquelle le luspatercept améliore le pronostic à long terme en réduisant la surcharge ferrique et, ainsi, en diminuant le risque de complication cardiaque, hépatique ou endocrinienne, et de décès. Cette association entre la surcharge ferrique et le risque de complication s'appuie sur des études observationnelles. Finalement, l'usage des chélateurs du fer est également présumé diminuer avec le luspatercept.

Selon l'INESSS, cette analyse pharmacoéconomique présente plusieurs limites importantes et ses conclusions ne peuvent pas être retenues. Parmi celles-ci, notons les deux suivantes :

- Ferritine sérique : Elle est considérée comme un paramètre de substitution pour lequel la corrélation avec le risque de subir une complication à long terme n'est pas suffisamment documentée. En effet, cette variable peut fluctuer pour diverses raisons, dont une inflammation aiguë (Kernan 2017). Également, l'OMS affirme que la ferritine ne devrait pas être utilisée seule pour conclure à une surcharge ferrique (2020) et diverses études suggèrent qu'elle ne serait pas associée de façon indépendante à des complications au niveau des organes (Fekri 2018, Subroto 2016). Les experts consultés appuient ces constats. Finalement, à cela s'ajoute le manque de signification clinique d'une ferritine sérique élevée, à l'opposé de celle mesurée par imagerie ou au niveau hépatique. Sur la base de ces éléments, les avantages conférés par le fabricant au luspatercept quant aux complications (cardiaque, hépatique et endocrinienne) et à la mortalité ne peuvent être retenus. Par ailleurs, selon les experts consultés, les chélateurs du fer sont rarement ajustés sur la base de la ferritine sérique uniquement, à moins d'une diminution très importante.
- Valeurs d'utilité : Le fabricant s'est appuyé sur la documentation scientifique (Matza 2019) pour estimer l'utilité associée à l'indépendance aux transfusions et a commandé une étude pour estimer celle associée à différents niveaux de transfusion et aux types de chélateurs du fer (Grazzi 2020). Cette étude évalue auprès de la population générale, par arbitrage temporel et à l'aide de vignettes, l'utilité associée à trois niveaux de fardeau transfusionnel (faible, modéré et élevé), lesquels sont principalement décrits en fonction du nombre de culots et de visites nécessaires toutes les 12 semaines; ces états sont ensuite associés aux états du modèle économique. Cependant, les valeurs mesurées dans l'étude de Grazzi tiennent compte de la fréquence des visites, alors qu'il n'est pas clairement démontré dans l'étude BELIEVE que le nombre de visites diminue nécessairement en fonction du nombre de culots administrés. Par ailleurs, le fabricant a tenté d'estimer les valeurs d'utilité à l'aide d'un algorithme de transformation des données de qualité de vie liées à la santé (questionnaire *Short-Form* [SF-36] vers le score *EuroQol 5-Dimension* [EQ-5D]). Cette analyse n'a pas permis d'observer de différence d'utilité expliquée par le fardeau des transfusions ou encore par les niveaux de ferritine sérique, ce qui sème un doute. Enfin, notons que la récente étude de Matza permet de comparer l'utilité d'un patient atteint de BT pour un état de dépendance aux transfusions comparativement à un état montrant une réduction de 60 % des besoins transfusionnels suivant la réception d'une greffe de cellules hématopoïétiques; la valeur

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'utilité serait augmentée de 0,02, ce qui est bien inférieur aux résultats suggérés par ceux de l'étude de Grazzi. Dans l'ensemble, à partir des données actuellement disponibles, l'INESSS considère que les valeurs d'utilité associées à chacun des états de santé sont empreintes d'une trop grande incertitude.

Notamment sur la base de ces éléments, l'INESSS a jugé plus raisonnable de réaliser une analyse de minimisation des coûts. Celle-ci s'appuie sur le constat que le luspatercept en ajout aux traitements usuels permettrait d'offrir un même contrôle de l'ADT associée à la BT que les traitements usuels seuls, tout en permettant une diminution de l'usage de certaines ressources. L'analyse distingue l'effet du traitement, ainsi que les coûts, selon que les patients sont considérés ou non comme ayant une réponse au traitement. En vertu de l'indication reconnue pour le paiement attendue, une réponse au traitement se définit pour le scénario de base par une diminution du nombre culots d'au minimum 4 sur une période de 24 semaines, et ce, par rapport aux valeurs de base avant le début du traitement. Concernant certains aspects notables de la méthodologie, l'analyse :

- se base sur un arbre de décision qui distingue, après 24 semaines de traitement, les répondeurs des non-répondeurs. Chez ces derniers, le luspatercept est cessé et il est présumé que le nombre moyen de culots reçu correspond à celui observé avant l'essai du traitement. Chez les répondeurs, l'effet se maintient sur l'horizon temporel de l'analyse. Puisque la définition d'un répondeur retenue par l'INESSS diffère de celle de l'étude BELIEVE, des données supplémentaires ont été demandées au fabricant. Bien que la proportion à retenir aux fins de l'analyse ait été fournie, pour le luspatercept et pour le placebo, le nombre moyen de culots évités chez les répondeurs et les non-répondeurs a dû être estimé par l'INESSS. Ce calcul a été réalisé à partir d'une distribution normale dérivée du nombre moyen et de l'écart-type portant les culots évités parmi l'ensemble des patients inclus dans l'étude (Taher 2020).
- tient compte de la diminution moyenne du nombre de culots à administrer par personne, par période de 24 semaines, stratifiée selon le critère de réponse au traitement. Notons que, en l'absence de données portant sur le nombre de visites évitées conditionnellement à la réponse au traitement, le scénario de base de l'analyse ne tient pas compte des économies qui y sont liées, mais l'explore en analyse de sensibilité.
- est réalisée selon la perspective du payeur public, dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition du luspatercept et des culots sanguins, ainsi que, le cas échéant, de la marge bénéficiaire du grossiste et des services professionnels du pharmacien. L'analyse de sensibilité tient compte du coût des visites de transfusions sanguines, des épreuves de comptabilité croisée ainsi que des pertes de productivité associées aux visites. Puisque l'utilisation des chélateurs du fer est présumée non différentielle chez les patients qui reçoivent le luspatercept, comparativement à ceux recevant le placebo, elle n'a pas été considérée dans la présente analyse.

Des limites importantes à l'analyse sont cependant relevées. D'une part, l'estimation réalisée par l'INESSS de la réduction du nombre de culots, tant pour les répondeurs que les non-répondeurs, pourrait légèrement différer des données cliniques. Aussi, elle est plus particulièrement complexifiée pour le placebo, alors que la proportion exacte de patients ayant obtenu une réduction de 4 culots ou plus ne recoupe pas parfaitement celle obtenue par l'application d'une distribution normale à partir des résultats observés dans la population globale de l'étude BELIEVE (différentiel d'environ 2 %). Ainsi, en appliquant la proportion de répondeurs transmise par le fabricant, l'INESSS sous-estime légèrement l'augmentation des besoins en culots pour les patients ayant une réponse durant le traitement par 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).

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le luspatercept au placebo, tous deux en ajout aux traitements usuels, pour le traitement de l'anémie dépendante des transfusions sanguines associée à la bêta-thalassémie (INESSS)

Durée de l'horizon temporel	Coût différentiel
SCÉNARIO DE BASE – RÉDUCTION DE ≥ 4 CULOTS DE GLOBULES ROUGES TRANSFUSÉS SUR UNE PÉRIODE DE 24 SEMAINES[a,b,c]	
24 semaines	57 738 $
1 an	74 464 $
5 ans	204 455 $
10 ans	363 620 $
ANALYSE DE SCÉNARIO – RÉDUCTION DE ≥ 33 % DE LA CHARGE TRANSFUSIONNELLE ET DE ≥ 2 CULOTS DE LA SEMAINE 13 À 24[a,c,d]	
24 semaines	57 314 $
1 an	70 704 $
5 ans	174 772 $
10 ans	302 232 $

a Seuls les répondeurs poursuivent le traitement au-delà des 24 premières semaines; il est supposé que la réduction moyenne par période de 24 semaines par rapport à la valeur de base se maintient dans le temps chez eux. L'effet chez les non-répondeurs est uniquement comptabilisé à la 24e semaine, au moment où ils cessent le traitement.

b Selon cette définition, environ 27 % des patients sont des répondeurs au luspatercept, contre 4,5 % pour le placebo; la réduction moyenne par période de 24 semaines serait respectivement de [redacted] et [redacted] culots. Pour les non-répondeurs, une [redacted] serait observée avec luspatercept et une [redacted] pour ceux recevant le placebo.

c Lorsque les visites évitées sont considérées, que la proportion de répondeurs est utilisée pour scinder le nombre moyen de visites évitées chez les répondeurs et chez les non-répondeurs, et en s'appuyant sur l'hypothèse selon laquelle la réduction suit une distribution normale (μ, σ) dans l'ensemble des patients traités, le coût différentiel est légèrement inférieur. À titre indicatif, à 5 ans, il serait de 200 517 $ dans le scénario de base et de 173 350 $ dans l'analyse de scénario.

d Selon cette définition, environ 21 % des patients sont des répondeurs au luspatercept, contre 4,5 % pour le placebo; la réduction moyenne par période de 24 semaines serait respectivement de [redacted] et [redacted] culots. Pour les non-répondeurs, une [redacted] serait observée avec le luspatercept et il s'agirait d'une [redacted] avec le placebo.

Il ressort de cette analyse que l'utilisation différentielle des ressources monétaires découlant d'une intervention par placebo ou par le luspatercept est en défaveur du luspatercept. En effet, des coûts additionnels sont attendus avec ce dernier, et ce, pour un même contrôle de l'ADT liée à la BT, en dépit d'une plus grande réduction du nombre de culots à administrer. Par ailleurs, bien qu'il existe une incertitude sur le maintien de l'efficacité du luspatercept à long terme, il est supposé que les scénarios basés sur un horizon temporel de 5 et 10 ans sont les plus vraisemblables, en raison de la chronicité de la condition médicale. Il est à noter que, si l'analyse avait tenu compte du coût d'administration du luspatercept par un professionnel en établissement de santé, ainsi que du coût de gestion des événements thrombotiques, le coût moyen incrémental serait légèrement supérieur. Cela dit, le traitement est généralement bien toléré et son usage chez les patients présentant un risque thrombotique élevé n'est pas attendu.

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

Les produits sanguins représentent un bien précieux que nous avons le devoir d'utiliser à bon escient. Quoique cette ressource soit renouvelable, elle est dépendante des dons de sang. Sa rareté implique une utilisation diligente.

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

La rareté ne touche pas que les constituants du sang. Les ressources humaines et matérielles sont également limitées. En effet, la réalisation des tests de compatibilité, le temps consacré à localiser le sang et l'administration des transfusions impliquent du personnel spécialisé. La réduction du recours aux transfusions permettrait de réduire la charge de travail du personnel et les espaces nécessaires à l'administration du traitement ainsi qu'une économie de temps pour le personnel des centres hospitaliers.

Les experts consultés ont mentionné la campagne Choisir avec soin organisée par la Société canadienne de médecine transfusionnelle. Cette campagne a comme objectif l'utilisation judicieuse des produits associés aux banques de sang. Parmi les 10 recommandations de cette campagne, la première stipule : « Éviter de transfuser du sang si des traitements autres que la transfusion ou si la simple observation seraient aussi efficaces ». Ainsi, cette campagne soutient l'importance et la pertinence clinique accordées à la réduction de chaque culot transfusé.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du luspatercept pour le traitement de l'ADT associée à la BT. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques et des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients prévalents (An 0)	[redacted]	60
Nombre de patients incidents (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	1, 1 et 1
Proportion de patients assurés par le régime public d'assurance médicaments	[redacted] %	70 %
Nombre cumulatif de patients admissibles (sur 3 ans) En établissements de santé En milieu ambulatoire	 s. o. [redacted], [redacted] et [redacted]	 61, 61 et 62 42, 43 et 43
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché cumulatives du luspatercept (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	17, 29 et 57 %
Provenance de ses parts de marché	En ajout aux traitements usuels[a]	En ajout aux traitements usuels
Intégration des patients dans l'analyse	Instantanée	Instantanée
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Intensité relative de la dose, par rapport à la dose de maintien recommandée dans la monographie de 1 mg/kg[b]	[redacted] %	106 %
Nombre de doses administrées en établissements de santé	0	7
Persistance thérapeutique annuelle (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	66, 27 et 27 %
Coût de traitement par le luspatercept Pour un patient non répondeur (24 semaines)[c] Pour un patient répondeur (annuel)[d]	 s. o. 123 671 $	 56 832 $ 121 163 $

s. o. : Sans objet.

a L'analyse du fabricant tient également compte d'une diminution de l'usage des chélateurs du fer occasionnée par le luspatercept. En raison de l'impact marginal de cet aspect et dans un esprit de concision au sujet des hypothèses importantes de l'analyse, le détail de cette information est omis.

b L'intensité relative de la dose diffère de celle du fabricant, puisque l'INESSS ne considère pas l'espacement des doses. En effet, puisque délai moyen entre chaque administration était de 22 jours selon le *Clinical Summary Report,* il n'a pas jugé opportun d'ajuster à la baisse le coût moyen de traitement en conséquence.

c Le coût pour un patient non répondeur concerne les 24 premières semaines de traitement administré en établissement de santé. Il est présumé que l'administration de la dose au-delà de la 24e semaine est réalisée en milieu ambulatoire.

d Ce coût représente celui imputé à la RAMQ pour chaque patient répondeur. La marge bénéficiaire du grossiste est plafonnée à 39 $ par format d'acquisition dans l'analyse de l'INESSS, ce qui n'est pas le cas pour le fabricant.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. De fait, il juge que l'approche épidémiologique employée ainsi que les différentes hypothèses sont bien documentées et plausibles dans le contexte d'une demande de remboursement au Québec. Toutefois, il a apporté des modifications sur un ensemble de valeurs et celles présentées ci-après ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre de patients prévalents : Le fabricant estime, sur la base de consultations d'experts, qu'il y aurait [redacted] patients atteints d'ADT associée à une BT et couverts par la portion publique du régime d'assurance médicaments. Bien que cette estimation soit jugée très plausible, l'INESSS préfère retenir celle mise de l'avant par les cliniciens qu'il a consultés ainsi que par les médecins spécialistes lors de la consultation pancanadienne menée conjointement avec l'ACMTS, qui s'établit à

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

60 patients. Cette modification a un effet marginal sur l'impact budgétaire. Par ailleurs, puisqu'il est supposé que le nombre réel pourrait raisonnablement se situer entre 50 et 100 patients, des analyses de sensibilité ont été conduites avec ces deux valeurs.

- Nombre cumulatif de patients admissibles : L'INESSS prévoit que les 6 premiers mois de traitement se feraient en établissements de santé, alors que les cliniciens consultés estiment nécessaire de suivre les patients à l'amorce du traitement. C'est pourquoi la totalité de la population ciblée est considérée comme admissible au traitement. Au-delà de cette période, le luspatercept serait distribué par les pharmacies communautaires et son administration serait réalisée en contexte ambulatoire. De plus, bien que l'INESSS reconnaisse que la proportion de personnes avec ADT associée à une BT couverte par la portion publique du régime d'assurance médicaments est supérieure à celle de la population générale, il est estime plutôt cette proportion à 70 %, en s'appuyant sur la proportion des ordonnances de chélateurs du fer qui sont remboursées par un régime public (d'après la base de données *Pharmstat IQVIA*) ainsi que sur l'avis d'experts. L'ensemble de ces modifications a un effet à la baisse sur le nombre de patients admissibles au luspatercept.
- Parts de marché cumulatives du luspatercept : Le fabricant estime qu'il serait administré chez [redacted] % des patients admissibles au terme de la troisième année suivant son inscription. Selon les experts consultés, en s'appuyant sur l'estimation d'une soixantaine de patients admissibles, il semblerait raisonnable de considérer que 10 nouveaux patients le recevraient à l'an 1, patients auxquels s'ajouteraient 15 nouveaux patients à l'an 2 ainsi qu'à l'an 3. Cela porte les parts de marché cumulatives du luspatercept à 57 % à trois ans. Cependant, en raison de la croissance annuelle plus lente des parts dans l'analyse de l'INESSS, la modification a un effet à la baisse sur l'impact budgétaire.
- Persistance thérapeutique annuelle : Le fabricant estime la persistance annuelle à partir de son analyse pharmacoéconomique, laquelle tient notamment compte du fait que tous les patients maintiennent le traitement jusqu'au moment de l'appréciation de la réponse, définie comme une diminution d'au moins 33 % du nombre de culots à administrer à la 48e semaine. Pour les patients qui ne présentent pas de réponse, le traitement est cessé. Pour sa part, l'INESSS considère plutôt que cette appréciation de la réponse est réalisée à la 24e semaine, ce qui a un impact notable sur la proportion de patients en traitement durant la première année. De plus, la notion de répondeur diffère de celle du fabricant, alors que l'INESSS retient ceux dont le recours aux culots aura diminué de 4 ou plus, comparativement à la même période précédant l'usage du luspatercept. La combinaison de ces deux modifications a pour effet de diminuer les estimations budgétaires.

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

Impacts budgétaires de l'inscription de Reblozyl[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'anémie dépendante des transfusions sanguines associée à la bêta-thalassémie (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	568 322 $	852 484 $	852 484 $	2 273 290 $
Nombre de personnes	10	15	15	40
RAMQ[a]	119 900 $	406 327 $	759 365 $	1 285 592 $
Nombre de personnes	7	12	15	28[b]
IMPACT NET				
Établissements	568 322 $	852 484 $	852 484 $	2 273 290 $
RAMQ[c]	133 613 $	427 636 $	781 826 $	1 343 075 $
Total	701 935 $	1 280 120 $	1 634 310 $	3 616 365 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[c]			2 030 287 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[d]			5 302 860 $

RPAM : Régime public d'assurance médicaments.

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

b Ce nombre représente le nombre total de patients qui auront commencé le traitement par le luspatercept, que ces derniers l'aient cessé ou poursuivi.

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 prévalence de 50 patients (plutôt que 60) et d'un taux couverture par le RPAM de 50 % (plutôt que 70 %).

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une prévalence de 100 patients (plutôt que 60) et d'un taux de couverture par le RPAM de 90 % (plutôt que 70 %).

L'impact budgétaire, sur le système de santé, de l'amorce du traitement de 40 patients, est estimé à 3,6 M$ dans les 3 ans suivant l'inscription du luspatercept. La majorité de ces coûts, soit 2,3 M$, serait imputée aux établissements de santé, principalement du fait que seuls les patients qui répondent au traitement le poursuivraient en milieu ambulatoire.

Impact budgétaire associé à l'usage des culots sanguins évités découlant de l'inscription de Reblozyl[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'anémie dépendante des transfusions sanguines associée à la bêta-thalassémie (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT NET				
Nombre de culots évités	37	85	130	252
Établissements[a]	-13 031 $	-30 250 $	-46 307 $	-89 588 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles[b]			-74 657 $
	Sur 3 ans, économies les plus élevées[c]			-149 313 $

a Ces calculs s'appuient sur l'hypothèse selon laquelle un culot de globules rouges coûte environ 357 $ (Héma-Québec 2017-2018).

b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une prévalence de 50 patients (plutôt que 60).

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une prévalence de 100 patients (plutôt que 60).

Par ailleurs, en s'appuyant sur une réponse au traitement définie par une diminution de 4 culots de globules rouges ou plus sur une période de 24 semaines, des économies de l'ordre de 90 000 $ sont attendues sur le budget des établissements à la suite de l'inscription du luspatercept. Ces estimations découlent de l'hypothèse selon laquelle, sur trois ans, l'administration de 252 culots serait évitée. En se basant plutôt sur le paramètre principal de l'étude BELIEVE, l'utilisation du luspatercept pourrait

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

permettre une réduction du tiers du nombre de culots de globules rouges pour les patients répondeurs. D'après les évaluations populationnelles portant sur le nombre de patients atteints d'ADT associée à la BT, si tous ceux qui sont admissibles au luspatercept le recevaient, l'utilisation d'environ une centaine de culots de globules rouges pourrait annuellement être évitée au Québec.

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 le luspatercept sur les listes des médicaments pour le traitement de l'anémie dépendante des transfusions de globules rouges (ADT) associée à une bêta-thalassémie (BT).

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

Motifs de la position unanime

- Le luspatercept est plus efficace que le placebo pour réduire les transfusions de globules rouges chez les adultes atteints d'ADT associée à une BT. La différence avec le placebo est jugée cliniquement significative, bien que modeste. Pour cette raison, conjointement au court suivi de l'étude et à l'absence de bénéfices sur la réduction des complications et la survie des patients, il est jugé que le traitement devrait être poursuivi uniquement chez les personnes ayant le mieux répondu.
- Bien que l'utilisation du luspatercept présente un faible potentiel d'effets indésirables sérieux, dont des événements thrombotiques, le profil d'innocuité est jugé globalement acceptable.
- Le luspatercept en addition aux traitements usuels représente une option thérapeutique qui comblerait en partie un besoin de santé très important chez certains patients atteints d'ADT associée à une BT.
- Le luspatercept, en ajout aux traitements usuels, a un coût de traitement supérieur à celui des traitements usuels seuls, en dépit de la réduction de l'usage du nombre de culots sanguins, des visites transfusionnelles et des pertes de productivité que ces dernières occasionnent. Sur cette base, et en l'absence de données probantes permettant de considérer que le luspatercept permettrait de réduire les complications à long terme, ce médicament n'est pas jugé comme étant une option efficiente.
- Le sang est une ressource précieuse et limitée, dont l'utilisation doit se faire judicieusement par le système de soins. Toute réduction de l'utilisation de produits du système du sang devrait être valorisée.
- Son remboursement engendrerait des coûts de 2,3 M$ sur le budget des établissements de santé et de 1,3 M$ sur celui de la RAMQ, dans les trois premières années, pour le traitement de 40 patients.

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

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

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir des présentes analyses économiques, chaque réduction de 1 % du prix de vente garanti du luspatercept diminue le coût différentiel à 5 ans de 2 091 $. L'impact budgétaire net sur trois ans est quant à lui réduit de 36 121 $.
- L'INESSS note que 99 % des paiements d'un agent chélateur du fer par la Régie de l'assurance maladie du Québec, sans égard à la condition de santé sous-jacente, portent sur le déférasirox; ce dernier est toutefois remboursé par la mesure du patient d'exception. Cela découle du fait que, bien que la valeur thérapeutique ait été reconnue lors de son évaluation (INESSS 2007), il a été recommandé de ne pas inscrire ce produit, puisqu'il ne satisfait pas au critère de la justesse du prix.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Farzana Sayani, Molly Warner, John Wu, Durhane Wong-Rieger, Kimberly Humphreys, Isaac Odame.** Guidelines for the clinical care of patients with thalassemia in Canada; 2009. Disponible : http://www.thalassemia.ca/resources/
- **Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, et coll.** A Phase 3 trial of luspatercept in patients with transfusion-dependent β-thalassemia. NEJM 2020;382(13):1219-31.
- **European Medicines Agency (EMA).** 30 avril 2020. Assessment report, Reblozyl, International non-proprietary name: luspatercept. [En ligne. Page consultée le 18 janvier 2021] Disponible : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reblozyl-epar-public-assessment-report_en.pdf
- **Fekri K, Asadpour N, Hamidi M, et coll.** Correlation between ferritin and iron overload in heart and liver in beta-thalassaemia major patients in Shahrekord, Iran [Internet]. 2018;7(3):IO07-IO11.
- **Kernan KF, Carcillo JA.** Hyperferritinemia and inflammation. Int Immunol 2017;29(9):401-9.
- **Grazzi EF, Chevli, M., Mighiu et coll.** Health State Utilities for Beta-Thalassemia: A Time Trade-Off Study. 25th Congrès EHA 2020. [En ligne. Page consultée le 18 janvier 2021] Disponible : https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/298290/derek.tang.health.state.utilities.for.beta-thalassemia.a.time.trade-off.study.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dhealth+state+utilities
- **Héma-Québec, 2018.** Rapport annuel 2017-2018. [En ligne] https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/RA2017-2018/RA_2017-2018_FR_2.pdf
- **Kernan KF, Carcillo JA.** Hyperferritinemia and inflammation. Int Immunol 2017;29(9):401-9.
- **Matza LS, Paramore LC, Stewart KD et coll.** Health state utilities associated with treatment for transfusion-dependent β-thalassemia. Eur J Health Econ. 2020;21(3):397-407.
- **Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, et coll.** Survival in medically treated patients with homozygous beta-9. thalassemia. N Engl J Med 1994;331:574-8.
- **Organisation mondiale de la santé.** Use of ferritin concentration to assess iron status in individuals and populations. Mis à jour le 29 juillet 2020. Disponible au : https://www.who.int/elena/titles/ferritin-concentrations/en/#:~:text=Low%20ferritin%20concentrations%20suggest%20deficient,of%20interventions%20on%20iron%20status
- **Orphanet.** Bêta-thalassémie. Mis à jour en avril 2011. Disponible au : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=848.
- **Subroto F, Munthe B, Advani N, et coll.** The correlation between ferritin level and cardiac dysfunction in patients with thalassemia. Paediatrica Indonesiana. 2016;43(1):24.
- **Taher AT, Viprakasit V, Hermine O, et coll.** Sustained reductions in red blood cell (RBC) transfusion burden and events in β-thalassemia with luspatercept: longitudinal results of the Believe Trial. Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH); 2020; Virtual.

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

- **Vlychou M, Alexiou E, Thriskos P, et coll.** Body composition in adult patients with thalassemia major. Int J Endocrinol 2016;2016:6218437

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

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

RENASTART[MC]

Formules nutritives

Avis transmis au ministre en mai 2021

Marque de commerce : Renastart
Dénomination commune : Formule nutritive – insuffisance rénale (enfant)
Fabricant : Vitaflo
Forme : Poudre
Teneur : 400 g

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 Renastart[MC] sur la *Liste des médicaments*, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue pour le paiement

- pour l'alimentation entérale ou orale des enfants atteints d'insuffisance rénale.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Renastart[MC] est une formule nutritive polymérique restreinte en résidus sous forme de poudre, contenant 1 kilocalorie par millilitre (kcal/ml). La teneur de cette préparation est faible en protéines, potassium, chlorure, phosphore, calcium et vitamine A. Elle est conçue pour répondre aux besoins nutritionnels particuliers des enfants âgés d'un an ou plus atteints d'insuffisance rénale chronique. Plusieurs de ces enfants présentent une malnutrition ou un apport nutritionnel inadéquat. Environ 10 à 20 % d'entre eux ont un retard de croissance pondérale lié à la dénutrition (Abraham 2014). La composition nutritive de Renastart[MC] vise à supplémenter l'alimentation orale de l'enfant ou à être utilisée en alimentation entérale, en combinaison avec d'autres formules nutritives. Plusieurs formules nutritives polymériques restreintes en résidus telles que Boost[MC] 1.5, Isosoure[MC] 1.2, Isosource[MC] 1.5, Isosource[MC] 2, Novasource[MC] Renal, Osmolite[MC] 1, Osmolite[MC] 1.2, Nutren[MC] Junior, Pediasure[MC], Promote[MC], Resource[MC] et TwoCal[MC] HN figurent à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments*. Parmi celles-ci, seules Nutren[MC] Junior et Pediasure[MC] sont destinées à la population pédiatrique âgée de 1 à 13 ans. Parmi les autres formules destinées aux personnes de 13 ans ou plus, Novasource[MC] Renal est formulée pour les sujets atteints d'insuffisance rénale. Mentionnons que parmi les formules nutritives polymériques avec résidus inscrites sur la liste, Suplena[MC] est formulée pour les adultes souffrant d'insuffisance rénale

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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. Aucune formule nutritive permettant de répondre spécifiquement aux besoins d'enfants atteints de maladie rénale chronique n'est actuellement inscrite sur la *Liste des médicaments.* Il s'agit de la première évaluation de Renastart[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Pour l'évaluation de Renastart[MC], l'INESSS a considéré deux études présentées sous forme d'affiche (Armborst 2019, Desloovere 2014) et un rapport de cas (Desloovere 2016). De plus, les apports nutritionnels et caloriques de cette formule ont été évalués et analysés.

L'étude d'Armborst est un essai multicentrique, non contrôlé et à devis ouvert. Il a pour but d'évaluer l'efficacité nutritionnelle, l'acceptabilité et l'innocuité de Renastart[MC] chez neuf patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale chronique recevant une diète faible en protéines et modifiée en électrolytes, notamment en potassium. Les patients, âgés de 3 mois à 4 ans, ont reçu Renastart[MC] en association à leur diète quotidienne pendant 16 semaines. Les paramètres d'évaluation sont le statut nutritionnel par la mesure du poids et les valeurs des concentrations sériques de phosphore et de potassium. Ils sont mesurés au début de l'étude, à 8 et à 16 semaines. Les résultats indiquent un taux de potassium sérique et de phosphore stable, un gain de poids adéquat chez tous les patients de même qu'une bonne acceptabilité de Renastart[MC] par les patients. Aucun effet secondaire n'a été signalé.

L'essai de Desloovere est une étude observationnelle qui a pour objet d'évaluer l'efficacité de Renastart[MC] sur la prise en charge diététique de 18 enfants âgés de 3,5 ans et moins atteints d'insuffisance rénale et présentant une hyperkaliémie. Selon les niveaux de potassium sériques, les patients ont reçu Renastart[MC], combinaison de Renastart[MC] avec une autre formule nutritive ou Renastart[MC] combiné avec une autre formule et une alimentation solide. Les résultats montrent que Renastart[MC] permet de réduire le taux de potassium sérique à une kaliémie normale chez tous les patients. L'utilisation d'un chélateur de potassium a pu être évitée ou cessé chez la majorité des patients.

Enfin, l'étude de cas a pour but d'évaluer l'efficacité d'un mélange de Renastart[MC] et de formule standard pour contrôler les niveaux de potassium et de phosphore sériques chez une enfant âgée de 8 ans et 10 mois, atteinte d'insuffisance rénale chronique de stade 3. La patiente présente de la constipation et une concentration sérique en potassium élevée. Les résultats montrent, après un suivi de 8 semaines, que le mélange de Renastart[MC] avec la formule standard a permis un apport adéquat en protéines et en calories, tout en réduisant le taux de potassium sérique. De plus, les laxatifs ainsi que les chélateurs de potassium et de phosphore ont pu être cessés.

Comparaison avec d'autres formules nutritives

Une revue de la composition de l'étiquetage confirme que les apports nutritionnels et caloriques de Renastart[MC] sont conformes à ceux recommandés par Santé Canada. La composition nutritionnelle de Renastart[MC] est basée notamment sur les directives de pratiques cliniques du Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives (KDOQI) (National Kidney Foundation 2009) pour les enfants atteints d'une insuffisance rénale chronique. La concentration faible en protéines de cette formule permet son utilisation en combinaison avec des formules nutritives pédiatriques standard ou une alimentation orale pour optimiser la croissance de l'enfant, et ce, dans le respect des apports journaliers en protéines recommandés en maladie rénale.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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, les seules formules nutritives inscrites pour des populations pédiatriques sont Nutren[MC] junior et Pediasure[MC] pour les formules restreintes en résidus, et Resource essentiels jeunesse[MC] 1.5 pour les formules avec résidus. Renastart[MC] diffère de celles-ci, principalement par sa teneur plus faible en nutriments tels que le potassium, le chlorure, le phosphore, le calcium, le magnésium, la vitamine A et les protéines.

Les concentrations de ces nutriments sont également faibles dans Suplena[MC] et Novasource rénal[MC], puisqu'ils sont destinés, comme Renastart[MC], au traitement des patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Toutefois, comme ces dernières sont formulées pour une population adulte, elles doivent être diluées pour une utilisation pédiatrique. En contrepartie, les teneurs de Renastart[MC] en vitamines C et D, en zinc, en sélénium et en carnitine sont plus élevées. Cette composition nutritionnelle permet ainsi de combler les besoins nutritionnels quotidiens spécifiques des enfants atteints d'insuffisance rénale chronique, notamment lorsqu'elle est combinée à d'autres formules nutritives. Contrairement à Suplena[MC], Renastart[MC] est une formule restreinte en résidus.

Mentionnons que Renastart[MC] contient par ailleurs des acides gras polyinsaturés à longue chaîne, soit l'acide arachidonique (ARA) un oméga 6 et l'acide docosahexaénoïque (DHA), un oméga 3, lesquels jouent un rôle important dans le développement et le fonctionnement du tissu nerveux des jeunes enfants. Ces acides gras sont absents de la composition des autres formules. De plus, Renastart[MC] est la seule formule nutritive offerte en poudre. Le format en poudre peut permettre de concentrer Renastart[MC] pour les enfants qui ont une restriction des fluides ou de diluer le produit pour les enfants qui présentent des problèmes gastro-intestinaux à des concentrations caloriques plus élevées. Les autres formules nutritives mentionnées ci-dessus sont des préparations liquides prêtes à l'emploi.

Besoin de santé

Aucune formule nutritive ciblant spécifiquement les besoins nutritionnels des enfants de moins de 13 ans atteints d'insuffisance rénale chronique n'est actuellement inscrite sur la liste. Les formules présentement inscrites ne sont pas indiquées pour un usage en pédiatrie dans des conditions d'insuffisance rénale chronique et leur utilisation nécessite soit une dilution préalable, soit une combinaison entre elles afin de satisfaire aux besoins spécifiques de l'enfant. De plus, il est fréquent que deux formules nutritives et un produit modulaire permettant d'ajouter une source d'énergie concentrée (Solucarb[MC], Microlipid[MC] et Beneprotein[MC]) soient utilisés de façon concomitante chez un même patient, dans l'objectif d'augmenter ses apports caloriques ou protéiques afin de répondre aux besoins nutritionnels tout en respectant les restrictions liées à la maladie.

Ainsi, des options supplémentaires de thérapies nutritives qui pourraient offrir un apport nutritionnel adéquat tout en permettant de diminuer l'utilisation de chélateurs du potassium sont souhaitables pour répondre aux besoins de l'enfant en insuffisance rénale. Il existe donc le besoin d'une formule nutritive adaptée à cette clientèle, mieux tolérée et facile à administrer. La formule nutritive Renastart[MC] comble un besoin chez cette population pédiatrique atteinte d'insuffisance rénale.

Perspective des cliniciens

Les enfants atteints d'insuffisance rénale chronique reçoivent en pratique des mélanges de préparations à base de formules restreintes en résidus (Nutren[MC] Junior et Pediasure[MC]) et de formules avec résidus (Resource essentiels jeunesse[MC] 1.5 et Suplena[MC]). Les trois premières sont surtout utilisées en début

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'insuffisance rénale pour optimiser l'apport nutritionnel et combler les besoins en raison de la perte d'appétit. Cependant, les enfants reçoivent ensuite Suplena[MC], une formule destinée aux adultes souffrant d'insuffisance rénale chronique, lorsque la fonction rénale se détériore et qu'une accumulation du potassium et du phosphore est observée. Toutefois, l'utilisation de cette formule avec résidus peut occasionner une intolérance chez certains patients. De plus, elle doit être diluée au préalable avant leur usage chez l'enfant.

Le choix d'une formule est guidé par sa teneur en nutriments clés, soit le phosphore, le potassium et les protéines, dont la gestion constitue un enjeu en maladie rénale nécessitant des restrictions d'apports, mais également par la présence ou l'absence de résidus, selon la tolérance de l'enfant. Environ le 2/3 des enfants atteints d'insuffisance rénale chronique (stade 3 et plus) doit avoir recours quotidiennement à des agents chélateurs. En effet, l'ajout des chélateurs du phosphore ou du potassium est fréquemment requis pour modifier la teneur en ces électrolytes des formules et l'adapter aux besoins spécifiques de la maladie rénale en pédiatrie. Toutefois, leur utilisation peut entraîner la perte d'autres éléments minéraux essentiels à la croissance de l'enfant et nuire à son appétit.

À partir de ces constats, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de Renastart[MC]. Cette formule nutritive représenterait l'option à privilégier pour les enfants atteints d'insuffisance rénale chronique et nécessitant des apports spécifiques.

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

Le prix de vente garanti d'un format de six contenants de 400 g de Renastart[MC] est de 237,78 $. Cela représente un coût d'acquisition par unité de 39,63 $. Celui d'un format unique de 250 ml de Nutren junior[MC], de 235 ml de Pediasure[MC], de 237 ml de Resource[MC] essentiels jeunesse et de 235 ml de Suplena[MC] est respectivement de 1,54 $, 1,56 $, 2,17$ et 2,00 $.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une liste des principaux avantages que présente la formule nutritive sur différents plans, notamment ses apports spécifiques et les avantages liés à son format et sa voie d'administration. Dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre les formules nutritives polymériques, l'INESSS a plutôt réalisé une analyse de minimisation des coûts comparant le coût d'acquisition par kilocalorie de Renastart[MC] à celui d'un ensemble de formules nutritives utilisées pour l'alimentation individualisée des enfants atteints d'insuffisance rénale chronique. Notons que toutes ces formules sont utilisées en pratique et que leur usage varie d'un patient à l'autre.

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

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le Renastart[MC] à différentes formules nutritives polymériques pour le traitement d'enfants atteints d'insuffisance rénale chronique (INESSS)

Formules nutritives	Coût d'acquisition[a] (par kcal)	Parts de marché[b]
Renastart[MC]	0,0211 $	s. o.
Coût moyen pondéré	0,0066 $	
Nutren junior[MC]	0,0066 $	23 %
Pediasure[MC]	0,0070 $	26 %
Ressource[MC] essentiels jeunesse	0,0065 $	46 %
Suplena[MC]	0,0050 $	5 %

kcal : Kilocalorie; s. o. : Sans objet.

a L'ensemble de ces coûts inclut la marge du grossiste, mais exclut les honoraires des pharmaciens, puisqu'ils sont présumés comparables d'une formule nutritive à l'autre et ne modifient donc pas les résultats présentés.

b Parts obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période du 1er janvier 2020 au 31 décembre 2020, selon les quantités de médicaments remboursées.

Ainsi, selon les analyses effectuées par l'INESSS, le coût par kilocalorie de Renastart[MC] est supérieur au coût moyen pondéré de ses comparateurs.

Par ailleurs, les experts consultés estiment que le Suplena[MC] pourrait être le principal comparateur. Dans la mesure où seul ce dernier venait à être remplacé, le précédent constat ne serait pas modifié. Notons que les experts ont aussi mentionné un usage de Renastart[MC] en association avec ces différentes formules nutritives. L'INESSS ne s'attend pas à ce que cela vienne modifier ses conclusions.

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

La maladie rénale chronique en pédiatrie comporte de nombreux défis, dont ceux d'assurer une croissance pondérale adéquate, de maintenir un bon équilibre électrolytique, d'éviter les complications gastro-intestinales et d'assurer un apport adéquat pour répondre aux besoins nutritionnels individuels en fonction du stade de la maladie rénale (Nelms 2018).

Puisque 10 à 20 % d'enfants atteints d'insuffisance rénale présentent un retard de croissance pondérale lié à la dénutrition (Abraham 2014), une thérapie nutritionnelle doit fournir des apports énergétiques en vitamines et minéraux satisfaisant les apports quotidiens recommandés. Les apports en protéines nécessaires, qui dépendent du stade de la maladie rénale, se situent entre 100 et 140 % des apports journaliers recommandés (stade 3) et entre 100 et 120 % (stade 4 et 5) de la maladie (National Kidney foundation 2009).

Renastart[MC], du fait de sa teneur réduite en potassium et en phosphore, pourrait permettre de réduire l'utilisation de chélateurs, ce qui pourrait diminuer le fardeau de la préparation des mélanges pour les parents et leurs enfants. De plus, parce qu'il est adapté à la clientèle pédiatrique, le recours à Renastart[MC] pourrait réduire le risque d'erreurs lorsque des préparations à partir de solutions destinées aux adultes doivent être effectuées pour un enfant.

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant l'inscription de Renastart[MC] pour le traitement des enfants âgés d'un an ou plus, atteints d'insuffisance rénale chronique. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques et des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont :

- un nombre annuel de nouveaux patients admissibles à Renastart[MC] au cours des trois prochaines années, respectivement, de 25 patients, fondé sur des avis d'experts;
- un nombre de patients traités par Renastart[MC] de [redacted], [redacted] et [redacted] par an, respectivement, dans les trois prochaines années;
- une consommation moyenne de [redacted] contenants par mois, par patient.

En outre, l'analyse du fabricant ne prévoit pas que le Renastart[MC] remplacerait d'autres formules nutritives consommées par les patients.

Finalement, le fabricant prévoit que le remboursement de Renastart[MC] pour [redacted] patients sur 3 ans aurait un impact budgétaire de [redacted] $

Les analyses de l'INESSS sont plutôt réalisées à partir des quantités de formules nutritives dispensées, selon les statistiques de facturation de la RAMQ. Aussi, il est supposé qu'un format de 400 g de Renastart[MC] (permettant de réaliser 2 litres de solution à la concentration de 1 kcal/ml) permettrait de remplacer environ 4,5 bouteilles de 237 ml de Pediasure[MC] (à la concentration de 1,8 kcal/ml). À partir des données issues de la RAMQ et sur la base de leur pratique clinique, les experts consultés par l'INESSS estiment qu'environ 12 enfants par année pourraient bénéficier du Renastart[MC]; autrement, ceux-ci seraient principalement traités par du Suplena[MC]. De plus, l'Institut estime qu'environ 60 bouteilles de Suplena[MC] sont utilisées mensuellement par patient, hypothèse soutenue par les données de la RAMQ.

Impacts budgétaires de l'inscription de la formule nutritive polymérique Renastart[MC] sur la *Liste des médicaments* pour le traitement des enfants souffrant d'insuffisance rénale chronique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	76 090 $	76 090 $	76 090 $	228 270 $
Nombre de patients[b]	12	12	12	36[c]
IMPACT NET[d]				
RAMQ	62 632 $	62 632 $	62 632 $	187 697 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[e]			93 948 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[f]			587 177 $

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

b Ces données sont issues des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période du 1er janvier 2020 au 31 décembre 2020, selon les quantités de formules nutritives facturées.

c Le nombre total de patients représente un maximum, car s'il est attendu que certains soient traités d'une année sur l'autre, il est aussi estimé que d'autres patients commençant le traitement au cours d'une année pourraient remplacer certains le cessant.

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

e Selon cette analyse, une consommation deux fois plus faible est considérée, soit une moyenne de 30 bouteilles par mois de Suplena[MC], ce qui fait qu'environ 7 contenants de Renastart[MC] seront plutôt utilisés.

f Selon cette analyse, une consommation plus forte est considérée, soit une moyenne de 90 bouteilles par mois de Suplena[MC], ainsi qu'un nombre de patients plus élevé (25 par an), ce qui fait que 20 contenants de Renastart[MC] seront plutôt utilisés.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 d'environ 188 000 $ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription de Renastart[MC]. Cette estimation se base sur l'hypothèse selon laquelle il y aurait au plus 36 patients traités sur cette période.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'inscrire Renastart[MC] sur la *Liste des médicaments*. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- Les apports nutritionnels et caloriques de Renastart[MC] sont conformes à ceux recommandés par Santé Canada.
- Bien que d'autres formules polymériques restreintes en résidus soient disponibles actuellement, elles ne sont pas adaptées aux besoins nutritionnels spécifiques des enfants atteints d'insuffisance rénale chronique.
- La composition nutritive de Renastart[MC] vise spécifiquement les besoins des jeunes enfants atteints d'insuffisance rénale chronique. Renastart[MC] comble un besoin de santé chez cette population.
- Le coût d'acquisition par kcal de Renastart[MC] est supérieur à celui de ses comparateurs, ce qui en fait une option thérapeutique non efficiente.
- Malgré le coût plus élevé de Renastart[MC], il permet une meilleure individualisation des besoins nutritionnels spécifiques des enfants atteints d'insuffisance rénale chronique.
- L'inscription du Renastart[MC] engendrait pour la RAMQ des dépenses supplémentaires de l'ordre de 190 000 $ sur 3 ans.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Abbott**. Pediasure[MC]. [En ligne. Page consultée le 11 mars 2021]: https://static.abbottnutrition.com/cms-prod/abbottnutrition 2016.com/img/2020_Abbott_Nutrition_Pediatric_Product_Guide_FR_tcm1318-122107.pdf.
- **Abraham A.G, Mak R.H, Mitsnefes M. et coll**. Protein energy wasting in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2014;29:1231–8
- **Armborst D, Taylan C, Buscher R et coll.** A multicenter, open label, uncontrolled study to evaluate the acceptability, tolerability, and nutritional suitability of a medical food (Renastart™, Vitaflo International Ltd) specially formulated to meet the unique nutritional needs of children from birth to 10 years with chronic kidney disease (CKD). Affiche présentée lors du congrès: The International Pediatric Renal Dietitian in Manchester, UK. Nov. 2019
- **Desloovere A**. Use of Renastart™ in a child with chronic kidney disease (CKD) stage 3. Vitaflo Case Study, Oct. 2016
- **Desloovere A, Vande Walle J, Raes A et coll.**The use of Renastart[MC] in Belgium, A trial. University Hospital Ghent, Division of Pediatric Nephrology, Belgium. Affiche présentée lors du congrès : European Society of Pediatric Nephrology Conference in Porto, Portugal, Sept. 2014
- **National kidney foundation.** KDOQI clinical practice guidelines for nutrition in children with CKD: 2008 update. American Journal of Kidney Diseases, Vol 53, No 3, Suppl 2 (March), 2009:p S1-S124
- **Nelms CL.**Optimizing Enteral nutrition for grwth in pediatric chronique kidney disease (CKD). Pediatr. Nephrol., 2018; vol.6, no.214
- **Nestlé HealthScience.** Nutren Junior[MC]. [En ligne. Page consultée le 6 mars 2021]: https://www.nestlehealthscience.ca/sites/g/files/dnigna376/files/2020-05/NHS%20Product%20Guide%202020_French.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).

- **NKF (National Kidney Foundation).** KDOQI, Am J Kidney Dis., 2009; 53(Suppl. 2): S1-124

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

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

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
AB DIABÈTE	FreeStyle Libre 2	Capteur FreeStyle Libre 2	Capteur		Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - RGAM Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
AMGEN	Evenity	romosozumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	90 mg/ml (1,17 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Modifier l'indication reconnue de Forteo^{MC}, Osnuvo^{MC} et version générique
TOUTES	Version générique	tériparatide	Toutes	Toutes	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
LILLY	Forteo	tériparatide	Sol. Inj. S.C.	250 mcg/ml (2,4 ml ou 3 ml)	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
AVIR	Osnuvo	tériparatide	Sol. Inj. S.C.	250 mcg/ml (2,4 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
AMGEN	Kanjinti	trastuzumab	Pd. Perf. I.V.	420 mg	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établisssements Médicament d'exception Inscription de Perjeta^{MC} (pertuzumab) sur la Liste des médicaments – Établissements Atténuation du fardeau économique
ROCHE	Perjeta	pertuzumab	Sol. Perf. I.V.	30 mg/ml (14 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établisssements Médicament d'exception
B.M.S.	Reblozyl	luspatercept	Pd. Inj. S.C.	25 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
B.M.S.	Reblozyl	luspatercept	Pd. Inj. S.C.	75 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
BAYER	Eylea	aflibercept	Sol. Inj. (ser)	40 mg/ml (0,177 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
LILLY	Trulicity	dulaglutide	Sol. Inj. S.C.	0,75 mg/0,5 ml	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
LILLY	Trulicity	dulaglutide	Sol. Inj. S.C.	1,5 mg/0,5 ml	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
N. NORDISK	Victoza	liraglutide	Sol. Inj. S.C.	6 mg/ml (3 ml)	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
ROCHE	Polivy	polatuzumab védotine	Pd. Perf. I.V.	30 mg	Refus d'inscription	Liste des médicaments - Établissements Valeur thérapeutique
ROCHE	Polivy	polatuzumab védotine	Pd. Perf. I.V.	140 mg	Refus d'inscription	Liste des médicaments - Établissements Valeur thérapeutique
SANOFIAVEN	Dupixent	dupilumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	175 mg/ml (1,14 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Modifier l'indication reconnue de Nucala^{MC} et Fasenra^{MC}
SANOFIAVEN	Dupixent	dupilumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	150 mg/ml (2 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajout d'une indication reconnue Modifier l'indication reconnue de Nucala^{MC} et Fasenra^{MC}
SANOFIAVEN	Dupixent	dupilumab	Sol. Inj. S.C. (stylo)	150 mg/ml (2 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Modifier l'indication reconnue de Nucala^{MC} et Fasenra^{MC}
AZC	Fasenra	benralizumab	Sol. Inj. S.C. (ser et stylo)	30 mg/ml (1 ml)	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
GSK	Nucala	mépolizumab	Sol. Inj. S.C. (ser et stylo)	100 mg/ml	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
TAKEDA	Entyvio	vedolizumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	108 mg/0,68 ml	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Modifier l'indication reconnue d'Entyvio^{MC} pour le traitement de la colite ulcéreuse
TAKEDA	Entyvio	vedolizumab	Sol. Inj. S.C.(stylo)	108 mg/0,68 ml	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Modifier l'indication reconnue d'Entyvio^{MC} pour le traitement de la colite ulcéreuse
VITAFLO	Renastart	Formule nutritive – insuffisance rénale (enfant)	Pd.	400 g	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - RGAM Médicament d'exception

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