AVIS AU MINISTRE

DE

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

AVIS TRANSMIS AU MINISTRE EN MAI 2022

Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
2 mai 2022

Québec

Avis transmis au ministre le 2 mai 2022

TABLE DES MATIÈRES

ARAZLO[MC] 4
ACNÉ VULGAIRE *4*

BEOVU[MC] 19
DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE *19*

BIMZELX[MC] 29
PSORIASIS EN PLAQUES *29*

ESSENTIAL CARE JR[MC] 51
FORMULE NUTRITIVE *51*

HADLIMA[MC] ET HADLIMA[MC] PUSHTOUCH[MC] 58
ARTHRITE JUVÉNILE IDIOPATHIQUE POLYARTICULAIRE *58*

KETOVIE[MC] 4:1 NON AROMATISÉ 64
ÉPILEPSIE RÉFRACTAIRE *64*

KIRSTY[MC] 68
DIABÈTE *68*

LIBTAYO[MC] 74
CARCINOME BASOCELLULAIRE LOCALEMENT AVANCÉ *74*

OPSYNVI[MC] 84
HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE *84*

PANCREASE[MC] MT 2 ET PANCREASE[MC] MT 20 91
INSUFFISANCE PANCRÉATIQUE EXOCRINE *91*

SARCLISA[MC] 98
MYÉLOME MULTIPLE *98*

KYPROLIS[MC] 118

SUBOXONE[MC] 121
TROUBLE LIÉ À L'USAGE D'OPIOÏDES *121*

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 2 mai 2022

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'INESSS

Président

M. Roger Paquet, consultant

Membres

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

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

M. Nicolas Fernandez, membre patient/usager

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

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

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

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

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

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

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

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

Présidente

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

Vice-président

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement de santé

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Membres citoyens

Mme Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Spécialité des autres experts consultés : chirurgie générale, chirurgie générale oncologique, dermatologie, gastroentérologie, hématologie, médecine interne, oncologie médicale, ophtalmologie, pédiatrie, pharmacie, pneumologie et radio-oncologie.

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

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

ARAZLO[MC]

Acné vulgaire

Avis transmis au ministre en mai 2022

Marque de commerce : Arazlo
Dénomination commune : Tazarotène
Fabricant : Bausch H.
Forme : Lotion
Teneur : 0,045 %

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 Arazlo[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'acné vulgaire, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue

- pour le traitement de l'acné ou d'autres maladies de la peau nécessitant un traitement kératolytique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le tazarotène est un promédicament de la classe des rétinoïdes. Il est converti en sa forme active, l'acide tazaroténique, qui interfère dans les processus pathophysiologiques de l'acné. Arazlo[MC] est une lotion de tazarotène à 0,045 % qui est indiquée « pour le traitement topique de l'acné vulgaire chez les patients âgés de 10 ans et plus ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'acné vulgaire est une dermatose inflammatoire commune qui débute habituellement à la puberté, en lien avec les changements hormonaux. Selon l'Association canadienne de dermatologie, l'acné touche

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

environ 90 % des adolescents et 25 % des adultes de 20 à 40 ans. Il s'agit d'un trouble cutané qui est généralement considéré comme bénin et autolimité, révolu à l'âge adulte pour la plupart (Agnew 2016, Leung 2021). Cependant, l'acné peut laisser chez certains des séquelles comme des cicatrices et des changements pigmentaires (Leung 2021). De plus, parce qu'elle est visible, elle peut avoir des répercussions psychologiques importantes qui peuvent se traduire notamment par une faible estime de soi, de l'anxiété, une dépression; la qualité de vie des personnes atteintes s'en trouve altérée (Leung 2021).

Les médicaments topiques sont les traitements de 1re intention recommandés (Asai 2016). Ils sont utilisés seuls lors de formes légères ou en combinaison avec un traitement systémique lors de formes plus graves d'acné (Asai 2016). Une vaste gamme d'antiacnéiques topiques existe. Les rétinoïdes, le peroxyde de benzoyle et les antibiotiques en constituent les principales classes et sont disponibles sous diverses formulations. L'utilisation d'un traitement topique combinant 2 principes actifs ayant des mécanismes d'action complémentaires est généralement privilégiée compte tenu de son efficacité plus grande et de sa facilité d'utilisation qui favorise l'observance thérapeutique (Asai 2016). Cette dernière est particulièrement importante pour une population adolescente et dans le cadre du traitement à long terme de l'acné.

Les rétinoïdes topiques sont reconnus comme étant efficaces, particulièrement pour traiter les lésions non inflammatoires. L'adapalène et le tazarotène sont ceux ayant le plus de données probantes (Asai 2016). Une revue systématique (Kolli 2019) ayant comparé l'adapalène, la trétinoïne et le tazarotène conclut que ces 3 rétinoïdes antiacnéiques ont une efficacité similaire. Cependant, la tolérabilité de ces agents peut être problématique pour certains patients. En effet, ils sont susceptibles de causer une irritation cutanée pouvant mener à l'abandon du traitement avant même l'objectivation des bénéfices.

Parmi les rétinoïdes topiques, seules des formulations de trétinoïne sont inscrites sur les listes des médicaments, selon certaines conditions, pour le traitement de l'acné ou d'autres maladies de la peau nécessitant un traitement kératolytique. Il s'agit de Stieva-A^MC (crème topique de teneur 0,01 %, 0,025 % et 0,05 %), de Retin-A^MC (crème topique de teneur 0,05 %), de Vitamin A Acid Gel^MC et de Vitamin A Acid Gel Doux^MC (gel topique de teneur 0,01 %, 0,025 % et 0,05 %). Le tazarotène sous forme de crème ou de gel à des teneurs de 0,05 et 0,1 % (Tazorac^MC) est commercialisé depuis plusieurs années au Canada; toutefois, ces formulations ne sont pas inscrites sur les listes.

Analyse des données

Parmi les données analysées, les études 301 et 302 (Tanghetti 2020) ainsi que l'étude 201 (Tanghetti 2019) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une analyse de sous-groupes chez les populations pédiatrique et adolescente (Eichenfield 2020) a également été considérée. De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau non publiée, soumise par le fabricant.

<u>Études 301 et 302</u>

Il s'agit de 2 études de phase III, multicentriques, à répartition aléatoire et au devis identique. Elles sont menées à double insu, contrôlées par véhicule et d'une durée de 12 semaines. Elles ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une application quotidienne de la lotion de tazarotène 0,045 % chez des sujets âgés de 9 ans et plus atteints d'acné vulgaire modérée à grave. L'atteinte de l'acné devait correspondre à un score de 3 ou 4 sur l'échelle *Evaluator's Global Severity Score* (EGSS) s'échelonnant de 0 à 4, 0 signifiant

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

l'absence d'acné. De plus, les patients devaient avoir au visage de 20 à 50 lésions inflammatoires (papules, pustules et nodules), de 25 à 100 lésions non inflammatoires (comédons ouverts et fermés) et 2 nodules ou moins.

Les 3 co-paramètres d'évaluation principaux analysés à la semaine 12 sont les suivants :

- la proportion de patients ayant un succès thérapeutique sur l'échelle EGSS, défini par une réduction d'au moins 2 grades par rapport à la valeur initiale et un grade de 0 « aucune lésion » ou 1 « pratiquement aucune lésion »;
- le changement absolu du nombre moyen de lésions inflammatoires par rapport au nombre initial;
- le changement absolu du nombre moyen de lésions non inflammatoires par rapport au nombre initial.

Pour conclure à la supériorité du tazarotène comparativement au véhicule, ces 3 co-paramètres principaux devaient tous être significatifs avec un seuil de 0,05. Une analyse statistique hiérarchique a été réalisée pour les paramètres d'évaluation secondaires. Au total, 1 614 patients ont participé à ces 2 études. Le tableau suivant présente les principaux résultats, sur la population en intention de traiter.

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

Principaux résultats d'efficacité de la lotion de tazarotène 0,045 % comparativement à son véhicule pour le traitement de l'acné vulgaire modérée à grave (Tanghetti 2020)

Paramètre d'évaluation (à la semaine 12)[a]	ÉTUDE 301 (n = 813)		ÉTUDE 302 (n = 801)	
	Tazarotène[b] (n = 402) Valeur p[c]	**Véhicule** (n = 411)	**Tazarotène[b]** (n = 397) Valeur p[c]	**Véhicule** (n = 404)
CO-PARAMÈTRES D'ÉVALUATION PRINCIPAUX				
Succès thérapeutique selon l'échelle EGSS[d]	25,5 % p < 0,001	13,0 %	29,6 % p < 0,001	17,3 %
Réduction absolue moyenne du nombre de lésions inflammatoires	15,6 p < 0,001	12,4	16,7 p < 0,001	13,4
Réduction absolue moyenne du nombre de lésions non inflammatoires	21,0 p < 0,001	16,4	24,6 p < 0,001	16,6
PARAMÈTRES SECONDAIRES CLÉS[e]				
Réduction relative moyenne du nombre de lésions inflammatoires[f]	55,5 % p < 0,001	45,7 %	59,5 % p < 0,001	49,0 %
Réduction relative moyenne du nombre de lésions non inflammatoires[f]	51,4 % p < 0,001	41,5 %	60,0 % p < 0,001	41,6 %

a Résultats rapportés de la variation de ces paramètres à la semaine 12 par rapport à la valeur initiale, pour la population en intention de traiter.
b Lotion contenant du tazarotène à 0,045 %.
c Seuil de signification fixé à 0,05.
d L'échelle *Evaluator's Global Severity Score* (EGSS) est une échelle permettant l'évaluation globale de la sévérité de l'acné par l'investigateur. Les grades varient de 0 « aucune lésion » à 4 « grave ». Le succès thérapeutique est exprimé en proportion de patients atteignant sur l'échelle EGSS une réduction d'au moins 2 grades par rapport à la valeur initiale et un grade de 0 « aucune lésion » ou 1 « pratiquement aucune lésion ». L'évaluation ne porte que sur le visage.
e Une analyse statistique hiérarchique des paramètres secondaires a été effectuée afin d'ajuster pour la multiplicité des analyses.
f Résultats exprimés en pourcentage.

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

- Ces études sont de bonne qualité méthodologique. Le nombre de patients inclus dans chaque étude est suffisant vu le calcul de taille d'échantillonnage. La répartition aléatoire, à double insu est adéquate.
- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes dans chaque étude.
- Le taux d'attrition est jugé faible. Environ 86 et 88 % des patients ont complété l'étude 301 et 302 respectivement, ce qui est acceptable.
- Les 3 co-paramètres d'évaluation principaux sont considérés comme cliniquement pertinents et sont ceux attendus pour cette condition.
- La durée des études est jugée courte, mais suffisante pour évaluer l'efficacité du traitement. Cependant, elle ne permet pas d'évaluer les bénéfices, la tolérabilité et l'observance au traitement

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

lors d'une application sur une plus longue période, ce qui est fréquent avec un traitement antiacnéique. Il est aussi difficile de statuer sur la capacité de la lotion de tazarotène à améliorer la qualité de vie ou encore, à prévenir ou à atténuer les conséquences de l'acné, notamment les cicatrices.

- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les co-paramètres d'évaluation principaux et un ajustement pour la multiplicité des analyses a été effectué pour les paramètres secondaires.

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

- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Dans les 2 études, la majorité des patients est de sexe féminin (66 %), caucasienne (74 %) et atteinte d'une acné modérée dans 91 % des cas. Ces patients ont en moyenne 28 lésions inflammatoires et 41 lésions non inflammatoires. Les patients sont âgés d'environ 20 ans et la majorité est constituée d'adolescents et de jeunes adultes.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont adéquats et tels qu'attendus pour ce type d'étude. L'inclusion de patients âgés de 9 ans et plus est pertinente compte tenu que l'acné peut survenir dès le début de la puberté.
- Compte tenu des options de traitement inscrites sur les listes, la population de patients à l'étude est globalement représentative de la population en clinique au Québec traitée pour l'acné avec un rétinoïde topique en monothérapie.
- Ces études ne peuvent nous renseigner sur l'efficacité et l'innocuité comparatives de la lotion de tazarotène par rapport à un autre rétinoïde topique, ce qui est déploré.

Les résultats montrent qu'après 12 semaines de traitement, la lotion de tazarotène est plus efficace que son véhicule pour réduire le nombre absolu de lésions inflammatoires et non inflammatoires, ainsi que pour atteindre un succès thérapeutique selon l'échelle EGSS. Une analyse *per protocol* menée afin de valider la robustesse des résultats des analyses principales s'est avérée concluante. Bien que ces résultats soient significatifs, l'ampleur des différences comparativement au véhicule est considérée comme modeste. Les résultats d'efficacité secondaires clés, notamment la réduction relative du nombre de lésions inflammatoires et non inflammatoires, sont en faveur de la lotion de tazarotène, et ce, de façon statistiquement significative pour la quasi-totalité des paramètres. Les données de qualité de vie n'ont pas démontré de différence entre le traitement au tazarotène et son véhicule; une amélioration significative aurait été peu probable après un traitement de seulement 12 semaines, compte tenu de la nature chronique de l'acné. Enfin, bien qu'empreinte d'incertitudes, notamment en raison du faible nombre de patients par sous-groupe, une analyse *post hoc* portant sur les patients âgés de 10 à 13 ans et de 14 à 17 ans suggère chez ces 2 sous-populations une efficacité similaire à celle observée chez l'ensemble des patients.

Innocuité

De façon générale, dans les 2 études, la lotion de tazarotène induit une augmentation transitoire de la fréquence et de la sévérité des effets indésirables cutanés (desquamation, érythème, hypopigmentation, hyperpigmentation, démangeaisons, sensations de brûlure et picotements), avec un pic à la semaine 2. À la semaine 12, le profil d'effets indésirables cutanés observé pour le groupe sous tazarotène est en général semblable à celui du groupe qui s'est vu administrer le véhicule et à celui de départ. En effet, l'incidence des effets indésirables avec un traitement de 12 semaines est globalement similaire pour les patients appliquant la lotion de tazarotène (27 %) et ceux appliquant le véhicule (19 %). Les effets indésirables 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).

généralement légers à modérés. Comparativement au véhicule, les effets les plus fréquemment rapportés avec ce médicament sont : la douleur (5,3 % contre 0,3 %), la sécheresse (3,9 % contre 0,1 %), l'exfoliation (2,1 % contre 0 %), l'érythème (1,9 % contre 0 %) et le prurit au site d'application (1,3 % contre 0 %). Pour ce qui est des sous-groupes de patients pédiatriques et adolescents, le profil d'innocuité et de tolérabilité observé est semblable à ce qui est constaté pour l'ensemble de la population. Lors des études, peu de patients ont abandonné l'étude à cause des effets indésirables, soit 2,3 et 2,5 % pour la lotion de tazarotène, comparativement à 0,5 % pour le véhicule dans les 2 études. Dans l'ensemble, ce médicament semble bien toléré.

Étude 201

Il s'agit d'un essai de phase II à répartition aléatoire, à double insu, d'une durée de 12 semaines. Il a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de la lotion de tazarotène 0,045 % à son véhicule. Deux bras traités avec la crème de tazarotène 0,1 % et avec son véhicule sont également inclus. Les critères d'inclusion sont similaires à ceux des études 301 et 302, à l'exception de l'âge minimal, qui est de 12 ans. L'essai porte sur 210 patients qui devaient appliquer localement l'une ou l'autre des formulations de tazarotène ou leurs véhicules respectifs pendant 12 semaines, selon une répartition de 2:2:1:1. Les 3 co-paramètres principaux d'évaluation sont les mêmes que ceux des études 301 et 302. Les données provenant des 2 groupes qui ont pris les véhicules ont été combinées pour l'analyse. La signification statistique est basée sur un seuil où $p < 0,05$ pour les analyses comparant la lotion de tazarotène 0,045 % aux véhicules combinés. Les comparaisons entre la lotion de tazarotène 0,045 % et la crème de tazarotène 0,1 % sont uniquement descriptives.

Le tableau qui suit présente les principaux résultats, à la semaine 12 par rapport à la valeur initiale.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 201 (Tanghetti 2019, données non publiées)

Paramètre d'évaluation (semaine 12)[a]	**Lotion de tazarotène 0,045 %** (n = 69) Valeur p[b]	**Crème de tazarotène 0,1 %** (n = 72)	**Véhicules combinés**[c] (n = 69)
CO-PARAMÈTRES D'ÉVALUATION PRINCIPAUX			
Succès thérapeutique selon l'échelle EGSS[d]	18,8 % p = 0,148[e]	16,7 %	10,1 %
Réduction absolue moyenne des lésions inflammatoires	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Réduction absolue moyenne des lésions non inflammatoires	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PARAMÈTRES SECONDAIRES CLÉS			
Réduction relative moyenne des lésions inflammatoires[f]	63,8 % p = 0,006	60,0 %	51,4 %
Réduction relative moyenne des lésions non inflammatoires[f]	56,9 % p < 0,001	54,1 %	35,2 %

a Résultats rapportés de la variation de ces paramètres à la semaine 12 par rapport à la valeur initiale, pour la population en intention de traiter.
b Seuil de signification fixé à 0,05. Analyses effectuées en comparaison avec les valeurs des 2 groupes qui ont pris les véhicules, combinés.
c Les données provenant des 2 groupes véhicules ont été combinées pour l'analyse.
d L'échelle *Evaluator's Global Severity Score* (EGSS) est une échelle permettant l'évaluation globale de la sévérité de l'acné par l'investigateur. Les grades varient de 0 « aucune lésion » à 4 « grave ». Le succès thérapeutique est exprimé en proportion de patients atteignant sur l'échelle une réduction d'au moins 2 grades par rapport aux valeurs initiales et un grade de 0 « aucune lésion » ou de 1 « pratiquement aucune lésion » sur l'échelle EGSS. L'évaluation ne porte que sur le visage.
e Le résultat obtenu n'est pas statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,05.
f Résultats exprimés en pourcentage.

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

- Cette étude de faible envergure est de qualité méthodologique acceptable dans le contexte d'une étude de phase II. Le nombre de patients requis n'a pas été calculé dans le plan statistique.
- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- Les 3 co-paramètres d'évaluation principaux sont considérés cliniquement pertinents et sont ceux attendus pour cette condition.

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

- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. L'âge moyen est de 21 ans et environ 45 % sont des hommes. À l'inclusion, la majorité des patients (93 %) avaient une acné modérée. En moyenne, ils présentaient au départ environ 27 lésions inflammatoires et 37 lésions non inflammatoires.
- La population de patients à l'étude est généralement représentative de la population traitée en clinique, au Québec, avec un rétinoïde topique en monothérapie, compte tenu des options de traitement inscrites sur les listes.
- Le devis de l'étude n'incluait pas d'analyses statistiques entre les 2 formulations de tazarotène, mais seulement entre la lotion de tazarotène 0,045 % et le véhicule, ce qui est déploré. Bien qu'uniquement descriptive, la comparaison entre la lotion et la crème de tazarotène est tout de même jugée intéressante, selon les experts. De plus, ils considèrent la crème de tazarotène comme

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 comparateur approprié même si elle n'est pas inscrite sur les listes, puisque selon leur expérience clinique et certaines données publiées (Kolli), la crème de tazarotène aurait une efficacité similaire à celle des produits de trétinoïne inscrits sur les listes.

Les résultats suggèrent qu'après 12 semaines de traitement, la lotion de tazarotène est plus efficace que les véhicules combinés pour réduire le nombre absolu de lésions inflammatoires et non inflammatoires. Elle permet aussi à plus de patients d'atteindre un succès thérapeutique selon l'échelle EGSS; cependant, le seuil de signification statistique n'a pas été atteint pour ce paramètre. Les réductions relatives du nombre de lésions acnéiques sont également en faveur du groupe traité avec la lotion de tazarotène. Bien qu'il n'y ait pas d'analyse statistique entre la lotion et la crème de tazarotène pour l'ensemble des paramètres d'efficacité, leurs résultats sont considérés globalement comparables. Les experts consultés se disent rassurés par ce constat, lequel est en accord avec celui mentionné dans d'autres publications ayant aussi montré une efficacité similaire entre différents rétinoïdes topiques commercialisés (Kolli).

Innocuité

Une augmentation transitoire des effets indésirables cutanés (desquamation, érythème, hypopigmentation, hyperpigmentation, démangeaisons, sensations de brûlure et picotements) est observée avec le tazarotène, avec un pic à la semaine 4. La sévérité des effets indésirables de tolérabilité cutanée observés à la semaine 2 et 4 du traitement semblait moindre avec la lotion qu'avec la crème de tazarotène. Par ailleurs, l'incidence des effets indésirables est similaire chez les patients traités avec la lotion de tazarotène (14,7 %) et ceux traités avec les véhicules (13,4 %); cependant, elle est 2 fois plus élevée chez ceux traités avec la crème de tazarotène (26,8 %). Dans l'ensemble, pour les deux formulations, les effets indésirables sont généralement légers à modérés et semblables à ceux rapportés dans les études pivots. Seule la douleur au site d'application est survenue avec la lotion de tazarotène, alors qu'avec la crème de tazarotène, douleur, sécheresse, exfoliation, érythème et prurit au site d'application ont tous été rapportés. Lors de l'étude, un seul patient a abandonné à cause d'effets indésirables; celui-ci recevait un traitement avec la crème de tazarotène. Somme toute, le profil d'innocuité et de tolérabilité de la lotion de tazarotène semble favorable.

<u>Comparaison indirecte</u>

La méta-analyse en réseau (MAenR) non publiée a pour but de déterminer l'efficacité relative de la lotion de tazarotène 0,045 % avec celles d'autres traitements topiques utilisés pour le traitement de l'acné vulgaire. Elle englobe les résultats de [redacted] études randomisées et contrôlées par un véhicule ou un traitement actif, portant sur les rétinoïdes, le peroxyde de benzoyle ou les antibiotiques, utilisés en monothérapie ou en combinaison. Parmi les comparaisons effectuées, celles retenues portent sur les rétinoïdes en monothérapie, plus particulièrement celles comparant la lotion de tazarotène 0,045 % avec la trétinoïne qui est inscrite sur les listes. Les 3 paramètres analysés incluent le nombre de lésions inflammatoires et non inflammatoires, de même que le taux d'abandon du traitement, toutes causes confondues, à la semaine 12.

L'appréciation par l'INESSS de cette MAenR est la suivante :

- La stratégie de recherche est bien détaillée et a permis de répertorier les études pertinentes.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion des études sont bien énoncés et ont été établis en fonction de critères adéquats. La qualité méthodologique des études individuelles n'a cependant pas été évaluée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 méta-analyse a été réalisée selon une approche bayésienne avec des modèles aléatoire et fixe, selon le paramètre analysé, ce qui est approprié.
- Les 3paramètres choisis sont adéquats. Une comparaison de l'innocuité n'a pas été effectuée; le taux d'abandon à la semaine 12 peut être considéré comme un paramètre substitutif bien qu'indirect de cet aspect.
- Le véhicule des divers traitements topiques diffère, ce qui entraîne de l'hétérogénéité puisqu'il peut avoir une conséquence sur l'ampleur de l'effet observé. D'autres sources d'hétérogénéité pouvant générer de l'incertitude sur les résultats ont été décelées, notamment la sévérité de l'acné des patients inclus, qui est manquante dans certaines des études. Cependant, une analyse de sensibilité a été effectuée avec le nombre de lésions au départ, un paramètre répertorié de façon uniforme dans les études.

Les résultats suggèrent qu'après 12 semaines de traitement, la lotion de tazarotène 0,045 % est plus efficace que le véhicule pour la réduction des lésions acnéiques inflammatoires et non inflammatoires. De plus, aucune différence majeure d'efficacité n'a été observée entre les rétinoïdes utilisés en monothérapie, notamment entre la lotion de tazarotène et la trétinoïne. Enfin, la lotion de tazarotène aurait un taux d'abandon à 12 semaines similaire à celui du véhicule et des autres rétinoïdes topiques utilisés en monothérapie, y compris la trétinoïne.

Bien que cette comparaison indirecte soit empreinte d'incertitudes, ses conclusions sont globalement alignées avec celles de la revue systématique de Kolli, qui estime que la différence d'efficacité entre l'adapalène, la trétinoïne et le tazarotène est mineure et que ces produits sont interchangeables. Ces résultats sont également en accord avec ceux de la comparaison qualitative entre la lotion et la crème de tazarotène de l'étude 201 décrite précédemment. Par ailleurs, ces conclusions concordent avec les lignes de pratique qui, en général, recommandent l'utilisation de rétinoïdes topiques pour le traitement de l'acné (Asai 2016, Nast 2016).

Perspective du clinicien

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

De l'avis des experts consultés, l'acné vulgaire demeure une condition négligée. Sa prise en charge, notamment lorsqu'elle se présente encore sous formes légères, serait facilitée par l'accès à des options thérapeutiques supplémentaires. Cela contribuerait également à réduire les risques de progression vers des formes plus sévères et aiderait à adapter le traitement en fonction de l'évolution de cette dermatose chronique. De plus, selon eux, l'accès à un éventail plus large de formulations topiques permettrait de choisir un traitement mieux adapté au type de peau et aux préférences du patient, afin de favoriser l'observance au traitement. Comme il s'agit d'une condition chronique, cette dernière est déterminante pour assurer le succès thérapeutique des antiacnéiques topiques, particulièrement chez la population adolescente.

Actuellement, au Québec, seules des formulations de trétinoïne sont inscrites sur les listes et, selon les experts, leur effet irritant limite fréquemment leur utilisation chez la plupart des patients. En cas d'échec à la trétinoïne, comme il n'existe pas de traitements topiques de remplacement inscrits sur les listes, une prise *per os* d'isotrétinoïne pourrait constituer la prochaine option thérapeutique chez une majorité 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).

patients, peu importe la sévérité gravité de l'acné. Il s'agit d'un traitement habituellement indiqué pour les formes plus sévères graves d'acné, qui comporte des risques plus grands qu'une médication topique et complexifie la prise en charge.

De l'avis des cliniciens consultés, le tazarotène, notamment sous forme de crème à une teneur de 0,1 %, est un traitement antiacnéique reconnu comme étant efficace, mais son potentiel irritant limite son utilisation à une minorité de patients qui peuvent le tolérer. La formulation d'Arazlo^MC est une lotion qui contient des émollients et 2 fois moins de tazarotène, ce qui pourrait contribuer à diminuer l'irritation cutanée. Les cliniciens considèrent que les données présentées laissent présager que la lotion de tazarotène serait aussi efficace et possiblement mieux tolérée que la crème de tazarotène. À la lueur de l'expérience acquise avec les diverses formulations de rétinoïdes topiques commercialisées au Canada, y compris les formulations de trétinoïne inscrites sur les listes, rien n'indique qu'Arazlo^MC pourrait être moins efficace que ces dernières. Pour ces raisons et malgré l'absence de données de comparaison directe avec les formulations de trétinoïne inscrites sur les listes, ils estiment que la lotion de tazarotène pourrait devenir une solution de remplacement intéressante à celles-ci.

Par ailleurs, les cliniciens font état de la disparité d'accès aux antiacnéiques topiques entre le régime public d'assurance médicaments et les régimes privés en général. Ainsi, malgré que plusieurs alternatives thérapeutiques soient possibles, les options de traitements inscrits sur les listes sont restreintes. L'accès à une gamme élargie d'antiacnéiques topiques favoriserait une meilleure équité entre les régimes public et privés.

Besoin de santé
Les formulations de trétinoïne sont les seuls antiacnéiques topiques inscrits sur les listes. L'accès à des options thérapeutiques topiques supplémentaires efficaces, bien tolérées et qui favorisent l'observance est souhaitable. Bien qu'une combinaison topique de 2principes actifs au mode d'action différent soit généralement privilégiée, l'application d'un rétinoïde topique en monothérapie peut constituer un traitement de première intention approprié, notamment en cas d'acné débutante ou légère. L'ajout d'un deuxième agent de cette classe sur les listes, telle la lotion de tazarotène, permettrait d'avoir accès à une option thérapeutique additionnelle.

En conclusion, compte tenu de ce qui précède, l'INESSS reconnaît que la valeur thérapeutique d'Arazlo^MC pour le traitement de l'acné vulgaire est démontrée.

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

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti d'Arazlo[MC] et de ses comparateurs pour le traitement de l'acné vulgaire se trouve dans le tableau suivant.

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

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix par format[b]
Tazarotène Lotion, 0,045 % Arazlo[MC]	Application une fois par jour	63,23 $/tube de 45 g
COMPARATEURS		
Trétinoïne Crème, 0,05 % Retin-A[MC]	Application une fois par jour	6,18 $/tube de 30 g[c]
Trétinoïne Crème, 0,01, 0,025 et 0,05 % Stieva-A[MC]	Application une fois par jour	0,01 % et 0,025 % : 7,30 $/tube de 25 g 0,05 % : 5,15 $/tube de 25 g[c]
Trétinoïne Gel, 0,01, 0,025 et 0,05 % Vitamin-A Acid Gel[MC]	Application une fois par jour	7,41 $/tube de 25 g

a Selon la posologie recommandée par les monographies de produit. La quantité appliquée varie selon la surface des lésions à traiter et est présumée comparable entre les produits.
b Ces prix proviennent du prix de vente garanti soumis par le fabricant et de ceux de la *Liste des médicaments* du 2 mars 2022.
c Le prix le plus bas s'applique.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de la lotion de tazarotène 0,045 % comparativement aux agents topiques de trétinoïne pour le traitement de l'acné vulgaire. Cette analyse se base sur un modèle de Markov et s'appuie principalement sur les données d'efficacité et les taux d'abandon tirés de la MAenR soumise par le fabricant. La tolérance aux traitements et leur innocuité sont dérivées de ces taux d'abandon. À partir de ces données, le fabricant s'octroie un léger avantage par rapport à ses comparateurs dans son analyse.

Dans l'ensemble, l'INESSS considère que la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il n'a pas la même interprétation des résultats de la MAenR; celle-ci soutient plutôt une efficacité et un taux d'abandon comparables entre le tazarotène et les différentes formulations topiques de trétinoïne. Dans ces circonstances, une analyse de minimisation des coûts est plutôt réalisée par l'INESSS afin de comparer le coût de traitement d'Arazlo[MC] à celui des formulations de trétinoïne actuellement inscrites pour le traitement de l'acné vulgaire. Les hypothèses et postulats suivants sont émis par l'INESSS :

- Un horizon temporel de 4 mois est retenu. Selon les experts consultés par l'INESSS, un horizon de 4 mois constituerait une période de comparaison raisonnable compte tenu des données disponibles. Également, ils recommandent généralement l'application d'un rétinoïde topique une fois par jour pendant 4 mois, puis 1 à 2 fois par semaine par la suite comme traitement d'entretien.

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

Cette posologie peut toutefois être ajustée selon la tolérabilité du patient. De plus, l'observance peut faire varier l'utilisation du produit;

- Afin de traiter des lésions de surface comparable, une même quantité de tazarotène et de trétinoïne serait utilisée, et ce, peu importe la formulation. Considérant que la lotion est comparée à des gels et à des crèmes, de l'incertitude réside concernant cette hypothèse et pourrait ainsi faire varier les coûts de traitement, mais elle a été jugée somme toute adéquate;
- La durée de l'ensemble des traitements utilisée pour calculer leur coût est tirée de la durée moyenne entre le renouvellement d'ordonnances des formulations de trétinoïne provenant des statistiques de facturation de la RAMQ;
- Seuls les coûts d'acquisition en médicaments, ceux des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste sont considérés, car anticipés comme étant différentiels par l'INESSS.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Arazlo^MC^ aux formulations topiques de trétinoïne pour le traitement de l'acné vulgaire (INESSS)

Médicament	Coût de traitement par 4 mois[a]	Parts de marché [b]
SCÉNARIO DE BASE		
Arazlo^MC^	90,31 $	s. o.
Coût moyen pondéré	31,16 $	100 %
Retin-A^MC^ 0,05 %	29,48 $	3 %
Stieva-A^MC^ 0,01 %	32,50 $	20 %
Stieva-A^MC^ 0,025 %	32,50 $	43 %
Stieva-A^MC^ 0,05 %	28,33 $	30 %
Vitamin-A Acid Gel Doux^MC^ 0,01 %	32,71 $	2 %
Vitamin-A Acid Gel^MC^ 0,025 %	32,71 $	2 %
Vitamin-A Acid Gel^MC^ 0,05 %	32,71 $	1 %

s. o. : Sans objet.

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

b Parts arrondies obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1er janvier 2021 au 31 décembre 2021 selon le nombre de grammes de formulations topiques de trétinoïne utilisés pour le traitement de l'acné vulgaire.

Il ressort de cette analyse que, sur une période de 4 mois, l'utilisation d'Arazlo^MC^ pour le traitement de l'acné vulgaire comporte un coût environ 3 fois plus élevé (+ 60 $) que les formulations topiques de trétinoïne inscrites sur les listes. Un prix inférieur de 81 % (11,87 $ par tube de 45 g) doit être présumé à Arazlo^MC^ afin qu'il soit équivalent au coût moyen pondéré de ses comparateurs.

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription d'Arazlo^MC^ pour le traitement de l'acné vulgaire. Elle repose notamment sur des données de ventes tirées de la base de données Pharmastat d'IQVIA^MC^ ainsi que sur différents postulats. Le tableau qui suit présente les principales hypothèses retenues.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	**Valeurs** (valeurs alternatives)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre attendu de grammes de formulations topiques pour le traitement de l'acné vulgaire (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	379 770, 405 090 et 430 410
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché d'Arazlo^MC (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	3,4, 6,5 et 8,6 % (± 50 %)
Provenance de ses parts de marché	Retin-A^MC et Stieva-A^MC ([redacted])	Formulations topiques de trétinoïne (proportionnellement)
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût par ordonnance avec[a]		
Arazlo^MC	[redacted] $	76,52 $
Retin-A^MC	[redacted] $	14,66 $
Stieva-A^MC	[redacted] à [redacted] $	14,66 à 16,95 $
Vitamin-A Acid Gel^MC	s. o.	17,07 $

s. o. : Sans objet.

a Ce coût inclut le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Considérant que le nombre de grammes par tube peut varier pour chaque produit, le coût des services professionnels du pharmacien a été ajusté pour les différents formats en assumant qu'une ordonnance comportait un tube.

Selon le fabricant, le remboursement de [redacted] ordonnances engendrerait une incidence budgétaire sur 3 ans de [redacted] $ pour la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet de représenter adéquatement l'impact budgétaire anticipé à la lumière des hypothèses formulées à l'égard du nombre de grammes de formulations topiques pour le traitement de l'acné vulgaire attendus. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées. En effet, bien que la structure du modèle soit adéquate, l'INESSS juge plus juste de s'appuyer sur des données médico-administratives auxquelles il a accès et a réalisé son propre modèle d'analyse à partir de celles-ci. Ainsi, pour ses projections, il utilise les données portant plus précisément sur l'utilisation des formulations de trétinoïne pour le traitement de l'acné, de 2018 à 2021. À partir de ces données, l'INESSS émet comme hypothèse qu'un gramme de la lotion de tazarotène équivaut à un gramme de trétinoïne, et ce, peu importe la formulation. En considérant que le nombre de grammes par tube peut varier pour chaque produit, l'INESSS transpose les grammes en nombre d'ordonnances en supposant qu'une ordonnance comporte un tube. De plus, au regard des parts de marché retenues par le fabricant, les experts consultés par l'INESSS estiment que celles-ci seraient sous-estimées puisqu'aucune alternative aux formulations topiques de trétinoïne n'est disponible sur les listes de la RAMQ et que la lotion de tazarotène pourrait combler un besoin de santé. L'INESSS retient donc des valeurs plus élevées sur 3 ans pour son analyse. Il n'en demeure pas moins que ces prises de parts de marché au cours de cette période sont incertaines et des analyses de sensibilité ont été effectuées par l'INESSS afin de refléter diverses éventualités.

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

Impacts budgétaires de l'inscription d'Arazlo[MC] sur la *Liste des médicaments* pour le traitement de l'acné vulgaire (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a,b]	18 036 $	37 112 $	51 769 $	106 917 $
Nombre d'ordonnances	285	587	819	1 691
IMPACT NET[c]				
RAMQ[a]	13 531 $	27 842 $	38 838 $	80 211 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[d]		40 105 $
		Scénario supérieur[e]		120 316 $

a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ. Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais de leur franchise et coassurance.
b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction relative de 50 % des parts de marché de la lotion de tazarotène 0,045 % (1,7, 3,3 et 4,3 % sur 3 ans).
e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation relative de 50 % des parts de marché de la lotion de tazarotène 0,045 % (5,0, 9,8 et 12,8 % sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 80 211 $ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de la lotion de tazarotène 0,045 %. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 1 691 ordonnances seraient remboursées au cours de ces années.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'inscrire Arazlo[MC] sur les listes de médicaments pour le traitement de l'acné vulgaire pour la même indication que celle reconnue aux formulations de trétinoïne inscrites sur les listes. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- la lotion de tazarotène 0,045 % améliore l'acné vulgaire et présente un profil d'innocuité et de tolérabilité favorable;
- l'ampleur de l'efficacité est modeste, mais apparaît semblable à celles d'autres rétinoïdes topiques, notamment les formulations de trétinoïne inscrites sur les listes;
- le profil d'innocuité et de tolérabilité apparaît à tout le moins semblable à celui d'autres rétinoïdes topiques, y compris les formulations de trétinoïne inscrites sur les listes;
- les données évaluées ne permettent pas de reconnaître un bénéfice incrémental à Arazlo[MC]. Cependant, il pourrait s'agir d'une option supplémentaire pouvant combler en partie le besoin de santé en acné vulgaire, dans un contexte d'options thérapeutiques limitées;
- le coût d'acquisition d'un tube de 45 g d'Arazlo[MC] est de 63 $. Il est supérieur à celui de ses comparateurs (5 à 7 $);
- il ressort de l'analyse de minimisation des coûts que, pour des bénéfices similaires, l'utilisation d'Arazlo[MC] comporte un coût environ 3 fois plus élevé comparativement aux formulations topiques de trétinoïne inscrites sur les listes. Un prix inférieur de 81 % (11,87 $ par tube de 45 g) doit être présumé à Arazlo[MC] afin qu'il soit équivalent au coût moyen pondéré de ses comparateurs;
- le remboursement de 1 691 ordonnances d'Arazlo[MC] engendrerait des coûts d'environ 80 000 $ sur le budget de la RAMQ dans les 3 premières années suivant son inscription.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agnew T, Furber G, Leach M, et coll.** A comprehensive critique and review of published measures of acne severity. J Clin Aesthet Dermatol. 2016;9(7):40-52.
- **Asai Y, Baibergenova A, Dutil M et coll.** Management of acne: Canadian clinical practice guideline. CMAJ. 2016 Feb 2;188(2):118-26.
- **Association canadienne de dermatologie.** Acné. Quelques statistiques au sujet de l'acné. [En ligne. Page consultée le 2 février 2022]. Disponible à : https://dermatology.ca/fr/patients-et-grand-public/peau/acne/#1573243682502-10-3
- **Eichenfield LF, Tanghetti EA, Guenin E, et coll.** New polymeric once-daily tazarotene 0.045 % lotion formulation for moderate-to-severe acne: Pooled phase 3 pediatric analysis. J Drugs Dermatol. 2020;19(6):602-10.
- **Kolli SS, Pecone D, Pona A et coll.** Topical retinoids in acne vulgaris: A systematic review. Am J Clin Dermatol. 2019 Jun;20(3):345-65.
- **Leung AK, Barankin B, Lam JM et coll.** Dermatology: How to manage acne vulgaris. Drugs Context. 2021;10:2021-8-6.
- **Nast A, Dréno B, Bettoli V et coll.** European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne-update 2016 -short version. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30(8):1261-8.
- **Tanghetti EA, Kircik LH, Green LJ, et coll**. A phase 2, multicenter, double-blind, randomized, vehicle-controlled clinical study to compare the safety and efficacy of a novel tazarotene 0.045 % lotion and tazarotene 0.1 % cream in the treatment of moderate-to-severe acne vulgaris. J Drugs Dermatol. 2019;18(6):542-8.
- **Tanghetti EA, Werschler WP, Lain T, et coll.** Tazarotene 0.045 % lotion for once daily treatment of moderate-to-severe acne vulgaris: Results from two phase 3 trials. J Drugs Dermatol. 2020;19(1):70-7.

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

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

BEOVU[MC]

Dégénérescence maculaire liée à l'âge

Avis transmis au ministre en mai 2022

Marque de commerce : Beovu
Dénomination commune : Brolucizumab
Fabricant : Novartis
Forme : Solution injectable (seringue)
Teneur : 120 mg/ml (0,165 ml)

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le brolucizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé de type Fv à chaîne unique. Il s'agit d'un inhibiteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humanisé (VEGF). Il se lie aux isoformes du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire de type A (VEGF-A), ce qui empêche le VEGF-A de se lier à ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2. Des taux accrus de signalisation par la voie du VEGF-A sont associés à une angiogenèse oculaire pathologique et à un œdème rétinien. L'inhibition de la liaison du VEGF-A par le brolucizumab supprime la prolifération des cellules endothéliales in vitro, atténue la néovascularisation et réduit la perméabilité vasculaire. Il est indiqué « pour le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la troisième évaluation de Beovu[MC] par l'INESSS. Au cours des 2 précédentes évaluations (INESSS 2020, INESSS 2021), l'INESSS n'a pas reconnu la valeur thérapeutique du brolucizumab puisque le rapport entre les risques et les bénéfices était jugé défavorable. En effet, bien qu'en 1re intention le brolucizumab ait été reconnu non inférieur à l'aflibercept (Eylea[MC]) quant à l'efficacité, son profil d'innocuité avait été jugé préoccupant. Le fabricant demande l'inscription de son produit pour le traitement de 2e intention ou plus de la forme néovasculaire de la DMLA chez les patients ayant déjà été traités par un inhibiteur du VEGF.

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La DMLA est une maladie oculaire dégénérative de la macula. Cette zone de la rétine est responsable de la vision fine et de la perception des détails, celle qui permet de lire ou de distinguer les traits d'un visage. Il s'agit de la principale cause de cécité chez les personnes de 50 ans ou plus dans les pays industrialisés (Jager 2008). On observe principalement 2 formes de la DMLA, la sèche ou atrophique, et l'humide ou néovasculaire. La forme néovasculaire de la DMLA est la moins fréquente. Elle compte pour environ 15 % des cas de DMLA, mais c'est la forme dont les symptômes progressent le plus rapidement. Elle est responsable d'environ 80 % des cas de perte visuelle grave ou de cécité légale résultant de la DMLA (Jager 2008). La prévalence des cas graves de la DMLA humide dans les pays développés se situe entre 1,2 et 1,7 % (Cruess 2012).

La forme humide est caractérisée par une néovascularisation choroïdienne (NVC) pathologique. Un écoulement de sang et de liquide provenant de la NVC peut entraîner un épaississement ou un œdème de la rétine, ou une hémorragie sous-rétinienne ou intra-rétinienne causant une perte d'acuité visuelle. Au départ, les symptômes sont souvent subtils, car la maladie commence dans un œil; cette dernière finit généralement par atteindre les 2 yeux. Les personnes deviennent progressivement incapables de reconnaître un visage et de conduire une voiture, mais elles peuvent marcher. L'évaluation des distances et des hauteurs peut être altérée. L'usage des escaliers peut donc devenir ardu. Une vision embrouillée, l'apparition intermittente de lumière blanche et la distorsion des images font aussi partie des symptômes.

L'amélioration ou le maintien de l'acuité visuelle est l'objectif principal du traitement de la DMLA humide, et la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) constitue le paramètre de choix pour l'évaluer. La maîtrise de la survenue et de la propagation de la NVC dans la macula constitue également un objectif de traitement. En effet, la présence d'exsudation dans la macula endommage la structure de la rétine et nuit à sa fonction, et la persistance de liquide se traduit par des dommages importants aux photorécepteurs, une diminution de la vision, et finalement, la cécité (Schmidt-Erfurth 2014).

Le principal traitement pour tenter d'améliorer la vision ou pour contrôler la progression de la maladie consiste à injecter un inhibiteur du VEGF (anti-VEGF) dans le corps vitré (Cruess 2012). L'aflibercept ainsi que le ranibizumab (Lucentis[MC]) sont des anti-VEGF inscrits sur les listes des médicaments, à certaines conditions. Le bevacizumab (Avastin[MC] et versions biosimilaires), autre anti-VEGF, est utilisé hors indication, en centre hospitalier, en raison de son efficacité et de son faible coût (INESSS 2012).

Il n'y a pas de recommandations quant à l'utilisation d'un anti-VEGF plutôt qu'un autre en 1re intention de traitement et tous peuvent être utilisés, peu importe l'intention de traitement (AAO 2019). Le changement d'anti-VEGF est une option pour les non-répondants au traitement de la DMLA humide. En règle générale, la décision de changer de traitement peut être motivée par une perte de vision, un liquide persistant ou récurrent malgré un traitement agressif toutes les 4 semaines ou le désir d'augmenter les intervalles de traitement entre les injections. De plus, la décision de traiter par un anti-VEGF plutôt qu'un autre dépend du profil d'innocuité de chacun. Des vasculites rétiniennes, avec ou sans occlusion, effet indésirable rare, mais grave, pouvant entraîner une perte de vision irréversible, ont été rapportées uniquement avec le brolucizumab.

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

Une approche préconisée pour aider les cliniciens à intégrer l'usage du brolucizumab dans leur pratique en minimisant le risque d'effets indésirables graves est publiée (Sharma 2021); elle comprend 8 étapes. Parmi celles-ci, on retrouve le choix d'un patient sans antécédent d'inflammation intraoculaire, un examen oculaire préalable à l'injection afin d'éliminer la présence de ce facteur de risque et l'obtention d'un consentement éclairé de la part du patient (Sharma 2021b).

Besoin de santé

Malgré le fait que plusieurs anti-VEGF soient actuellement disponibles, il existe un besoin non satisfait chez les patients atteints de la DMLA humide ayant obtenu une réponse sous-optimale à leur traitement actuel ou qui souhaitent que les intervalles entre les traitements soient prolongés, et ce, sans compromettre l'efficacité du traitement. Ainsi, des traitements qui stabilisent ou améliorent l'acuité visuelle en 2e intention de traitement sont espérés. Il est également souhaitable d'alléger le fardeau lié aux injections et de rechercher un traitement dont le profil d'innocuité est favorable.

Analyse des données

L'évaluation actuelle repose principalement sur de nouvelles données permettant d'apprécier l'efficacité et l'innocuité du brolucizumab en 2e intention de traitement ou plus sur des patients précédemment traités par un autre anti-VEGF. Parmi les nouvelles publications évaluées, celles d'Enriquez (2021) et de Khanani (2022), ainsi que les études SHIFT (Bulirsch 2021) et REBA (Bilgic 2021), sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Les données d'une méta-analyse soumise par le fabricant n'ont pas été retenues puisqu'elles ne portent pas sur la population ciblée dans la présente évaluation.

L'étude d'Enriquez et les études SHIFT et REBA, sont des études observationnelles rétrospectives, dont les données proviennent de dossiers médicaux. Elles ont pour but de documenter l'efficacité et l'innocuité du brolucizumab sur des patients ayant un diagnostic confirmé de DMLA humide et ayant, pour la plupart, eu un échec d'au moins un anti-VEGF. La substitution de traitement devait être motivée par une récidive des liquides rétiniens, des liquides rétiniens récalcitrants ou une incapacité de réduire la fréquence d'injection en deçà de toutes les 4 ou 6 semaines. Le nombre de patients, les critères d'inclusion ou d'exclusion, le nombre d'injections intraoculaires de brolucizumab et la durée de l'évaluation des patients diffèrent pour chaque étude et sont les suivants :

- Étude d'Enriquez : elle inclut 172 yeux dont 166 yeux avaient déjà reçu au moins un anti-VEGF autre que le brolucizumab. Pour être admis, les patients devaient avoir eu un examen clinique de base complet, y compris une évaluation de l'acuité visuelle et une tomographie par cohérence optique, et au moins une visite de suivi après l'injection intravitréenne de brolucizumab. Les patients ont été traités par une dose de 6 mg de brolucizumab administrée toutes les 4 semaines pour un maximum de 3 doses. L'étude comprend les patients dont un ou 2 yeux ont reçu du brolucizumab administré par des spécialistes de la rétine entre octobre 2019 et avril 2020.
- Étude SHIFT : elle inclut 63 yeux dont tous avaient déjà été traités par un anti-VEGF autre que le brolucizumab. Pour être admis, les patients devaient avoir eu un examen clinique de base complet, y compris une évaluation de l'acuité visuelle et une tomographie par cohérence optique. Les patients ont reçu une dose de 6 mg de brolucizumab administrée selon la pratique clinique en Allemagne. Les paramètres fonctionnels et structuraux étaient évalués 4 semaines après la 1re injection de brolucizumab. L'étude comprend les patients qui ont reçu du brolucizumab administré par des spécialistes de la rétine entre mars 2020 et octobre 2020;

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

- Étude REBA : elle inclut 105 yeux dont 80 yeux avaient déjà reçu au moins un anti-VEGF autre que le brolucizumab. Pour être admis, les patients devaient avoir eu une évaluation de la MAVC et de la pression intraoculaire, un examen de base clinique complet ainsi qu'un suivi minimal d'une durée de 9 mois. Les patients ont reçu une dose de 6 mg de brolucizumab administrée de façon variable selon leur réponse au traitement. Les résultats de l'étude comprennent les patients qui avaient reçu du brolucizumab administré par des spécialistes de la rétine en Allemagne ou aux Indes.

Les principaux paramètres d'évaluation de l'efficacité de ces études sont la variation de la MAVC telle que mesurée par l'échelle ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) et le changement de l'épaisseur du sous-champ central (*Central Subfield Thickness*,CST). Les principaux résultats, pour les yeux ayant déjà été traités avec un anti-VEGF, sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude d'Enriquez (2021) et des études SHIFT (Bulirsch 2021) et REBA (Bilgic 2021)

Paramètre d'évaluation	**Enriquez[a] (n = 166 yeux)**	**SHIFT[b] (n = 63 yeux)**	**REBA[c] (n = 80 yeux)**
Différence moyenne de la MAVC[d](lettres)	0,8 (-2,7 à 4,3[e]) p = 0,65	0,03 (0,14[f]) p = 0,12	10,4 (4,8[f]) p = 0,014
Différence moyenne de la CST[g](µm)	-26,9 (9,0 à 44,7[e]) p = 0,003	-66,8 (-82,1 à -51,5[e]) p < 0,001	-185,7 p=0,01

a Une moyenne de 1,5 injection intravitréenne de brolucizumab a été administrée par œil. La durée médiane entre la dernière injection de brolucizumab et l'évaluation finale est de 43 jours. Les patients avaient reçu une médiane de 18 injections intravitréennes d'un autre anti-VEGF au préalable.

b Une moyenne de 3 injections intravitréennes de brolucizumab ont été administrées par œil. Les patients traités ont été observés sur une période moyenne de 16 semaines. Tous les patients avaient reçu en moyenne 33 injections intravitréennes d'un autre anti-VEGF au préalable. La durée médiane entre la dernière injection de brolucizumab et l'évaluation finale est inconnue.

c Les patients ont reçu préalablement l'aflibercept ou le ranibizumab. Après la première injection de brolucizumab, les patients étaient suivis toutes les 4 semaines, puis toutes les 8 semaines jusqu'au moment où la macula était asséchée. Le suivi moyen est de 10 mois.

d Meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) selon l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). Plus le score est élevé, et moins la maladie est grave. Une perte ou un gain de 2 à 3 lignes (10 à 15 lettres) est la différence minimale cliniquement importante (MCID) la plus couramment utilisée dans les études cliniques. Le nombre moyen d'injections n'est pas précisé.

e Intervalle de confiance à 95 %.

f Écart-type.

g Épaisseur moyenne du sous-champ central (*Central Subfield Thickness*, CST).

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

- Il s'agit d'études observationnelles rétrospectives, sans comparateur; bien que les collectes de données en contexte réel de soins puissent apporter certains avantages, par la nature des informations recueillies, celles évaluées sont empreintes de plusieurs limites.
- Le nombre de patients est très faible considérant la prévalence de la maladie.
- La MAVC est un paramètre d'efficacité jugé adéquat, car l'objectif principal du traitement est l'amélioration ou la préservation de l'acuité visuelle. La variation de l'épaisseur du CST est un paramètre d'évaluation intermédiaire intéressant, mais dont l'intérêt est moindre.
- Un biais de sélection peut être présent, car la population retenue n'est pas nécessairement représentative de l'ensemble des patients traités.

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

- La séquence temporelle de leurs traitements n'est pas documentée. Il est donc difficile d'apprécier l'observance au traitement avant le changement d'anti-VEGF ainsi que l'optimisation de leur traitement antérieur.
- Contrairement à la pratique au Québec, le brolucizumab en 2e intention de traitement pouvait être administré sans dose de charge, soit une injection de 6 mg toutes les 4 semaines pendant 3 mois avant l'espacement des injections.
- L'absence de devis comparatif est déplorée.
- Les résultats sont descriptifs, ce qui est attendu avec ces études.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont peu détaillées. Il s'agit de populations âgées, constituées d'un peu plus de femmes que d'hommes.
- Le contexte dans lequel les collectes des données ont été réalisées diffère de celui du Québec (États-Unis, Allemagne ou Inde, selon l'étude).
- Selon les experts, il n'est pas possible de statuer sur la représentativité des populations à l'étude par rapport à la population à traiter au Québec, en 2e intention de traitement ou plus en raison des données limitées.

Les résultats suggèrent un maintien de la MAVC ainsi qu'une meilleure résorption des liquides rétiniens, par rapport aux données initiales, lorsque le brolucizumab est employé en 2e intention de traitement ou plus. Cependant, en raison des biais et limites évoqués précédemment, on ne peut conclure à une efficacité supérieure du brolucizumab administré en 2e intention de traitement sur le maintien de la MAVC ou sur une réduction significative de la CST chez les patients déjà traités par un anti-VEGF. Seule l'étude MERLIN (Novartis 2021), essai contrôlé à répartition aléatoire, aurait permis d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du brolucizumab comparativement à celles de l'aflibercept administré toutes les 4 semaines, sur des patients atteints de DMLA humide chez qui persistait un liquide rétinien malgré un traitement par un anti-VEGF. Cette étude a cependant été cessée en raison de l'apparition d'effets indésirables graves avec le brolucizumab.

Quant à l'innocuité, paramètre d'évaluation secondaire de ces 3 études, les modalités de dépistage de ces effets indésirables graves et le suivi des patients sont trop variables d'une étude à l'autre, pour en considérer les résultats.

<u>Innocuité</u>

La publication de Khanani est une étude observationnelle, rétrospective, dont les données proviennent de 2 registres, l'*Intelligent Research in Sight* (IRIS) et *Komodo Healthcare Map* (Komodo). Elle a pour but de déterminer les taux d'incidence et les facteurs de risque d'inflammation intraoculaire, notamment de vasculite rétinienne, avec ou sans occlusion, après le traitement de la DMLA humide par le brolucizumab en contexte réel de soins. Elle a été réalisée sur plus de 10 000 patients ayant été traités par un autre anti-VEGF dans chacun des registres. Les patients devaient avoir reçu au minimum un traitement par le brolucizumab, accompagné d'une période de suivi de 6 mois ou moins. Les autres facteurs d'inclusion et d'exclusion varient selon les registres. Les principaux résultats 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'innocuité de l'étude de Khanani (2022) après un suivi médian de 3 mois suite à l'injection de brolucizumab

Paramètre	IRIS n = 10 654	Komodo n = 11 161
Toute forme d'inflammation intraoculaire[a,b]	2,4 %	2,4 %
Vasculite rétinienne ou vasculite occlusive rétinienne[b]	0,6 %	0,6 %

IRIS : *Intelligent Reasearch in Sight;* Komodo **:** *Komodo Healthcare Map.*

a Inflammation oculaire, endophtalmie, panuvéite, vasculite rétinienne ou vasculite occlusive rétinienne.

b Taux d'incidence

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

- Il s'agit d'une étude dont la qualité méthodologique est faible en raison de la présence des biais et des limites relevés.
- Un biais de sélection est présent, car les populations des 2 registres ne sont pas mutuellement exclusives. Il n'est pas possible d'évaluer le degré de chevauchement de ces 2 populations.
- Un manque d'accès au contenu des dossiers médicaux ainsi qu'à l'imagerie des patients ne permet pas de lier un effet indésirable grave uniquement à l'usage du brolucizumab. De plus, la gravité des événements indésirables n'est pas précisée ni l'incidence antérieure d'effets indésirables susceptibles de faire l'objet d'un suivi médical plus étroit.
- La séquence d'administration des injections de brolucizumab, ainsi que la durée des suivis sont inconnues; elles pourraient donc ne pas correspondre à la pratique clinique au Québec.
- Le suivi médian de 3 mois est court comparativement au suivi de 2 années des essais HAWK et HARRIER (Dugel 2020).
- Contrairement au Québec, où les injections des anti-VEGF sont données en majorité par les ophtalmologistes, la population dans ces registres était traitée par des rétinologues, mieux outillés pour détecter et prendre en charge les effets indésirables graves telles les vasculites rétiniennes. Ces éléments pourraient expliquer le taux d'effets indésirables graves plus faible dans cette publication, comparativement à celui des essais de HAWK et HARRIER (Dugel 2020).
- Les résultats sont de nature descriptive, ce qui est attendu avec ce type d'étude.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont peu détaillées. La grande majorité avait été traitée par d'autres anti-VEGF, soit un peu plus de 91 % des patients provenant du registre IRIS et 94 % des patients provenant de l'étude Komodo. L'aflibercept est l'anti-VEGF le plus utilisé dans les 2 cohortes. La durée médiane du suivi est d'environ 95 jours pour les 2 registres. La MAVC moyenne était de 62 lettres.
- Selon les experts, il n'est pas possible de statuer sur la représentativité des populations à l'étude par rapport à la population à traiter au Québec, en 2e intention de traitement ou plus, en raison des données limitées.

Après un suivi médian de 3 mois, les résultats montrent une incidence de toute forme d'inflammation intraoculaire de 2,4 % dont 0,6 % de vasculite rétinienne, avec ou sans occlusion. Les patients ayant des antécédents d'inflammation intraoculaire, avec ou sans occlusion, dans les 12 mois précédant le début du brolucizumab, présentaient un risque accru d'événements semblables dans les 6 mois suivant le premier traitement par le brolucizumab par rapport aux patients sans antécédents. Une augmentation de l'incidence de ces événements est plus prononcée chez les femmes que chez les hommes, mais ce risque

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

n'est pas aussi important que celui d'une forme d'inflammation intraoculaire antérieure. La plupart des événements inflammatoires ont été observés au début du traitement, soit dans environ 50 % des cas après la première injection de brolucizumab. En raison des limites et biais de cette étude, ses résultats doivent être interprétés avec prudence.

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

Perspective du clinicien
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 3 communications d'ophtalmologistes. Les éléments mentionnés proviennent de ces communications, ainsi que des ophtalmologistes que l'INESSS a consultés.

Dans leurs lettres, les ophtalmologistes mentionnent que le brolucizumab a permis d'améliorer la vision de leurs patients, de diminuer le liquide sous-rétinien et d'espacer les injections chez les patients dont la maladie ne répondait pas de manière optimale à d'autres anti-VEGF, soit l'aflibercept ou le ranibizumab. Un ophtalmologiste mentionne qu'il utilise le brolucizumab chez une cinquantaine de patients et que la plupart d'entre eux ont reçu jusqu'à maintenant plus de 5 injections. Presque tous ces patients ont désiré un changement d'anti-VEGF dans le but d'espacer les injections. La majorité a pu diminuer de façon significative le nombre annuel d'injections tout en maintenant une rétine sèche et une bonne acuité visuelle. Aucun de ces patients n'a présenté de perte de vision. Ces ophtalmologistes sont d'avis que le brolucizumab pourrait être une option de traitement supplémentaire de la DMLA humide chez un sous-groupe de patients.

Les ophtalmologistes consultés ont fait les mentions suivantes :

- La majorité des patients atteints de DMLA humide, soit plus de 80 %, ont un bon contrôle de la maladie avec les anti-VEGF utilisés au Québec. En milieu hospitalier, c'est presqu'uniquement le bevacizumab, bien qu'il ne soit pas homologué pour cette indication, qui est utilisé en raison de son efficacité et de son faible coût. En milieu communautaire, l'aflibercept principalement et le ranibizumab sont les anti-VEGF les plus utilisés.
- Le but de tous les traitements est l'amélioration ou la préservation de l'acuité visuelle. Les autres paramètres comme la présence de liquide rétinien représentent des paramètres intermédiaires.
- La formule posologique « *Treat-and-extend* » est celle qui est préconisée au Québec. Celle-ci consiste à débuter par la phase d'induction correspondant à une injection tous les mois durant 3 mois, puis à espacer graduellement les injections selon la réponse au traitement. L'espacement des injections se fait par intervalle de 2 semaines jusqu'à ce que le patient reçoive une injection environ tous les 3 à 4 mois. Il est à noter que cette posologie ne convient pas à tous, certains patients requièrent des injections tous les mois (environ 15 à 25 % des patients), alors que d'autres auront besoin d'injections à des intervalles encore plus étendus que 4 mois, voire des intervalles en années.
- Lors d'un changement d'anti-VEGF en raison d'un échec au traitement, que l'on pourrait définir par une perte de vision malgré des injections plus rapprochées, le recours à la posologie initiale, soit une injection mensuelle pendant 3 mois, est requis avant d'envisager l'espacement des injections intraoculaires.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 observationnelles et rétrospectives de l'étude d'Enriquez et des études SHIFT et REBA sont empreintes de biais et de limites et ne permettent pas de conclure que le brolucizumab en traitement de 2e intention ou plus chez les patients ayant déjà été traités par un autre anti-VEGF est plus efficace que les anti-VEGF utilisés précédemment.
- L'inflammation intraoculaire consécutive au traitement par le brolucizumab est 5 fois plus fréquente qu'avec l'aflibercept. Cet effet indésirable est toutefois traitable par l'injection de corticostéroïdes intraoculaires ou par la prise de corticostéroïdes systémiques. Les cas de vasculites rétiniennes ou de vasculites occlusives rétiniennes sont plus rares, mais leurs séquelles sont graves. Une occlusion résulte en une perte de vision complète et irréversible en un court laps de temps, sans possibilité de traitement.
- L'approche préconisée en 8 étapes par Sharma ne serait pas mise en pratique au Québec, particulièrement en raison du haut volume d'injections intravitréennes. En effet, les cliniques d'injections intravitréennes pour le traitement de la DMLA incluent souvent un grand nombre de patients par jour, de l'ordre de 50 ou plus. Ainsi, peu de temps peut être accordé à chaque patient. Avant de recevoir le brolucizumab, il n'est donc pas certain que les patients seraient suffisamment informés des risques d'effets indésirables graves pouvant mener à la cécité, avant de donner un consentement éclairé. De plus, la fréquence des suivis permettant de détecter les cas d'inflammation intraoculaire est variable et demeure à la discrétion des cliniciens.
- Le brolucizumab est injecté uniquement dans un œil en raison de son profil d'innocuité, ce qui n'est pas le cas des autres anti-VEGF qui peuvent être injectés dans les 2 yeux. Or, la DMLA humide atteint éventuellement les 2 yeux.
- Le profil d'innocuité défavorable du brolucizumab n'étant pas compensé par une efficacité plus grande que celle des autres anti-VEGF, les experts préfèrent avoir recours à d'autres anti-VEGF, et ce, peu importe l'intention de traitement.
- Toutefois, il existe un besoin de santé non comblé pour les 5 à 10 % des patients dont la DMLA ne répond pas aux anti-VEGF actuellement utilisés au Québec et chez qui le brolucizumab pourrait être une option.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

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

- La DMLA est une maladie oculaire dégénérative de la macula. Cette zone de la rétine est responsable de la vision fine et de la perception des détails. La DMLA humide est la moins fréquente, mais elle est responsable d'environ 80 % des cas de perte visuelle grave ou de cécité légale résultant de la DMLA.
- Le but des traitements est d'abord l'amélioration ou la préservation de l'acuité visuelle. Les autres paramètres comme la présence de liquide rétinien sont des paramètres intermédiaires.
- Le principal traitement pour améliorer la vision ou pour contrôler la progression de la maladie consiste à injecter un anti-VEGF dans le corps vitré. Les sociétés savantes ne recommandent pas un anti-VEGF plus qu'un autre, tant en 1re intention de traitement qu'en traitement subséquent. Le changement d'anti-VEGF après optimisation posologique est une option pour les non-répondants au traitement de la DMLA humide.
- L'efficacité du brolucizumab a été démontrée non inférieure à celle de l'aflibercept pour le traitement de la DMLA humide chez les patients qui n'avaient jamais été traités par un anti-VEGF.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 soumises ne montrent pas une efficacité supérieure du brolucizumab en 2e intention de traitement pour maintenir ou améliorer l'acuité visuelle chez des patients ayant déjà été traités par un autre anti-VEGF, car elles sont empreintes de limites et de biais significatifs.

- L'inflammation intraoculaire est un effet indésirable plus fréquent avec le brolucizumab qu'avec les autres anti-VEGF. Cependant, il peut être contrôlé par l'administration de corticostéroïdes intraoculaires ou systémiques. Les effets indésirables graves telles la vasculite rétinienne ou la vasculite occlusive rétinienne n'ont été rapportés qu'avec le brolucizumab et non avec les autres anti-VEGF disponibles. La conséquence d'une occlusion est la perte soudaine, complète et irréversible de la vision dans l'œil touché.
- Une incertitude est présente, d'une part, quant à la mise en application d'emblée au Québec, de l'approche préconisée en 8 étapes de Sharma, qui a pour but de minimiser le risque d'effets indésirables graves du brolucizumab, et d'autre part, quant à l'obtention d'un consentement éclairé qui inclut les risques et effets indésirables graves pouvant mener à la cécité.

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 brolucizumab n'est pas reconnue pour le traitement de la forme humide de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

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

Motifs de la position unanime

- Les membres considèrent que les données soumises sont empreintes de nombreuses limites et biais. Par conséquent, elles sont insuffisantes pour montrer une efficacité supérieure du brolucizumab en 2e intention de traitement pour maintenir ou améliorer l'acuité visuelle chez des patients ayant déjà été traités par un autre anti-VEGF.
- Les membres demeurent préoccupés par le profil d'innocuité du brolucizumab puisque les effets indésirables rares, mais graves, telles la vasculite rétinienne ou la vasculite occlusive rétinienne n'ont été documentés qu'avec le brolucizumab.
- Considérant que tous les anti-VEGF peuvent être utilisés peu importe l'intention de traitement (AAO 2019) et que d'autres anti-VEGF, au profil d'innocuité moins préoccupant, sont inscrits sur les listes des médicaments, les membres jugent que l'utilisation du brolucizumab, en 2e intention de traitement ou plus, ne comble pas un besoin de santé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **American Academy of Ophtalmology (AAO).** Age-related macular degeneration preferred practice pattern. 2019. Disponible à : file:///C:/Users/trema4/Downloads/Age-Related%20Macular%20Degeneration%20PPP_2021%20Update.pdf.
- **Bilgic A, Kodjikian L, March de Ribot F et coll**. Real-World Experience with Brolucizumab in Wet Age-Related Macular Degeneration: The REBA Study. J. Clin. Med 2021;10(13). Disponible à : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34201729/

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

- **Bulirsch LM, Saßmannshausen M, Nadal J, et coll**. Short-term real-world outcomes following intravitreal brolucizumab for neovascular AMD: SHIFT study. Br J Ophthalmol 2021.Disponible à : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33846161/
- **Cruess AF, Berger A, Colleaux K, et coll.** Canadian expert consensus: Optimal treatment of neovascular age-related macular degeneration. Can J Ophthalmol 2012;47(3):227-35.
- **Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, et coll**. Brolucizumab versus aflibercept chez les participants atteints de dégénérescence maculaire néovasculaire liée à l'âge : un essai randomisé. Ophtalmologie 2017;124(9):1296-304.
- **Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et coll.** HAWK and HARRIER: Phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2020;127(1):72-84.
- **Enriquez AB, Baumal CR, Crane AM, et coll**. Early Experience With Brolucizumab Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. JAMA Ophthalmol 2021;139(4):441-8.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Avastin[MC] – Dégénérescence maculaire liée à l'âge. Québec. Qc : INESSS;2020. Disponible à : INESSS: Publication: Les médicaments antiangiogéniques dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge : enjeux associés à leur utilisation dans le contexte québécois – Avis.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Beovu[MC] – Dégénérescence maculaire liée à l'âge. Québec. Qc : INESSS;2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2020/Beovu_2020_06.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Beovu[MC] – Dégénérescence maculaire liée à l'âge. Québec. Qc : INESSS;2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2021/Beovu_2021_02.pdf.
- **Hyung C, Shah CP, Weber M, et coll**. Aflibercept pour la DMLA exsudative avec liquide persistant sous ranibizumab et/ou bevacizumab. *Br J d'ophtalmologie.* 2013;97(8):1032-5.
- **Jager RD, Mieler WF et Miller JW.** Age-related macular degeneration. N Engl J Med 2008;358(24):2606-17.
- **Khanani AM, Marco AZ, Barakat MR et coll**. Safety Outcomes of Brolucizumab in neovascular age-related macular degeneration. JAMA Ophthalmol 2022;140(1):20-8.
- **Novartis**. Novartis reports one year results of Phase III MERLIN study evaluating Beovu® every four week dosing and provides update on Beovu clinical program. 28 mai 2021. Disponible à : https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-reports-one-year-results-phase-iii-merlin-study-evaluating-beovu-every-four-week-dosing-and-provides-update-beovu-clinical-program.
- **Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A et coll**. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Br J Ophthalmol. 2014;98:1144–67.
- **Sharma A, Kumar N, Parachuri N, et coll**. Brolucizumab – foreseeable workflow in the current scenario. Eye (Lond). 2021;35(6):1548-50.

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

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

BIMZELX[MC]

Psoriasis en plaques

Avis transmis au ministre en mai 2022

Marque de commerce : Bimzelx
Dénomination commune : Bimekizumab
Fabricant : U.C.B.
Forme : Solution pour injection sous-cutanée (seringue préremplie et stylo)
Teneur : 160 mg/ml (1 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 Bimzelx[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

♦ Pour le traitement des personnes atteintes d'une forme grave de psoriasis en plaques chronique :

- en présence d'un score égal ou supérieur à 15 sur l'échelle de sévérité du psoriasis (PASI) ou de plaques importantes au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale;
  et
- en présence d'un score égal ou supérieur à 15 au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie (DLQI);
  et
- lorsqu'un traitement de photothérapie de 30 séances ou plus pendant 3 mois n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie, à moins que ce traitement soit contre-indiqué, ne soit pas toléré, ne soit pas accessible ou qu'un traitement de 12 séances ou plus pendant 1 mois n'ait pas procuré d'amélioration significative des lésions;
  et
- lorsqu'un traitement avec 2 agents de rémission, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, ces 2 agents doivent être :
  - le méthotrexate à la dose de 15 mg ou plus par semaine;
    ou
  - la cyclosporine à la dose de 3 mg/kg ou plus par jour;

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

ou
- l'acitrétine à la dose de 25 mg ou plus par jour.

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

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

- une amélioration d'au moins 75 % du score PASI par rapport à la valeur de base;
  ou
- une amélioration d'au moins 50 % du score PASI et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI par rapport à la valeur de base;
  ou
- une amélioration significative des lésions au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale par rapport à l'évaluation prétraitement et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI par rapport à la valeur de base.

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

Les autorisations pour le bimekizumab sont données à raison de 320 mg (soit 2 injections de 160 mg) aux semaines 0, 4, 8, 12 et 16 puis toutes les 8 semaines par la suite.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le bimekizumab est un anticorps monoclonal de type IgG1 humanisé qui se lie de façon sélective à l'interleukine (IL)-17A et l'IL-17F, cytokines pro-inflammatoires en cause dans la pathophysiologie du psoriasis. Le bimekizumab s'administre par voie sous-cutanée (S.C.). Cet immunomodulateur est indiqué « pour le traitement du psoriasis en plaques modéré ou sévère chez les adultes qui sont candidats au traitement à action générale ou à la photothérapie ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Selon des données récentes, le psoriasis toucherait entre 2 et 4 % de la population canadienne (Papp 2021). Il s'agit d'une maladie chronique d'origine immunitaire qui provoque une accumulation rapide de kératinocytes à la surface de la peau. Le sous-type de psoriasis le plus répandu (> 90 %) est le psoriasis en plaques. Les lésions cutanées, qui se caractérisent par des plaques rouges pouvant être

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

couvertes de squames et prurigineuses, peuvent se limiter à quelques régions du corps ou toucher le corps tout entier. La chronicité du psoriasis de même que sa gravité peuvent nuire à la qualité de vie des patients (Rendon 2019).

Le choix des traitements actuels, soit les traitements topiques, les traitements à action générale et la photothérapie, dépend notamment de la gravité de la maladie, des comorbidités et de l'emplacement des lésions (Menter 2019, Smith 2020). Les patients atteints de psoriasis modéré à grave peuvent recourir à une photothérapie en raison de l'étendue de la maladie, à un traitement à action générale non biologique (dont l'acitrétine, le méthotrexate et la cyclosporine) ou encore, à un agent biologique (Menter). Plusieurs agents biologiques sont inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques de forme grave, soit :

- des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF-α) : l'adalimumab (Amgevita[MC], Hadlima[MC], Hyrimoz[MC], Hulio[MC], Idacio[MC]), l'étanercept (Brenzys[MC], Erelzi[MC]) et l'infliximab (Avsola[MC], Inflectra[MC], Renflexis[MC]);
- des traitements dirigés contre l'IL-17 ou son récepteur : le brodalumab (Siliq[MC]), l'ixékizumab (Taltz[MC]) et le sécukinumab (Cosentyx[MC]);
- un traitement dirigé contre l'IL-23 : le risankizumab (Skyrizi[MC]);
- un traitement dirigé contre l'IL-12 et l'IL-23 : l'ustekinumab (Stelara[MC]).

Mentionnons que l'INESSS a recommandé l'inscription, selon certaines conditions, du guselkumab (Tremfya[MC]), autre agent ciblant l'IL-23, et du certolizumab pegol (Cimzia[MC]), autre anti-TNF-α (INESSS 2018 et INESSS 2020). Cependant, ces 2 traitements ne figurent actuellement pas sur les listes des médicaments pour cette indication, le ministre ayant reporté sa décision.

Il est à noter que les agents biologiques qui ont été commercialisés plus récemment (les agents anti-IL-17 et anti-IL-23) sont reconnus comme étant plus efficaces que les agents biologiques commercialisés avant ceux-ci (soit les anti-TNF-α et les anti-IL-12 et 23).

Besoin de santé

Plusieurs agents biologiques sont actuellement inscrits sur les listes pour le traitement du psoriasis en plaques de forme grave. Le choix du traitement est notamment guidé par la présence de comorbidités, de même que par ses caractéristiques, telles que la fréquence ou la voie d'administration. Malgré la diversité de l'arsenal thérapeutique, la chronicité du psoriasis et la perte d'efficacité à long terme des agents biologiques font qu'un nouveau médicament, bien toléré, très efficace sur la symptomatologie et qui améliore la qualité de vie des patients est toujours recherché.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études BE READY (Gordon 2021), BE SURE (Warren 2021) et BE VIVID (Reich 2021), complétées par l'étude de prolongation BE BRIGHT présentée sous forme d'affiches (Leonardi 2021, Strober 2021), sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié l'étude BE RADIANT (Reich 2021) et des données de sous-groupes fournies sous forme d'affiches (Blauvelt 2021), de même qu'une méta-analyse en réseau (MAenR) non publiée soumise par le fabricant.

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

Comparaison avec le placebo

Étude BE READY

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du bimekizumab. Il a été réalisé sur 435 patients ayant eu un diagnostic de psoriasis en plaques d'intensité modérée à grave. Pour être admis dans l'étude, le niveau d'atteinte des patients devait correspondre à un score égal ou supérieur à 12 sur l'échelle d'évaluation *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) et à 10 % ou plus de leur surface corporelle. De plus, le score sur l'échelle d'évaluation globale de la gravité de la maladie (IGA, *Investigator's Global Assessment*) devait être égal ou supérieur à 3. Les patients inclus devaient être candidats à la photothérapie ou à un traitement systémique. Ceux ayant déjà eu un échec à un agent ciblant l'IL-17, ou encore, à plus d'un traitement antérieur par un agent biologique, étaient exclus. Les corticostéroïdes topiques de puissance faible à modérée étaient autorisés sur certaines parties du corps (visage, aisselles, région génitale).

L'étude comportait une période initiale et une période de maintien. Pour ce qui est de la période initiale d'une durée de 16 semaines, la répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la région géographique et l'exposition antérieure à un agent biologique pour le traitement du psoriasis. Les patients ont été répartis selon un ratio 4:1 pour recevoir par voie S.C. 320 mg de bimekizumab toutes les 4 semaines, ou un placebo. La répartition des patients pour la période de maintien dépend de l'amélioration de leur score PASI à la semaine 16 :

- Les patients dont la maladie répond au bimekizumab, soit ceux présentant une amélioration d'au moins 90 % de leur score PASI (PASI90), sont de nouveau répartis pour recevoir 320 mg de bimekizumab toutes les 4 ou 8 semaines ou le placebo jusqu'à la semaine 56.
- Les patients dont la maladie répond au placebo continuent de le recevoir jusqu'à la semaine 56.

Les deux co-paramètres d'évaluation principaux sont les suivants :

- la proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI90 à la semaine 16 par rapport à la valeur initiale;
- la proportion de patients ayant obtenu une réponse à l'échelle IGA, définie par la disparition complète ou quasi complète des lésions (score de 0 ou 1, respectivement) et par une amélioration de 2 points ou plus à la semaine 16 par rapport à la valeur initiale.

Une analyse statistique hiérarchique est réalisée pour les paramètres d'évaluation principaux et secondaires clés, afin de tenir compte de la multiplicité des analyses. Le tableau qui suit présente les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter.

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

Principaux résultats d'efficacité de la période initiale de l'étude BE READY (Gordon 2021)

Paramètre d'évaluation	Bimekizumab (n = 349)[a]	Placebo (n = 86)	Différence (IC95 %) Valeur p
SEMAINE 16			
CO-PARAMÈTRES D'ÉVALUATION PRINCIPAUX			
PASI90[b,c]	90,8 %	1,2 %	89,8 (86,1 à 93,4 %) p < 0,0001
Réponse selon l'échelle IGA[b,d]	92,6 %	1,2 %	91,5 (88,0 à 94,9 %) p < 0,0001
PARAMÈTRES D'ÉVALUATION SECONDAIRES CLÉS PERTINENTS			
PASI100[b,c]	68,2 %	1,2 %	67,2 (62,1 à 72,3 %) p < 0,0001
Réponse selon le DLQI[b,e,f]	75,6 %	5,8 %	s. o.
SEMAINE 56	**n = 206[g]**	**n = 105[h]**	
PASI90[b,c]	89 %	16 %	72,0 (64,1 à 80,0 %) p < 0,0001

a Les patients ont reçu 320 mg de bimekizumab toutes les 4 semaines pendant 16 semaines.
b Les résultats sont exprimés en proportion de patients.
c Le *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) est une échelle d'évaluation de la gravité des lésions et de la surface corporelle atteinte, dont le score varie de 0 à 72. Les réponses PASI90 et PASI100 correspondent respectivement à une amélioration de ce score d'au moins 90 % ou encore à l'élimination complète des lésions.
d L'*Investigator's Global Assessment* (IGA) est une évaluation de la gravité de la maladie (échelle de 5 points, soit de 0 à 4). La réponse est définie par l'atteinte d'un score de 0 (élimination complète des lésions) ou de 1 (quasi-élimination des lésions) et d'une amélioration de 2 points ou plus par rapport à la valeur initiale.
e Le *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) est un questionnaire visant à évaluer la qualité de vie. Le score obtenu varie de 0 à 30, la valeur la plus élevée correspondant à une atteinte plus grave. La réponse est définie par un score global de 0 ou 1, signifiant que la maladie a un effet nul ou minime sur la vie du patient.
f L'analyse statistique est exploratoire en raison de la séquence hiérarchisée.
g À partir de la semaine 16, les patients du groupe sous bimekizumab ayant obtenu une réponse PASI90 sont répartis aléatoirement pour recevoir 320 mg de bimekizumab toutes les 4 ou 8 semaines ou un placebo, et ce, jusqu'à la semaine 56. Les résultats présentés regroupent les données des patients ayant reçu du bimekizumab toutes les 4 ou 8 semaines à partir de la semaine 16.
h Les données présentées regroupent les patients recevant initialement le placebo, qui ont obtenu une réponse clinique (réponse PASI90) et qui poursuivent leur traitement, ainsi que ceux qui ont été répartis aléatoirement à la semaine 16 pour recevoir le placebo.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents. Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes et l'insu a été préservé.
- Les paramètres principaux et secondaires clés choisis sont jugés pertinents et similaires à ceux évalués lors d'autres études pour cette condition.
- Le plan statistique permet de contrôler l'inflation de l'erreur de type 1 pour l'évaluation du PASI90 et du PASI100, des objectifs cliniques exigeants représentatifs de la réponse recherchée.

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

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci sont âgés d'environ 44 ans, ont un poids corporel moyen d'un peu moins de 90 kg et sont majoritairement des hommes. En moyenne, les patients présentent un score PASI de 20 et une surface corporelle touchée par le psoriasis de 25 %.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats. Cependant, l'exclusion des patients ayant eu un échec à un traitement anti-IL-17 est toutefois déplorée. En effet, selon les cliniciens consultés, un traitement avec un agent anti-IL-17 peut être envisagé suivant la perte de réponse d'un agent de la même classe.
- Environ la moitié des patients inclus dans l'étude (44 %) avait déjà reçu un traitement biologique antérieurement.
- En générale, la population étudiée est représentative de celle atteinte de psoriasis modéré à grave du Québec.
- L'absence de comparateur actif limite l'interprétation des résultats dans le contexte où plusieurs agents biologiques sont actuellement disponibles au Québec.

Les résultats montrent qu'à 16 semaines, le bimekizumab est plus efficace que le placebo quant à l'atteinte d'une réponse PASI90, ainsi que pour l'élimination ou la quasi-élimination des lésions. L'ampleur des différences est très importante et ces résultats sont jugés cliniquement significatifs par les experts consultés. Il en est de même concernant la proportion de patients ayant atteint une réponse PASI100. Concernant l'amélioration de la qualité de vie, le bimekizumab est statistiquement plus efficace que le placebo, mais la signification clinique de l'échelle utilisée (*Psoriasis Symptoms and Impacts Measure,*P-SIM) est méconnue des cliniciens. Cependant, des résultats exploratoires, obtenus selon la variation du score au DLQI (*Dermatology Life Quality Index*), appuient cette amélioration.

Par ailleurs, la réponse au bimekizumab semble également se maintenir jusqu'à la semaine 56, et ce, pour les patients recevant le bimekizumab toutes les 4 ou 8 semaines.

<u>Comparaison avec l'adalimumab et l'ustekinumab</u>

Études BE SURE et BE VIVD

Il s'agit de 2 études de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. L'étude BE SURE a pour objectif de démontrer la non-infériorité du bimekizumab par rapport à l'adalimumab et l'étude BE VIVID vise d'une part à démontrer la supériorité du bimekizumab par rapport au placebo, et d'autre part, la non-infériorité par rapport à l'ustekinumab. Ces études regroupent des adultes atteints de psoriasis modéré à grave. Les critères d'inclusion, d'exclusion et de stratification étaient similaires à ceux de l'étude BE RADIANT. Les participants ont été répartis, pour recevoir par voie S.C., pendant 56 semaines (BE SURE) ou 52 semaines (BE VIVID), l'un des traitements suivants :

- BE SURE, selon un rapport 1:1:1 :
  - 320 mg de bimekizumab toutes les 4 semaines;
  - 320 mg de bimekizumab toutes les 4 semaines pendant 16 semaines, puis toutes les 8 semaines;
  - l'adalimumab à la dose d'induction de 80 mg à la semaine 0, puis 40 mg toutes les 2 semaines des semaines 1 à 24 comme traitement d'entretien. À partir de la semaine 24, les patients ont été transférés pour recevoir une dose de 320 mg de bimekizumab toutes les 4 semaines.
- BE VIVID, selon un rapport 4:2:1 :

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

– 320 mg de bimekizumab toutes les 4 semaines;
– 45 mg d'ustekinumab aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines pour les patients de 100 kg ou moins de poids corporel ou 90 mg d'ustekinumab aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines pour les patients de plus de 100 kg;
– le placebo pendant 16 semaines, puis 320 mg de bimekizumab toutes les 4 semaines.

Les 2 co-paramètres d'évaluation principaux sont les suivants :

- la proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI90, définie par une amélioration d'au moins 90 % du score PASI à la semaine 16 par rapport à la valeur initiale;
- la proportion de patients ayant obtenu une réponse à l'échelle IGA, définie par la disparition complète ou quasi complète des lésions (score de 0 ou 1, respectivement) et par une amélioration de 2 points ou plus à la semaine 16 par rapport à la valeur initiale.

Une analyse de non-infériorité est utilisée pour la comparaison contre l'adalimumab et ainsi que celle contre l'ustekinumab sur la population en intention de traiter, suivie d'une analyse de supériorité une fois le critère de non-infériorité satisfait. Le critère de non-infériorité du bimekizumab par rapport à l'adalimumab et à l'ustekinumab est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC à 95 %) de la différence entre chacun des 2 traitements est supérieure à -10 %. Bien que l'évaluation de la non-infériorité et de la supériorité ait été basée sur les mêmes paramètres, une analyse statistique hiérarchique est réalisée pour les paramètres d'évaluation principaux et secondaires clés, afin de tenir compte de la multiplicité des analyses. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, à 16 et à 24 semaines pour l'étude BE SURE et à 16 et à 52 semaines pour l'étude BE VIVID, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité des étude BE SURE et BE VIVID (Warren 2021 et Reich 2021)

Paramètre d'efficacité	BE SURE		BE VIVID		
	Bimekizumab[a] (n = 319)	**Adalimumab[b] (n = 159)**	**Bimekizumab[a] (n = 321)**	**Ustékinumab[c] (n = 163)**	**Placebo (n = 83)**
PASI90 à 16 semaines[d,e]	86,2 %	47,2 %	85 %	50 %	5 %
Différence[f] ouRC (IC95 %; valeur p)	39,3 %[f] (30,9 à 47,7); p < 0,001		9,9[g] (34,0 à 293,2); p < 0,0001	6,1[h,i] (3,9 à 9,5); p < 0,0001	s. o.
Réponse à l'échelle IGA à 16 semaines[d,j]	85,3 %	57,2 %	84 %	53 %	5 %
Différence[f] ouRC (IC95 %; valeur p)	28,2 %[f] (19,7 à 36,7); p < 0,001		4,8[h,i] (3,1 à 7,5); p < 0,001		s. o.
PASI100 à 16 semaines[d,e]	60,8 %	23,9 %	59 %	21 %	0 %
Différence[f] ouRC (IC95 %; valeur p)	37,0 %[f] (28,6 à 45,3); p < 0,001		5,7[h] (3,6 à 8,9); p < 0,001[k]		s. o.
PASI90 à 24 ou 52 semaines[d,e]	85,6 %[l]	51,6 %[l]	82 %[m]	56 %[m]	s. o.
Différence[f] ouRC (IC95 %; valeur p)	33,9 %[f,l] (25,4 à 42,4); p < 0,001		3,8[h,m] (2,4 à 5,9); p < 0,001		s. o

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

Variation du score au DLQI à 52 semaines[n]	-7,1	-5,0	s. o.
Différence contre placebo (IC95 %; valeur p)	-2,1 (-3,4 à -0,8); p = 0,002[k]		

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RC : rapport de cotes; s. o. : Sans objet.

a Les patients ont reçu 320 mg de bimekizumab toutes les 4 semaines pendant 16 semaines, puis ils ont reçu le bimekizumab toutes les 4 ou 8 semaines. Les résultats groupés des patients qui se sont vu administrer le bimekizumab jusqu'à la semaine 56 sont présentés (BE SURE). Dans l'étude BE VIVID, les patients ont poursuivi leur traitement de bimekizumab toutes les 4 semaines pendant 52 semaines.

b Les patients ont reçu 80 mg d'adalimumab au jour 0, puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1 et ce pendant 24 semaines.

c Les patients ont reçu 45 mg d'ustékinumab aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines pendant 52 semaines.

d Résultats exprimés en proportion de patients.

e Le *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) est une échelle d'évaluation de la gravité des lésions et de la surface corporelle atteinte, dont le score varie de 0 à 72. Les réponses PASI90 et PASI100 correspondent respectivement à une amélioration de ce score d'au moins 90 % ou encore, à l'élimination complète des lésions.

f Différence entre le groupe sous bimekizumab et le groupe sous adalimumab.

g Rapport de cote entre le groupe sous bimekizumab et le groupe qui prend le placebo.

h Rapport de cote entre le groupe sous bimekizumab et le groupe sous ustékinumab.

i La comparaison du bimekizumab par rapport à l'ustékinumab est un paramètre d'évaluation secondaire.

j L'*Investigator's Global Assessment* (IGA) est une évaluation de la gravité de la maladie (échelle de 5 points, allant de 0 à 4). La réponse est définie par l'atteinte d'un score de 0 (élimination complète des lésions) ou de 1 (quasi-élimination des lésions) et d'une amélioration de 2 points ou plus par rapport à la valeur initiale.

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

l Résultats obtenus à la semaine 24.

m Résultats obtenus à la semaine 52.

n Le *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) est un questionnaire visant à évaluer la qualité de vie. Le score obtenu varie de 0 à 30, la valeur la plus élevée correspondant à une atteinte plus grave. La réponse est définie par un score global de 0 ou 1, signifiant que la maladie a un effet nul ou minime sur la vie du patient. Ce paramètre est exploratoire.

Tout comme l'étude BE READY, ces études sont des essais de phase III à répartition aléatoire, contrôlées et réalisées à double insu, pour lesquelles les éléments clés relevés précédemment sont identiques, hormis le suivant :

- Avec l'arrivée des nouveaux agents biologiques jugés très efficaces, l'adalimumab et l'ustekinumab ne représentent plus des comparateurs pertinents. De l'avis des experts, ils sont considérés comme étant les moins performants des agents biologiques de l'arsenal thérapeutique actuellement disponibles pour le traitement du psoriasis en plaques. Une comparaison avec un autre traitement actif, tel un agent ciblant l'IL-17 ou l'IL-23, aurait été souhaitable.

Les résultats montrent qu'à 16 semaines, le bimekizumab est non inférieur à l'adalimumab (BE SURE) et à l'ustekinumab (BE VIVID) pour l'atteinte d'une réponse PASI90, ainsi que pour l'élimination ou la quasi élimination des lésions. De plus, le critère de supériorité est respecté dans chacune des 2 études, et ce, aux semaines 16 et 24 pour l'étude BE SURE et aux semaines 16 et 52 pour l'étude BE VIVID. Ces résultats sont en accord avec les constats émis lors d'évaluation d'études antérieures voulant que les agents anti-IL-17 soient plus efficaces que l'adalimumab et l'ustékinumab.

Comparaison avec le sécukinumab

Étude BE RADIANT

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu ayant pour objectif de démontrer la non-infériorité du bimekizumab par rapport au sécukinumab, un autre agent ciblant l'IL-17, chez des adultes atteints de psoriasis modéré à grave. Les critères d'inclusion, d'exclusion et 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).

stratification sont similaires à ceux des études précitées. Les participants ont été répartis, pour recevoir pendant les 16 semaines de la période initiale, 320 mg de bimekizumab toutes les 4 semaines, ou 300 mg de sécukinumab, par voie S.C. À la semaine 16, les patients recevant le bimekizumab ont été répartis selon un rapport 1:2 pour le recevoir toutes les 4 ou 8 semaines. Les patients recevant le sécukinumab poursuivaient leur traitement à raison d'une injection S.C. toutes les 4 semaines.

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI100, définie par la disparition complète des lésions à la semaine 16. Le critère de non-infériorité du bimekizumab par rapport au sécukinumab est satisfait lorsque la borne inférieure de l'IC à 95 % de la différence entre les 2 traitements est supérieure à -10 %. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude BE RADIANT (Reich 2021)

Paramètre d'évaluation	**Bimekizumab[a] (n = 373)**	**Sécukinumab[b] (n = 370)**
PARAMÈTRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL		
PASI100 à la semaine 16[c,d]	61,7 %	48,9 %
Différence (IC95 %); valeur p	12,7 %(5,8 à 19,6 %); p < 0,001	
PARAMÈTRES D'ÉVALUATION SECONDAIRES CLÉS PERTINENTS		
PASI100 à la semaine 48[c,d]	67 %	46,2 %
Différence (IC95 %); valeur p	20,9 %(14,1 à 27,7 %); p < 0,001	
PASI90 à la semaine 16[c,d,e]	85,5 %	74,3 %
PASI90 à la semaine 48[c,d,e]	83,6 %	70,5 %

a Les patients ont reçu 320 mg de bimekizumab toutes les 4 semaines pendant 16 semaines. À partir de la semaine 16, les patients sont ont à nouveau été répartis de façon aléatoire selon un rapport 1:2 pour recevoir jusqu'à la semaine 48 du bimekizumab toutes les 4 ou 8 semaines. Les données présentées regroupent tous les patients qui prenaient du bimekizumab.
b Les patients ont reçu 300 mg de sécukinumab toutes les semaines pendant 4 semaines, puis toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 48.
c Les résultats sont exprimés en proportion de patients.
d Le *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) est une échelle d'évaluation de la gravité des lésions et de la surface corporelle atteinte, dont le score varie de 0 à 72. Les réponses PASI90 et PASI100 correspondent respectivement à une amélioration de ce score d'au moins 90 % ou encore, à l'élimination complète des lésions.
e Le résultat est exploratoire, en raison de la séquence hiérarchisée.

Tout comme les études précédentes, l'étude BE RADIANT est un essai de phase III à répartition aléatoire, contrôlé et réalisé à double insu, pour lequel les éléments clés relevés précédemment sont identiques, hormis le suivant :

- Le choix du sécukinumab est pertinent puisqu'il s'agit d'un autre agent ciblant l'IL-17.

Les résultats obtenus montrent une non-infériorité du bimekizumab par rapport au sécukinumab dans la population en intention de traiter en ce qui concerne l'atteinte du score PASI100 après 16 semaines de traitement. De plus, le critère de supériorité est satisfait et l'ampleur des différences est considérée comme cliniquement significative.

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

Les résultats montrent que la supériorié du bimekizumab par rapport au sécukinumab, observée à la semaine 16, semble se maintenir jusqu'à la semaine 48. De plus, des résultats exploratoires suggèrent une efficacité similaire du bimekizumab chez les patients dont l'administration se produit toutes les 4 semaines et chez ceux dont l'administration du bimekizumab a été espacée toutes les 8 semaines. De plus, la forte proportion de patients qui, dans le groupe sous bimekizumab, ont vu leur psoriasis se résorber complètement (PASI100) à 48 semaines mérite d'être soulignée.

Par ailleurs, des analyses de sous-groupes selon l'usage ou non de traitements systémiques antérieurs ont été réalisées. L'efficacité de chacune des 2 séquences d'administrations de bimekizumab semble comparable dans tous les sous-groupes étudiés. Toutefois, puisqu'il n'y a pas eu d'ajustements pour la multiplicité des analyses, l'analyse statistique est de nature exploratoire.

Innocuité

Lors des différents essais cliniques évalués, moins de 5 % des patients ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable. Pour ce qui est de l'étude BE READY, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le bimekizumab comparativement au placebo, après 16 semaines de traitement, sont notamment les nasopharyngites (7 % contre 5 %), les candidoses buccales (6 % contre 0 %) et les infections des voies respiratoires supérieures (4 % contre 8 %). Ces effets indésirables fréquents sont comparables à ceux rapportés dans les autres études cliniques analysées lors de la présente évaluation. Parmi les effets indésirables observés, seules les candidoses buccales sont plus fréquentes chez les patients recevant du bimekizumab. Il est à noter que les candidoses étaient d'intensité légère à modérée. De plus, très peu (3 des 395 patients recevant du bimekizumab dans l'étude BE VIVID), voire aucun épisode de candidoses (études BE RADIANT, BE READY et BE VIVID) ont mené les patients à abandonner les différentes études. Par ailleurs, il convient de mentionner que toutes les candidoses étaient résolues à la fin des essais. La survenue d'effets indésirables graves dans les groupes sous bimekizumab était semblable à celle des différents groupes comparateurs lors des différentes études. Les données analysées permettent d'affirmer que le bimekizumab est bien toléré jusqu'à 52 semaines, et ce, qu'il soit administré toutes les 4 ou 8 semaines. Hormis les candidoses buccales, le bimekizumab possède un profil d'innocuité similaire à celui des autres agents utilisés pour le traitement du psoriasis en plaques.

Comparaison indirecte

En l'absence de données comparant directement l'efficacité et l'innocuité du bimekizumab à celles d'autres agents utilisés pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave, notamment les agents ciblant l'IL-17 ou l'IL-23, le fabricant a soumis une MAenR non publiée. Les principaux paramètres d'évaluation retenus sont, entre autres, la réponse PASI75, PASI90 et PASI100 par rapport aux autres agents disponibles, notamment ceux ciblant l'IL-17 (brodalumab, ixékinumab, sécukinumab) ou l'IL-23 (risankizumab). Les données cliniques sont tirées notamment des études BE RADIANT, BE READY et BE SURE, portant sur le bimekizumab. Cette MAenR inclut notamment les études AMAGINE 1 (Papp 2016), AMAGINE 2 et 3 (Lebwhol 2015) portant sur le brodalumab, les études UNCOVER 1 (Gordon 2016), UNCOVER 2 et 3 (Griffith 2015), portant sur l'ixékinumab, les études UltIMMa-1 et UltIMMa-2 (Gordon 2018) portant sur le risankizumab.

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

- La méthodologie de cette comparaison indirecte est jugée adéquate.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 stratégie de recherche est détaillée et a permis de répertorier les études pertinentes et jugées d'intérêt.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien énoncés et ont été établis en fonction des critères PICO, soit la population, l'intervention, le comparateur, les résultats, le devis et les limites.
- Les principales caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse, telles que la méthodologie et les caractéristiques des patients, sont présentées. Cela a permis de relever des sources d'hétérogénéité clinique ou méthodologique susceptibles d'influencer les résultats, notamment l'utilisation antérieure d'agents biologiques.
- Deux analyses ont été effectuées :
  - une analyse reposant sur un modèle multinomial à effet aléatoire, lequel comporte des limitations;
  - une analyse se basant sur un modèle binomial. Ce modèle comparant les traitements sur chacune des catégories de PASI indépendamment est habituellement employé.
- Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour déterminer la robustesse des estimations, ce qui est approprié.
- L'innocuité n'est pas un paramètre évalué.

Les résultats montrent que la probabilité d'obtenir une réponse PASI75 ou PASI90 avec le bimekizumab à la fin de la période d'induction est supérieure à celle de l'adalimumab, de l'étanercept, du sécukinumab et de l'ustekinumab, ce qui est corroboré par les études cliniques comparatives. Puisque l'INESSS a reconnu par le passé une efficacité similaire entre le brodalumab, l'ixékizumab, le sécukinumab et le risankizumab, il est plausible que le bimekizumab présente une efficacité incrémentale comparativement à ces agents, en se distinguant du sécukinumab. Cependant, en raison des sources d'hétérogénéité clinique ou méthodologique susceptibles d'influencer les résultats, il est jugé plus prudent de reconnaître une efficacité similaire du bimekizumab vis-à-vis du brodalumab, de l'ixékinumab et du risankizumab.

Notons que la méta-analyse du fabricant ne permet pas de comparer l'innocuité du bimekizumab avec celle des agents biologiques, puisque l'innocuité n'était pas un paramètre évalué. Or, considérant les données évaluées antérieurement et l'avis des experts, l'INESSS juge que rien ne laisse présumer que cet agent puisse avoir un profil d'innocuité moins favorable que celui des autres agents biologiques.

Perspective du patient

Au cours l'évaluation du bimekizumab, l'INESSS a reçu 2 communications d'associations de patients, soit une de l'Association canadienne des patients atteints de psoriasis (ACPP) et du Réseau canadien du psoriasis (RCP) ainsi qu'une de la Société canadienne du psoriasis (Psoriasis Society of Canada).

Les informations soumises proviennent notamment de témoignages et de résultats de sondages remplis par des patients atteints de psoriasis en plaques chronique, des proches aidants ou des soignants. Les patients rapportent que cette maladie entraîne des symptômes incommodants comme des démangeaisons importantes, de la douleur et de l'inconfort, ce qui nuit à la qualité de vie ainsi qu'au sommeil. De plus, ils mentionnent que le psoriasis en plaques peut influer négativement sur les interactions sociales, causer de l'absentéisme au travail et avoir des effets néfastes sur la santé mentale en entraînant notamment de la dépression, de l'anxiété et une faible estime de soi. Il convient de mentionner que la majorité des patients questionnés (60 %) souffrent d'arthrite psoriasique concomitante.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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, certains patients atteints d'une forme modérée à grave de psoriasis rapportent une insatisfaction quant aux traitements actuellement disponibles, en raison de leur effet limité. Ils affirment que les traitements topiques ne parviennent pas à maitriser leur maladie, alors que la photothérapie n'est pas accessible, car ils vivent en région éloignée. De plus, environ un tiers des patients seulement juge leur traitement biologique efficace. Bien que la plupart des patients consultés aient indiqué que leur traitement actuel leur permet de reprendre leurs activités quotidiennes, ces derniers veulent avoir accès à des traitements efficaces à long terme, qui diminueraient la totalité des symptômes de la maladie tout en ayant une innocuité favorable.

Parmi les répondants, certains avaient reçu du bimekizumab. Ces derniers ont rapporté une diminution des démangeaisons, de la douleur et de l'inflammation. La plupart d'entre eux (9 sur 11) mentionnent que les effets secondaires du bimekizumab sont mieux tolérés que ceux des autres traitements.

Perspective du clinicien

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

Plusieurs options de traitements sont actuellement disponibles pour les patients atteints d'une forme grave de psoriasis en plaques. Parmi celles-ci, l'étanercept est considéré comme un des agents biologiques les moins performants de l'arsenal disponible. Pour cette raison, il n'est pratiquement plus utilisé chez les nouveaux patients. Avec l'arrivée des nouveaux agents biologiques reconnus comme étant très efficaces, tels que les anti-IL-17 et les anti-IL-23, certaines options, comme l'ustekinumab et les inhibiteurs du TNF-α, commencent à être délaissées en première intention. En effet, étant donné que l'efficacité d'un agent biologique est généralement moindre chez les patients ayant déjà reçu un agent biologique, les cliniciens sont d'avis qu'il serait préférable d'en utiliser un plus efficace en premier.

Bien que les résultats de l'étude BE RADIANT démontrent la supériorité du bimekizumab par rapport à un autre agent anti-IL-17, le sécukinumab, l'absence de comparaison directe entre le bimekizumab et les autres agents biologiques de la même classe ou les anti-IL-23, reconnus comme étant très efficaces, ne permet pas pour le moment aux cliniciens de statuer sur la supériorité du bimekizumab par rapport à ces derniers. En effet, ils sont d'avis que le sécukinumab représenterait probablement le traitement de la classe des anti-IL-17 le moins efficace. Par conséquent, ils ne peuvent conclure à la supériorité du bimekizumab par rapport au brodalumab et à l'ixékizumab.

Afin d'optimiser la prise en charge du psoriasis en plaques modéré à grave, les cliniciens expriment le besoin de traitements additionnels efficaces et bien tolérés, ayant notamment un mécanisme d'action différent de celui des traitements actuellement disponibles.

Les candidoses buccales ont été observées avec les agents anti-IL-17. Toutefois, de façon naïve, il est observé que la survenue de cet effet indésirable semble plus élevée dans les études cliniques avec le bimekizumab que dans les essais sur le sécukinumab ou le brodalumab. Bien que les cliniciens mentionnent avoir une certaine préoccupation quant à cet effet indésirable, ils sont rassurés que les candidoses aient majoritairement été résolues au cours des différentes études et qu'elles aient mené peu de patients à l'abandon du bimekizumab. Puisque le bimekizumab semble engendrer plus d'épisodes 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).

candidoses buccales que les autres agents de la même classe, les cliniciens détermineront l'inconfort et l'incidence de cet effet secondaire en clinique. Ils estiment que le bimekizumab est généralement bien toléré et possède un profil d'innocuité somme toute assez similaire à celui des autres agents biologiques utilisés pour le traitement du psoriasis en plaque modéré à grave.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

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

- Plusieurs options thérapeutiques pour le traitement du psoriasis en plaques grave chez les patients dont la maladie ne répond pas aux traitements topiques standards sont actuellement disponibles. Parmi les agents biologiques disponibles, 3 d'entre eux ciblent l'IL-17 ou son récepteur. La chronicité du psoriasis et la perte d'efficacité à long terme des agents biologiques font qu'un nouveau médicament, doté d'un mécanisme d'action différent, bien toléré, efficace sur la symptomatologie et qui améliore la qualité de vie, est toujours recherché.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur des études de bonne qualité méthodologique.
- Les résultats d'efficacité montrent qu'après 16 semaines de traitement, le bimekizumab est supérieur au placebo, à l'adalimumab et à l'ustekinumab quant à l'élimination ou à la quasi élimination des lésions, à l'atteinte de la réponse PASI90 et à l'amélioration de la qualité de vie. De plus, le bimekizumab est supérieur au sécukinumab quant à la disparition complète des lésions et à l'élimination ou à la quasi élimination des lésions.
- L'effet obtenu avec le bimekizumab à 16 semaines semble se maintenir jusqu'à 52 semaines. Le maintien est comparable chez les patients qui continuent à recevoir le bimekizumab toutes les 4 semaines par rapport à ceux le prennent toutes les 8 semaines.
- Une MAenR non publiée montre que les agents anti-IL-17 (bimekizumab, ixékinumab, sécukinumab et brodalumab) et anti-IL-23 (guselkumab et risankizumab) sont les médicaments les plus efficaces pour le traitement du psoriasis en plaques, et ce, après 16 semaines de traitement.
- L'INESSS reconnaît la supériorité du bimekizumab par rapport au sécukinumab. Toutefois, en raison des sources d'hétérogénéitéde la MAenR soulevées, il conclut que le bimekizumab est au moins aussi efficace que l'ixékinumab, le brodalumab, le guselkumab et le risankizumab.
- Bien que certains des patients recevant le bimekizumab développent des candidoses orales, les experts sont d'avis que cet effet indésirable est gérable en pratique clinique. Le profil d'innocuité du bimekizumab est globalement considéré comme comparable à celui des autres agents de la même classe.
- Les patients qui ont été traités par le bimekizumab pour leur psoriasis en plaques témoignent de leur satisfaction quant à l'efficacité, à l'innocuité et à l'amélioration de la qualité de vie.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription pouvant exercer leur droit de vote sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du bimekizumab est reconnue pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave.

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

Motifs de la position unanime

- Le bimekizumab est plus efficace que le placebo, l'adalimumab et l'ustekinumab pour réduire la symptomatologie du psoriasis en plaques modéré à grave, notamment pour faire disparaître complètement, ou presque, les lésions cutanées. L'ampleur de ces réductions est cliniquement significative. De plus, le bimekizumab est supérieur au sécukinumab quant à l'élimination ou à la quasi élimination des lésions.
- Les réponses au traitement se sont maintenues jusqu'à 2 ans. Le maintien est comparable chez les patients qui continuent à recevoir le bimekizumab toutes les 4 semaines par rapport à ceux le recevant toutes les 8 semaines.
- Les membres sont d'avis que le bimekizumab a une efficacité incrémentale par rapport à celle de l'adalimumab, de l'étanercept, de l'ustekinumab et du sécukinumab. Cependant, en raison de l'incertitude et de l'hétérogénéité des résultats, ils jugent que l'efficacité du bimekizumab est similaire à celle du brodalumab, de l'ixékizumab et du risankizumab pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave.
- Selon les membres, le profil d'innocuité du bimekizumab est acceptable. Bien que les candidoses buccales soient plus fréquentes, ils sont rassurés par le fait que cet effet indésirable soit gérable en clinique.
- Plusieurs traitements biologiques sont actuellement inscrits sur les listes des médicaments. Cependant, un nouvel agent est toujours souhaitable étant donné la chronicité du psoriasis. Ce médicament constitue une option de traitement supplémentaire et pourrait combler un besoin de santé chez les patients atteints de psoriasis en plaques ne répondant pas aux traitements topiques standards.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti du bimekizumab et de ses comparateurs ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement du psoriasis en plaques se trouve dans le tableau suivant.

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

Coût d'acquisition du bimekizumab et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition du traitement[c]	
			1re année	Années suivantes
Anti-IL-17				
Bimekizumab, Sol. Inj. S.C Bimzelx[MC]	320 mg toutes les 4 semaines pendant 16 semaines, puis toutes les 8 semaines[d]	[redacted] $/seringue ou stylo de 160 mg (1 ml)	[redacted] $[e]	[redacted] $[e]
Brodalumab, Sol. Inj. S.C Siliq[MC]	210 mg aux semaines 0, 1 et 2, puis toutes les 2 semaines par la suite	645,00 $/ seringue de 210 mg (1,5 ml)	18 060 $	16 770 $
Ixékizumab, Sol. Inj. S.C Taltz[MC]	160 mg à la semaine 0, 80 mg aux semaines 2, 4, 6, 8,10 et 12 puis 80 mg aux 4 semaines	1 519,00 $/seringue ou stylo de 80 mg (1 ml)	27 342 $	19 747 $
Sécukinumab, Sol. Inj. S.C Consentyx[MC]	300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis aux mois à partir de la semaine 4	772,50 $/ seringue ou stylo de 150 mg (1 ml)	26 265 $	20 085 $
Anti-IL-12/23				
Ustekinumab, Sol. Inj. S.C Stelara[MC]	45 mg[e] aux semaines 0 et 4, puis aux 12 semaines[f]	4 311,72 $/ seringue ou stylo de 45 mg (0,5 ml) ou 90 mg (1 ml)	25 872 $[f]	17 248 $[f]
Anti-IL-23				
Risankizumab, Sol. Inj. S.C Skirizi[MC]	150 mg aux semaines 0, 4 et à toutes les 12 semaines par la suite	2 467,50 $/seringue de 75 mg (0,83 ml)	29 610 $	19 740 $

Sol. Inj. S.C : Solution injectable sous-cutanée.

a Selon la posologie recommandée par les monographies de produit.

b Ces prix proviennent des prix de vente garantis soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* de février2022.

c Ce calcul présume une utilisation parfaite des médicaments. Ce coût est calculé pour une personne de 76 kg de poids ou 1,85 m^2 de surface corporelle et inclut les pertes de médicament. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Pour une personne de 120 kg ou plus, la dose recommandée est de 320 mg toutes les 4 semaines.

e Pour une personne de 120 kg ou plus, le coût de traitement est de [redacted] $ par année.

f Pour une personne de plus de 100 kg, la dose recommandée est de 90 mg. Le coût de traitement ne varie pas, car le prix de la seringue contenant 90 mg d'ustekinumab est le même que celle de 45 mg.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du bimekizumab comparativement à différents agents biologiques remboursés pour le traitement des patients atteints de psoriasis en plaques de forme grave. De fait, le fabricant a privilégié un modèle pharmacoéconomique qui intègre une efficacité différentielle du bimekizumab comparativement à chaque agent biologique, sur la base, entre autres, des données d'efficacité et d'innocuité issues de la méta-analyse en réseau. Or, l'INESSS a une interprétation différente des résultats de cette méta-analyse en réseau et en conclut notamment que le brodalumab, l'ixékinumab et le risankizumab sont d'une efficacité similaire. Au regard de l'innocuité, des constats similaires s'appliquent, fondés sur l'opinion d'experts. Comparativement au sécukinumab, le bimekizumab comporte un coût plus élevé, mais s'accompagne aussi de bénéfices plus importants. L'INESSS retient donc le brodalumab, l'ixékinumab et

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

le risankizumab puisqu'ils sont les plus efficaces et constituent des comparateurs plus pertinents que l'ensemble des biologiques. L'analyse de minimisation des coûts constitue un devis adéquat.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le bimekizumab au brodalumab, à l'ixékinumab et au risankizumab pour le traitement du psoriasis en plaques modéré ou sévère (INESSS)

Médicament	Coût de traitement pour la première année[a]	Coût de traitement pour les années subséquentes	Parts de marché des médicaments[b]
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)			
Bimekizumab[c]	30 898 $	24 844 $	s. o.
Coût moyen pondéré	27 183 $	20 025 $	100 %
Brodalumab	19 689 $	18 283 $	17 %
Ixékizumab	28 341 $	20 503 $	64 %
Risankizumab	29 959 $	19 973 $	19 %
ANALYSE DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTE : SCÉNARIO INFÉRIEUR[d] Bimekizumab	30 336 $	24 000 $	s. o.
ANALYSE DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTE : SCÉNARIO SUPÉRIEUR[e] Bimekizumab	31 461 $	25 688 $	s. o.

s. o. : Sans objet.

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

b Parts obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1er févier 2021 au 1er février 2022, selon le nombre d'ordonnances standardisées pour 30 jours.

c Ce calcul présume que 8,5 % des patients ont un poids de 120 kg ou plus. Pour ceux-ci, la dose recommandée est de 320 mg toutes les 4 semaines.

d Ce calcul présume que 4,3 % des patients ont un poids de 120 kg ou plus.

e Ce calcul présume que 12,8 % des patients pèsent 120 kg ou plus.

Il en ressort que, sur un horizon temporel de un an et la perspective du payeur public en santé, le traitement d'un patient avec le bimekizumab plutôt qu'avec le brodalumab, l'ixékizumab ou le risankizumab s'accompagne de bénéfices de santé similaires, mais constitue une option comportant des coûts supérieurs (▇ % la première année et ▇ % les années subséquentes). Ce calcul présume que 8,5 % des patients ont un poids de 120 kg ou plus. Selon les analyses de sensibilité effectuées, cette différence de coûts varie de ▇ à ▇ %. Il n'est pas attendu que le coût moyen pondéré change à travers les années, même si le marché évolue.

Pour obtenir un coût équivalent au coût moyen pondéré, un prix de vente garanti inférieur d'au moins 18 % doit être obtenu. Rappelons que l'ixékizumab et le risankizumab avaient été jugés non efficients (INESSS 2018), (INESSS 2019).

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription du bimekizumab pour le traitement du psoriasis en plaques de forme grave. Elle repose notamment sur des

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

données provenant de la base de données IQVIA[MC] ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Le tableau ci-dessous présente les principales hypothèses retenues.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	**Valeurs** (valeurs alternatives)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre d'unités vendues pour traiter le psoriasis (2020)	[redacted]	s. o.
Nombre annuel cumulatif de personnes nouvellement admissibles au traitement (sur 3 ans)	[redacted], [redacted], et [redacted]	s. o.
Nombre d'ordonnances standardisées (sur 3 ans)	s. o.	13 761, 15 230 et 16 698
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du bimekizumab (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	7, 12 et 15 % (±50 %[a])
Principale provenance de ces parts de marché	Ensemble des biologiques	Brodalimumab, ixékizumab, sécukinumab, ustekinumab, risankinumab
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen (sur 3 ans)	Par personne traitée, [redacted]	Par ordonnance standardisée 1 433 $ à 2 199 $

s. o. : Sans objet.
a Pourcentage relatif représentant 4, 6 et 8 % et 11, 18 et 23 %.

Selon le fabricant, le traitement de [redacted] patients engendrait une incidence budgétaire sur 3 ans de [redacted] $ pour la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire anticipé pour la population ciblée par l'indication. De plus, les hypothèses formulées à l'égard du nombre de patients admissibles au traitement sont bien référencées. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées. Par ailleurs, l'INESSS privilégie le recours à l'utilisation des données médico-administratives auxquelles il a accès et réalisé son propre modèle d'analyse à partir de celles-ci. Cette approche diminue l'impact budgétaire. Les différences entre les 2 approches ayant le plus d'effet sur les résultats sont présentées ultérieurement.

- Provenance des parts de marché : selon le fabricant, les parts de marché proviendraient de tous les agents biologiques, dans des proportions égales aux parts occupées par ces derniers. Selon l'INESSS, les parts de marché proviendraient d'autres agents biologiques de la classe des anti-IL17, anti-IL12 et anti-IL23, soit le risankizumab, le brodalumab, l'ixékizumab, le sécukinumab et l'ustekinumab. Cette modification diminue l'impact budgétaire estimé.
- Parts de marché du bimekizumab : le fabricant estime que ses parts de marché seraient de [redacted], [redacted] et de [redacted] % sur 3 ans. L'INESSS estime, appuyé par les experts qu'il a consultés, que les parts de marchés du bimekizumab seraient semblables à celles des trois premières années de l'ixékizumab,

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

agent biologique de la même classe récemment inscrit. Des parts de marché légèrement supérieures ont plutôt été retenues. Cette modification augmente l'impact budgétaire estimé.

Impacts budgétaires de l'inscription de Bimzelx[MC] sur la *Liste des médicaments* pour le traitement du psoriasis en plaques de forme grave (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a,b]	2 118 449 $	4 019 121 $	5 508 270 $	11 645 840 $
Nombre d'ordonnances	963	1 828	2 505	5 296
IMPACT NET[c]				
RAMQ[a,c]	395 283 $	739 826 $	1 002 531 $	2 137 640 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[d]		1 130 472 $
		Scénario supérieur[e]		3 268 112 $

a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ. Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais de leur franchise et coassurance, tout comme les établissements de santé si l'usage du médicament est requis lors d'une hospitalisation.
b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction relative de 50 % des parts de marché du bimekizumab (4, 6 et 8 %).
e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation relative de 50 % des parts de marché du bimekizumab (11, 18 et 23 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 2,1 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription du bimekizumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 5 296 ordonnances seraient remboursées.

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

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

Valeur thérapeutique

- Parmi les différents agents biologiques disponibles pour le traitement du psoriasis en plaques grave, certains d'entre eux ciblent l'IL-17 ou son récepteur. Cependant, la chronicité du psoriasis et la perte d'efficacité à long terme des agents biologiques font qu'un nouveau médicament, doté d'un mécanisme d'action différent, bien toléré, efficace sur la symptomatologie et qui améliore la qualité de vie, est toujours recherché.
- Les données évaluées permettent de reconnaître des bénéfices cliniques du bimekizumab comparativement à certains traitements actuellement disponibles (l'adalimumab, l'ustekinumab et le sécukinumab), pour réduire la symptomatologie du psoriasis en plaques modéré à grave, notamment pour faire disparaître complètement, ou presque, les lésions cutanées. L'ampleur de ces réductions est cliniquement significative.
- En raison des incertitudes soulevées lors de l'appréciation de la MAenR soumise par le fabricant, les conclusions que le bimekizumab est au moins aussi efficace que le brodalumab, l'ixékinumab et le risankizumab semblent plus prudentes.
- Le profil d'innocuité du bimekizumab est somme toute acceptable.

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

- Ce médicament pourrait combler un besoin de santé pour les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à grave ne répondant pas aux traitements topiques standards.

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

- Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie ou du stylo prérempli contenant 160 mg de bimekizumab est de [redacted] $. Son coût d'acquisition annuel est de [redacted] $, la première année, et de [redacted] $, les années subséquentes.
- Le coût annuel par patient du bimekizumab est supérieur de [redacted] $ la première année et de [redacted] $ les années subséquentes à celui du coût moyen pondéré du brodalumab, de l'ixékizumab et du risankizumab, et ce, pour des bénéfices de santé comparables.
- Comparativement au sécukinumab, le bimekizumab comporte un coût supérieur élevé, mais s'accompagne également de bénéfices plus importants.
- Pour obtenir un coût équivalent au coût moyen pondéré, un prix de vente garanti inférieur d'au moins [redacted] % doit être obtenu.

Fardeau budgétaire

- L'inscription du bimekizumab engendrerait des coûts de 2,1 M$ sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années, et ce, pour le remboursement de 5 296 ordonnances.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription pouvant exercer leur droit de vote sont unanimement d'avis d'inscrire Bimzelx[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques.

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

Motifs de la position unanime

- Après une période de 16 semaines de traitement, le bimekizumab est plus efficace que le placebo, l'adalimumab, l'ustekinumab et le sécukinumab pour réduire la symptomatologie du psoriasis en plaques, notamment pour faire disparaître complètement ou presque les lésions cutanées. L'efficacité du bimekizumab se maintient jusqu'à 2 ans de traitement.
- Des données exploratoires montrent que dans les études comparant le bimekizumab au placebo, aucune efficacité ou innocuité différentielle n'est observée selon l'âge et les antécédents de traitements des patients.
- Une méta-analyse en réseau indique que le bimekizumab est au moins aussi efficace que le brodalumab, l'ixékizumab et le risankizumab pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave.
- Le profil d'innocuité du bimekizumab est acceptable. Puisqu'il semble engendrer plus d'épisodes de candidoses buccales, les cliniciens détermineront l'inconfort et les répercussions de cet effet secondaire en clinique.
- En raison de la chronicité du psoriasis en plaques, ce médicament représente une option supplémentaire, notamment dans la population perdant la réponse à d'autres agents biologiques.

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

- Les membres sont d'avis que les coûts additionnels par patient de l'inscription du bimekizumab ne peuvent être justifiés par les bienfaits cliniques qu'il apporte par rapport au brodalumab, à l'ixékizumab ou au risankizumab, ce qui en fait une stratégie de traitement non efficiente. Une réduction de son prix est attendu. Aussi, ils notent que l'ixékizumab et le risankizumab avaient aussi été jugé non efficients (INESSS2018), (INESSS 2019).
- Son usage engendrerait des coûts importants sur le budget de la RAMQ.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du bimekizumab pour le traitement du psoriasis en plaques grave constitue une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation est encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Le fabricant propose d'assumer la différence de coût pour les patients pesant 120 kg et plus. Pour ceux-ci, la fréquence d'administration est aux 4 semaines. Cette différence représente, par patient, [redacted] $ (4 %) de plus pour la première année et [redacted] $ (8 %) de plus pour les années subséquentes.
- En février 2020, l'INESSS a transmis à la ministre une recommandation pour la modification des indications reconnues sur les listes des médicaments des agents biologiques indiqués pour le traitement du psoriasis en plaques (INESSS 2020). Il avait été recommandé de modifier l'indication de paiement afin d'élargir l'accès aux patients atteints de la forme modérée de psoriasis en plaques, selon certaines conditions. Advenant que cette modification du critère soit acceptée, l'indication de paiement de Bimzelx[MC] devrait également être modifiée. L'indication deviendrait alors la suivante :

  - pour le traitement des personnes atteintes d'une forme **modérée à grave** de psoriasis en plaques chronique :

    - en présence d'un score égal ou supérieur à ~~15~~**12** sur l'échelle de sévérité du psoriasis (PASI) **et d'une atteinte corporelle d'au moins 10 %**, ou de plaques importantes au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale;
      et
    - ~~en présence d'un score égal ou supérieur à 15 au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie (DLQI);~~
      ~~et~~
    - lorsqu'un traitement de photothérapie de 30 séances ou plus pendant 3 mois n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie, à moins que ce traitement soit contre-indiqué, ne soit pas toléré, ne soit pas accessible ou qu'un traitement de 12 séances ou plus pendant 1 mois n'ait pas procuré d'amélioration significative des lésions;
      et
    - lorsqu'un traitement avec 2 agents de rémission, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, ces 2 agents doivent être :
      - le méthotrexate à la dose de 15 mg ou plus par semaine;
        ou

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 cyclosporine à la dose de 3 mg/kg ou plus par jour;
  ou
- l'acitrétine à la dose de 25 mg ou plus par jour.

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

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

- une amélioration d'au moins 75 % du score PASI par rapport à la valeur de base;
  ou
- une amélioration d'au moins 50 % du score PASI et ~~une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI~~ **d'au moins 50 % de l'atteinte corporelle** par rapport aux valeurs de base;
  ou
- une amélioration significative des lésions au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale par rapport à l'évaluation prétraitement ~~et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI par rapport à la valeur de base~~.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.
(…)

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Blauvelt A, Iversen L, McBride S, et coll.** Bimekizumab versus secukinumab efficacy across subgroups of patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results from the multicentre, randomised, double-blinded phase 3b BE RADIANT trial. 30th European Academy of Dermatology and Venereology Congress 2021. P1406.
- **Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et coll.** Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):345-56.
- **Gordon KB, Foley P, Krueger JG, et coll.** Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10273):475-86.
- **Gordon K, Strobe RB, Lebwohl M, et coll.** Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. Lancet 2018;392(10148) : 650-61.
- **Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, et coll.** Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. Lancet. 2015 Aug 8;386(9993):541-51.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Agents biologiques – Psoriasis en plaques. Québec, Qc INESSS; 2020: Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2020/Agents_biologiques_2020_02.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Cimzia[MC]-Psoriasis en plaques. Québec. Qc :INESSS;2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2020/Cimzia_2020_08.pdf.

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

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Skyrizi[MC]-Psoriasis en plaques. Québec. Qc :INESSS;2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2019/Skyrizi_2019_05.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Taltz[MC]-Psoriasis en plaques. Québec. Qc :INESSS;2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2018/Taltz_2018_03.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Tremfya[MC]-Psoriasis en plaques. Québec. Qc :INESSS;2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2018/Tremfya_2018_02.pdf.
- **Lebwohl M, Strober B, Menter A, et coll.** Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. N Engl J Med 2015;373(14):1318-28.
- **Leonardi C, Sator PG, Morita A, et coll.** Bimekizumab efficacy and safety up to two years in patients with moderate to severe plaque psoriasis switching from ustekinumab: results from the interim BE BRIGHT open-label extension trial. 30th European Academy of Dermatology and Venereology Congress 2021.
- **Menter A, Strober BE, Kaplan D, et coll.** Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol 2019;80:1029-72.
- **Papp K, Gniadecki R, Beecker J, et coll.** Psoriasis prevalence and severity by expert elicitation. Dermatol Ther (Heidelb) 2021. doi: 10.1007/s13555-021-00518-8.
- **Papp KA, Reich K, Paul C, et coll.** A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol 2016;175(2):273-86.
- **Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et coll.** Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10273):487-98.
- **Reich K, Warren RB, Lebwohl M, et coll.** Bimekizumab versus secukinumab in plaque psoriasis. N Engl J Med. 2021;385(2):142-52.
- **Rendon A, Schäkel K.** Psoriasis pathogenesis and treatment. Int. J. Mol. Sci. 2019; 20(6), 1475.
- **Smith CH, Yiu ZZN, Burden AD, et coll.** British association of dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. Br J Dermatol 2020;183:628-37.
- **Strober B, Asahina A, Mrowietz U, et coll.** Bimekizumab response maintenance through two years of treatment in patients with moderate to severe plaque psoriasis who responded after 16 weeks: Interim results from the BE BRIGHT open-label extension trial. SKIN The Journal of Cutaneous Medicine.2021; 5(6), s52.
- **Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, et coll.** Bimekizumab versus adalimumab in plaque psoriasis. N Engl J Med. 2021;385(2):130-41.

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

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

ESSENTIAL CARE JR[MC]

Formule nutritive

Avis transmis au ministre en mai 2022

Marque de commerce : Essential Care Jr
Dénomination commune : Formule nutritive – monomérique avec fer (nourrissons ou enfants)
Fabricant : Ajinomoto
Forme : Poudre orale pédiatrique
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 Essential Care Jr[MC] sur la *Liste des médicaments* du régime général, si la condition suivante est respectée.

Conditions

- Médicament d'exception.

Indication reconnue

- pour les nourrissons ou les enfants ayant une allergie aux protéines intactes du lait, aux protéines de soya ou à de multiples protéines alimentaires, chez qui l'utilisation d'une formule à base d'hydrolysats de caséine n'a pas réussi à éliminer les symptômes.

  Dans ces cas, la durée de l'autorisation initiale maximale sera d'un an. Les résultats d'un test cutané à l'allergène ou d'une réexposition à une formule d'hydrolysats de caséine ou au lait doivent être fournis pour la poursuite de l'utilisation.

- pour les nourrissons ou les enfants souffrant de diarrhée persistante ou d'autres troubles gastro-intestinaux graves, chez qui l'utilisation d'une formule à base d'hydrolysats de caséine n'a pas réussi à éliminer les symptômes.

  Dans ces cas, la durée de l'autorisation initiale maximale sera d'un an. Les résultats d'une réexposition à une formule d'hydrolysats de caséine ou au lait doivent être fournis pour la poursuite de l'utilisation.

- pour les nourrissons ou les enfants ayant des troubles gastro-intestinaux majeurs, dont la cause confirmée est une allergie aux protéines bovines et dont l'état a nécessité une hospitalisation.

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

Dans ces cas, la durée de l'autorisation initiale maximale sera d'un an. Les résultats d'un test cutané à l'allergène ou d'une réexposition à une formule d'hydrolysats de caséine ou au lait doivent être fournis pour la poursuite de l'utilisation.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Essential Care Jr[MC] est une formule nutritive complète sous forme de poudre orale à reconstituer, hypoallergénique, à base d'acides aminés, enrichie de fer, de triglycérides à chaîne moyenne (TCM) et d'acide docosahexaénoïque (ADH). Cette formule est offerte en 4 saveurs (agrumes, vanille, sans saveur et chocolat blanc). Elle est conçue pour répondre aux besoins nutritionnels des enfants âgés d'un an ou plus ayant une allergie aux protéines intactes du lait, aux protéines de soya ou à de multiples protéines alimentaires, chez qui l'utilisation d'une formule à base d'hydrolysats de caséine n'a pas réussi à éliminer les symptômes. Actuellement, d'autres formules nutritives monomériques avec fer destinées aux enfants d'un an ou plus, prêtes à servir ou en poudre orale à reconstituer, sont inscrites à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* du régime général : Neocate[MC] Splash, Puramino A+[MC] Junior, Neocate[MC] Junior, et Neocate[MC] Junior avec fibres.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation d'Essential Care Jr[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du citrate de calcium en comprimés et en solution orale a déjà été reconnue par l'INESSS pour le traitement des enfants ayant une allergie aux protéines intactes du lait, aux protéines de soya ou à de multiples protéines alimentaires, et ceux souffrant de diarrhée persistante ou d'autres troubles gastro-intestinaux graves, chez qui l'utilisation d'une formule à base d'hydrolysats de caséine n'a pas réussi à éliminer les symptômes. La valeur thérapeutique a également été reconnue pour le traitement des enfants ayant des troubles gastro-intestinaux majeurs, dont la cause confirmée est une allergie aux protéines bovines et dont l'état a nécessité une hospitalisation.

Selon les apports nutritionnels de référence recommandés par Santé Canada pour les enfants âgés d'un an ou plus (Santé Canada 2010), les apports nutritionnels et énergétique que procurent Essential Care Jr[MC], toutes saveurs confondues, sont conformes. À l'exception de la teneur en protéines par 100 ml, la composition de cette formule nutritive, sa teneur en macronutriments et en micronutriments, de même que son apport énergétique sont semblables à celles des comparateurs. En effet, la proportion des calories sous forme de protéines est de 16 % pour Essential Care Jr[MC] contre 12 à 13 % pour les comparateurs. Cela pourrait aider à augmenter les apports protéiques chez certains patients.

La composition nutritionnelle détaillée d'Essential Care Jr[MC] et de ses comparateurs se trouve à l'annexe complémentaire. Le tableau suivant présente la teneur en principaux nutriments d'Essential Care Jr[MC] et de ses comparateurs.

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

Tableau comparatif des formules nutritives monomériques avec fer par 100 kcal[a]

Macronutriments	**Essential Care Jr[MC,b]**	**Neocate[MC] Junior[b]**	**Neocate[MC] Junior fibres[b,c]**	**Puramino A+[MC] Junior[b]**	**Neocate[MC] Splash[d]**
Kcal par ml	1	1	1	1	1
Source de protéines	Acides aminés libres	Acides aminés libres	Acides aminés libres	Acides aminés libres	Acides aminés libres
Protéines (g)	4,1	3,1	3,1	2,8	3,0
Lipides (g)	5,2	5,0	4,9	4,5	5,1
TCM (% Kcal)	35	35	35	33	35
Glucides (g)	9,5	10,7	10,9	12	10,5
Fibres (g)	0	0	0,4	0	0

g : Grammes, ml : Millilitre, kcal : Kilocalorie, TCM : Triglycérides à chaînes moyenne

a Soumis par le fabricant

b Formules monomériques avec fer, à reconstituer, en poudre

c Valeurs pour les formules non aromatisées, vanille et fraise

d Formule monomérique avec fer, prête à servir

Besoin de santé

Actuellement, d'autres formules nutritives monomériques comprenant du fer sont inscrites sur la *Liste des médicaments*. Essential Care Jr[MC] ne comble donc pas un besoin de santé particulier.

En conclusion, compte tenu de ce qui précède, l'INESSS est d'avis que la formule nutritive Essential Care Jr[MC] satisfait au critère de la valeur thérapeutique. Elle représente une option supplémentaire aux formules nutritives déjà inscrites sur la liste.

JUSTESSE DU PRIX

Le tableau suivant présente le prix vente garanti d'Essential Care Jr[MC] et de ses comparateurs pour le traitement des enfants âgés d'un an ou plus ayant une allergie aux protéines du lait ou à de multiples protéines alimentaires, chez qui l'utilisation d'une formule à base d'hydrolysats de caséine n'a pas réussi à éliminer les symptômes.

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

Coût d'acquisition d'Essential Care Jr[MC] et de ses principaux comparateurs

Médicament	Format/teneur	Prix unitaire[a]	Coût par 500 kcal
Formule nutritive monomérique avec fer, Pd. orale Essential Care Jr[MC]	400 g	[redacted] $	[redacted] $
COMPARATEURS			
Formule nutritive monomérique avec fer, Pd. orale Puramino A+[MC] Junior	400 g	47,22 $	12,05 $
Formule nutritive monomérique avec fer, Pd. orale Neocate[MC] Junior	400 g	47,80 $	12,48 $
Formule nutritive monomérique avec fer, Pd. orale Neocate[MC] Junior fibres	400 g	46,00 $	12,18 $

a Ces prix proviennent du prix de vente garanti soumis par le fabricant et de ceux de la *Liste des médicaments*.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour but de comparer Essential Care Jr[MC] à Puramino A+[MC] Junior, à Neocate[MC] Junior et à Neocate[MC] Splash dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires pour le traitement des enfants âgés d'un an ou plus ayant une allergie aux protéines du lait ou à de multiples protéines alimentaires, chez qui l'utilisation d'une formule à base d'hydrolysats de caséine n'a pas réussi à éliminer les symptômes. Il estime que son coût par 500 kcal (12,48 $) est inférieur au coût moyen de ses comparateurs (12,84 $).

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, puisque rien ne porte à croire que les différentes formules nutritives monomériques avec fer puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Une modification a toutefois été apportée concernant les comparateurs, afin d'exclure Neocate Splash[MC] et d'ajouter Neocate Junior[MC] avec fibres pour ne retenir que les formats en poudre de 400 g. Ainsi, le prix par 500 kcal de la formule nutritive Essential Care Jr[MC] (12,48 $) est supérieur au coût moyen pondéré de ses comparateurs (12,27 $), estimé selon les données de facturation de la RAMQ s'échelonnant de janvier à décembre 2021.

L'INESSS a offert à la société Ajinomoto Cambrooke, fabricant d'Essential Care Jr[MC], la possibilité de réduire son prix afin que ses produits puissent présenter un même coût par 500 kilocalories que le coût moyen pondéré de ses comparateurs (Puramino A+[MC] Junior, Neocate[MC] Junior, et Neocate[MC] Junior avec fibres). Ce dernier s'est prévalu de cette opportunité. De fait, le coût par 500 kilocalories d'Essential Care Jr[MC] est identique au coût moyen pondéré de ses comparateurs (12,27 $ / 500 kcal). Cette formulation est considérée comme étant tout aussi efficiente. L'analyse d'impact budgétaire tient compte de ce nouveau prix de vente garanti.

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

Analyse d'impact budgétaire

Bien que le prix par 500 kcal de Essential Care Jr^MC est similaire à celui des autres formules nutritives monomérique avec fer, son prix par format de 400 g se situe dans l'intervalle de prix de ses comparateurs. Ainsi, un impact budgétaire net marginal est attendu sur le budget de la RAMQ à la suite de son inscription sur la *Liste des médicaments* pour l'indication reconnue faisant l'objet de cet avis.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'inscrire Essential Care Jr^MC sur la *Liste des médicaments* du régime général. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique des formules monomériques avec fer a déjà été reconnue par l'INESSS.
- La composition en nutriments et la teneur calorique d'Essential Care Jr^MC sont semblables à celles de Puramino A+^MC Junior, de Neocate^MC Junior et de Neocate^MC Junior avec fibres.
- Essential Care Jr^MC, toutes saveurs confondues, répond aux besoins nutritionnels des enfants âgés d'un an ou plus ayant, notamment, une allergie aux protéines du lait ou à de multiples protéines alimentaires, chez qui l'utilisation d'une formule à base d'hydrolysats de caséine n'a pas réussi à éliminer les symptômes. Elle constitue une option supplémentaire pour la prise en charge de ces patients.
- Le prix par 500 kcal de Essential Care Jr^MC est similaire à celui des autres formules nutritives monomériques avec fer actuellement inscrites sur la *Liste des médicaments* (Neocate^MC Junior, Neocate^MC Junior avec fibres et Puramino A+^MC Junior). De ce fait, elle est considérée comme efficiente et un impact budgétaire marginal est attendu à la suite de son inscription sur la *Liste des médicaments*.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Santé Canada**. Apports nutritionnels de référence. Révisé en novembre 2010. 13 p. Disponible à : https://www.canada.ca/content/dam/hcsc/migration/hc-sc/fn-an/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/nutrition/dri_tables-fra.pdf

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

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

ANNEXE

Tableau comparatif des formules nutritives monomériques avec fer[a]

Nutriments (unités)	Essential Care Jr[MC,b]	Neocate[MC] Jr[b]	Neocate[MC] Jr + fibres[b,c]	Puramino A+[MC] Jr[b]	Neocate[MC] Splash[d]
Énergie (Kcal)	100	100	100	100	100
Protéines (g)	4,10	3,1	3,1	2,8	3,0
Glucides (g)	9,50	10,7	10,9	12	10,5
Fibres alimentaires (g)	0	0	0,4	0	0
Lipides (g)	5,20	5,0	4,9	4,5	5,1
Saturés (g)	nd	nd	nd	1,8	nd
Trans, g	nd	nd	nd	nd	nd
Mono-insaturés, g	nd	nd	nd	nd	nd
Polyinsaturés (g)	nd	nd	nd	nd	nd
Acide linoléique (mg)	814	820	790	600	820
Acide alpha-linolénique (mg)	nd	nd	nd	60	nd
Acide arachidonique (ARA) (mg)	nd	nd	nd	nd	nd
Acide docosahexaénoïque (DHA) (mg)	14	nd	nd	nd	nd
Vitamine A (UI)	200	200	202	200	200
Vitamine D (UI)	80	79	81	56	79
Vitamine E (UI)	3,2	2,1	2,1	1,8	2,1
Vitamine K (mg)	0,005	0,004	0,004	0,004	0,004
Vitamine C (mg)	10,0	9,3	9,4	10	9,3
Thiamine (mg)	0,20	0,10	0,10	0,08	0,10
Riboflavine (mg)	0,4	0,2	0,2	0,1	0,2
Niacine (mg)	2,32	0,90	0,91	1	0,9
Acide pantothénique (mg)	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Vitamine B6 (mg)	0,15	0,10	0,10	0,10	0,10
Biotine (mg)	0,004	0,003	0,003	0,002	0,003
Acide folique (mg)	0,0122	0,0299	0,0303	0,015	0,0299
Vitamine B12 (mcg)	0,2	0,4	0,4	0,3	0,4
Choline (mg)	30	30	30	22	30
Inositol (mg)	20	22	22	17	22
Sodium (mg)	90	50	51	40	50
Potassium (mg)	103	136	138	100	136
Chlorure (mg)	65,8	76,1	77,1	61,0	76,1
Calcium (mg)	124	118	120	100	118
Phosphore (mg)	80,2	79,8	80,9	60,0	79,8

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

Nutriments (unités)	Essential Care Jr[MC,b]	Neocate[MC] Jr[b]	Neocate[MC] Jr + fibres[b,c]	Puramino A+[MC] Jr[b]	Neocate[MC] Splash[d]
Magnésium (mg)	17	16	16,2	16	16
Fer (mg)	1,3	1,5	1,6	1,0	1,5
Zinc (mg)	0,80	0,98	1,0	0,9	0,98
Manganèse (mg)	0,13	0,13	0,13	0,06	0,13
Cuivre (mg)	0,10	0,11	0,11	0,11	0,11
Iode (mg)	0,015	0,018	0,018	0,015	0,018
Sélénium (mg)	0,003	0,004	0,004	0,003	0,004
Molybdène (mg)	0,0035	0,0045	0,0047	0,0045	0,0045
Chrome (mg)	0,0030	0,0038	0,0038	0,0030	0,0038
Taurine (mg)	nd	nd	nd	6	nd
L-Carnitine (mg)	nd	nd	nd	2	nd

g : Gramme; Kcal : Kilocalorie; mcg : Microgramme; mg : Milligramme; nd : Non disponible; UI : Unité internationale.

a Soumis par le fabricant

b Formules monomériques avec fer, à reconstituer, en poudre

c Valeurs pour les formules non aromatisé, vanille et fraise

d Formule monomérique avec fer, prête à servir

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

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

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Avis transmis au ministre en mai 2022

Marque de commerce : Hadlima et Hadlima PushTouch
Dénomination commune : Adalimumab
Fabricant : Organon
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue ou stylo)
Teneur : 50 mg/ml (0,8 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Hadlima[MC] et à Hadlima[MC] PushTouch[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp), si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception

Indication reconnue

- pour le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile (arthrite rhumatoïde juvénile et arthrite chronique juvénile) modérée ou grave, de forme polyarticulaire.

  Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

  - la personne doit avoir, avant le début du traitement, 5 articulations ou plus avec synovite active et l'un des 2 éléments suivants :
    - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
    - une augmentation de la vitesse de sédimentation;

    et
  - la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec le méthotrexate à la dose de 15 mg/m^2 ou plus (dose maximale de 20 mg) par semaine pendant au moins 3 mois, à moins d'intolérances ou de contre-indications.

  La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 5 mois.

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

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

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 6 éléments suivants, soit :
  - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
  - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
  - une diminution de 0,13 du score au questionnaire pédiatrique d'évaluation de l'état de santé (CHAQ) ou un retour à l'école;
  - une amélioration d'au moins 20 % de l'évaluation globale du médecin (échelle visuelle analogue);
  - une amélioration d'au moins 20 % de l'évaluation globale de la personne ou du parent (échelle visuelle analogue);
  - une diminution de 20 % ou plus du nombre d'articulations avec limitation de mouvement touchées.

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

Les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 20 mg toutes les 2 semaines, pour les enfants dont le poids est supérieur à 10 kg, mais inférieur à 30 kg, et de 40 mg toutes les 2 semaines chez ceux de 30 kg ou plus.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Hadlima^MC et Hadlima^MC PushTouch^MC sont des médicaments biosimilaires de l'adalimumab, dont le produit de référence est Humira^MC. L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie de façon compétitive au facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα), ce qui prévient la réponse inflammatoire. Hadlima^MC et Hadlima^MC PushTouch^MC sont notamment approuvés par Santé Canada pour le traitement de l'AJIp. Plusieurs biosimilaires de l'adalimumab sont actuellement inscrits à la section des médicaments d'exception pour cette même indication. Mentionnons que pour le traitement de l'AJIp, d'autres agents biologiques sont aussi inscrits sur les listes, tels l'abatacept (Orencia^MC), l'étanercept (Brenzys^MC, Enbrel^MC et Erelzi^MC), l'infliximab (Remicade^MC) et le tocilizumab (Actemra^MC). Il s'agit de la première évaluation d'Hadlima^MC et d'Hadlima^MC PushTouch^MC par l'INESSS pour cette indication.

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 8 mai 2018. Il vient confirmer qu'Hadlima^MC, Hadlima^MC PushTouch^MC et Humira^MC sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. La valeur thérapeutique d'Hadlima^MC et d'Hadlima^MC PushTouch^MC est donc reconnue.

Mentionnons que la valeur thérapeutique d'Humira^MC pour le traitement de l'AJIp a déjà été reconnue chez les enfants de 4 à 17 ans (INESSS 2013), puis chez ceux de 2 à 4 ans (INESSS 2016). Humira^MC n'est toutefois pas inscrit pour le traitement de l'AJIp, le ministre ayant sursis à sa décision. Une revue des données récentes disponibles sur l'adalimumab pour le traitement de l'AJIp a été effectuée lors 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).

évaluations récentes d'Amgevita[MC] et de Hulio[MC] et ces données appuient la valeur thérapeutique de l'adalimumab reconnue par le passé.

De plus, un dosage simplifié d'adalimumab en fonction du poids est maintenant recommandé pour l'AJIp, soit 20 mg toutes les 2 semaines, pour les enfants d'un poids corporel entre 10 et 30 kg, et de 40 mg toutes les 2 semaines pour les enfants de 30 kg ou plus. Ce changement de dosage, autrefois ajusté à la surface corporelle, est basé sur les résultats d'une phase d'extension de l'étude DE038 du produit de référence (AbbVie 2021).

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

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie ou d'un stylo auto-injecteur d'Hadlima[MC] contenant 40 mg d'adalimumab est de 471,27 $. Ce prix est identique à celui des autres biosimilaires d'adalimumab inscrits sur les listes des médicaments (Amgevita[MC], Hulio[MC] et Hyrimoz[MC]).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée qui a pour but de comparer le coût de traitement annuel par patient avec la seringue préremplie ou le stylo auto-injecteur d'Hadlima[MC] à celui des biosimilaires d'adalimumab actuellement inscrits sur les listes (Amgevita[MC], Hulio[MC] et Hyrimoz[MC]). Le fabricant estime un coût équivalent par rapport aux autres biosimilaires d'adalimumab. L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée et adhère à ces conclusions.

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

L'INESSS a effectué une recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité lors du transfert des patients du produit de référence (Humira[MC]) vers Hadlima[MC]. Aucune donnée portant sur l'effet de ce transfert n'a été répertoriée en AJIp à proprement dit. Néanmoins, les résultats d'une étude de phase III (Weinblatt 2018), réalisée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à grave, montrent qu'il n'y a aucune différence cliniquement significative en matière d'efficacité, d'innocuité et d'immunogénicité chez les patients qui ont changé d'Humira[MC] à Hadlima[MC], comparativement à ceux qui ont reçu Humira[MC].

Puisque le dispositif du stylo auto-injecteur d'Hadlima[MC] PushTouch[MC] diffère de celui d'Humira[MC] (SureClick[MC]), il est nécessaire qu'un professionnel de la santé forme le patient lors de son transfert vers Hadlima[MC] pour favoriser un usage optimal de ce stylo.

Il convient de mentionner que les avis d'experts provenant d'une consultation antérieure indiquent que le recours à un nombre restreint de biosimilaires devrait être privilégié afin de minimiser les risques d'erreurs et de faciliter la gestion des stocks. Toutefois, les caractéristiques particulières (présence ou non de citrate ou d'acide citrique, formats disponibles, présence ou non de latex) des biosimilaires d'adalimumab ainsi que la volonté de minimiser le nombre de transferts entre ces formulations pourraient amener certains établissements à recourir à plus d'une formulation.

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

Le prix de la seringue préremplie ou d'un stylo auto-injecteur d'Hadlima[MC] étant identique à celui des autres biosimilaires d'adalimumab, à teneur équivalente, aucun impact sur le budget de la RAMQ n'est attendu à la suite de l'ajout de l'indication sur les listes des médicaments pour le traitement de l'AJIp.

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 Hadlima[MC], Hadlima[MC] PushTouch[MC] et Humira[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- À teneur équivalente, le coût d'acquisition d'une seringue préremplie ou d'un stylo auto-injecteur d'Hadlima[MC] est identique à celui des autres formulations d'adalimumab (Amgevita[MC] et Hulio[MC] et Hyrimoz[MC]). De fait, il est jugé efficient. Par ailleurs, son inscription n'apporterait aucun impact net sur le budget de la RAMQ.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Corporation AbbVie –** Monographie Humira (2021). Disponible à : https://www.abbvie.ca/content/dam/abbvie-dotcom/ca/fr/documents/products/HUMIRA_PM_FR.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Amgevita[MC] – Indications diverses. Québec, Qc INESSS; 2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2021/Amgevita_2021_01.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Hulio[MC] – Indications diverses. Québec, Qc INESSS; 2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2021/Hulio_2021_01.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Humira[MC] – Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire. Québec, Qc INESSS; 2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2013/Humira_AIJ_2013_10_CAV.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Humira[MC]– Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire. Québec, Qc INESSS; 2016. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2016/Humira_JIA_2016_06.pdf
- **Weinblatt ME, Baranauskaite A, Dokoupilova E, et coll.** Switching from reference adalimumab to SB5 (Adalimumab Biosimilar) in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2018;70(6):832–40.

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

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

ANNEXE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KETOVIE[MC] 4:1 NON AROMATISÉ

Épilepsie réfractaire

Avis transmis au ministre en mai 2022

Marque de commerce : KetoVie 4:1 non aromatisé
Dénomination commune : Formule nutritive – cétogène
Fabricant : Ajinomoto
Forme : Liquide
Teneur : 250 ml

Inscription–Avec conditions

RECOMMANDATION

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

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement des enfants de moins de 18 ans atteints d'épilepsie réfractaire malgré l'essai sur une période adéquate d'au moins deux médicaments anticonvulsivants appropriés et bien tolérés, utilisés soit en monothérapie ou en combinaison.

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

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

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

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

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

KetoVie[MC] non aromatisé est une formulation pour régime cétogène conçue pour les besoins nutritionnels de patients requérant une diète riche en lipides, faible en glucides et contenant un niveau adéquat de protéines. La préparation est composée d'un ratio 4:1, c'est-à-dire 4 parts de lipides pour 1 part combinée de glucides et de protéines. Les protéines de KetoVie[MC] non aromatisé sont constituées de 100 % de protéines de lactosérum partiellement hydrolysées afin d'en faciliter la digestion. KetoVie[MC] non aromatisé est indiqué dans la prise en charge diététique des personnes âgées d'un an ou plus et atteintes d'épilepsie réfractaire. Cette formule nutritive peut être utilisée par voie orale ou par sonde gastrique comme substitut de repas ou pour combler les besoins nutritifs des personnes suivant une diète cétogène à base d'aliments solides. Actuellement, les formules nutritives cétogènes 4:1 KetoVie[MC] chocolat, KetoVie[MC] vanille et KetoCal[MC] toutes saveurs, KetoCal[MC] poudre orale (KetoCal[MC]), qui contiennent toutes des protéines intactes, figurent à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* pour le traitement des enfants de moins de 18 ans atteints d'épilepsie réfractaire.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de KetoVie[MC] non aromatisé par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

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

Il ressort de cette évaluation les principaux constats suivants :

- Hormis quelques différences minimes de composition, les formules nutritives KetoVie[MC] non aromatisé, KetoCal[MC] et KetoVie[MC] ont des apports nutritionnels et énergétiques en adéquation avec les exigences de la diète cétogène 4:1.
- Contrairement à KetoCal[MC], qui est un mélange de protéines intactes de caséine (80 %) et de lactosérum (20 %), les formules KetoVie[MC] non aromatisé et KetoVie[MC] contiennent toutes deux 100 % de protéines de lactosérum, lesquelles sont toutefois partiellement hydrolysées dans la préparation de KetoVie[MC] non aromatisé, alors qu'elles demeurent intactes dans KetoVie[MC].
- Le profil lipidique de KetoVie[MC] non aromatisé est comparable à celui de KetoVie[MC], avec notamment 25 % d'apport caloriques sous forme de triglycérides à chaîne moyenne (TCM). Les TCM sont absents de la préparation de KetoCal[MC].

Le tableau suivant présente la teneur en principaux nutriments de KetoVie[MC] non aromatisé et de ses comparateurs.

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

Tableau comparatif des formules nutritives cétogènes 4:1 liquides par 100 kcal

Nutriments	KetoVie[MC] non aromatisé	KetoVie[MC] vanille	KetoCal[MC]
Kcal par ml	1,50	1,44	1,50
Source de protéines	lactosérum partiellement hydrolysé à 100 %	lactosérum	caséine et lactosérum
Protéines (g) par 100 kcal	2,3	2,4	2,1
Lipides (g) par 100 kcal	9,7	9,98	9,9
TCM (%) par 100 kcal	25	25	0
Glucides (g) par 100 kcal	1,4	1,3	1,2
Glucides net (g) par 100 kcal	0,11	0,11	0,40
Fibres (g) par 100 kcal	1,330	1,320	0,7570

g : Grammes; kcal : Kilocalorie; ml : Millilitre; TCM : Triglycérides à chaîne moyenne.

Besoin de santé

Vu la présence dans la *Liste des médicaments* d'autres formules nutritives cétogènes semblables à KetoVie[MC] non aromatisé, ce produit ne comble pas un besoin de santé particulier.

En conclusion, compte tenu de ce qui précède, l'INESSS est d'avis que la formule cétogène KetoVie[MC] non aromatisé satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'épilepsie réfractaire chez les enfants. Elle constitue une option supplémentaire de préparation pour régime cétogène.

JUSTESSE DU PRIX

Le tableau ci-dessous fait état du prix de vente garanti d'une bouteille de KetoVie[MC] non aromatisé et de ses comparateurs pour le traitement d'enfants atteints d'épilepsie réfractaire à au moins 2 traitements anticonvulsivants et nécessitant des formules nutritives cétogènes comme source nutritionnelle.

Coût d'acquisition de KetoVie[MC] 4:1 non aromatisé et de ses principaux comparateurs

Médicament	Format	Prix unitaire[a]
Formule nutritive cétogène, Liq. KetoVie[MC] 4:1 non aromatisé	250 ml	5,66 $ (0,0151 $/kcal)
COMPARATEURS		
Formule nutritive cétogène, Liq. KetoVie[MC] 4:1 vanille	250 ml	5,43 $ (0,0151 $/kcal)
Formule nutritive cétogène, Liq. KetoVie[MC] 4:1 chocolat	250 ml	5,88 $ (0,0151 $/kcal)
Formule nutritive cétogène, Liq. KetoCal[MC] 4:1 (toutes saveurs)	237 ml	5,37 $ (0,0151 $/kcal)

a Ces prix proviennent du prix de vente garanti soumis par le fabricant et de ceux de la *Liste des médicaments*.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour but de comparer KetoVie[MC] non aromatisé aux formules nutritives cétogènes KetoVie[MC] vanille, KetoVie[MC] chocolat et KetoCal[MC] inscrites sur la *Liste des médicaments* dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires pour le traitement d'enfants atteints d'épilepsie réfractaire à au moins 2 traitements

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

anticonvulsivants et nécessitant des formules nutritives cétogènes comme source nutritionnelle. Il estime que son coût par kcal (0,0151 $) est équivalent à celui de ses comparateurs.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, et il adhère à ses conclusions, puisque rien ne porte à croire que les différentes formules nutritives cétogènes 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

Analyse d'impact budgétaire

Bien que le prix par kcal de KetoVie^MC non aromatisé soit identique à celui des autres formules nutritives cétogènes, son prix par format se situe dans l'intervalle de ses comparateurs. Ainsi, un impact budgétaire net marginal est attendu sur le budget de la RAMQ à la suite de son inscription sur la *Liste des médicaments* pour l'indication reconnue faisant l'objet de cet avis.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

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

- La valeur thérapeutique de KetoVie^MC a déjà été reconnue lors d'une évaluation antérieure.
- Les formules nutritives KetoVie^MC non aromatisé, KetoCal^MC et KetoVie^MC ont des apports nutritionnels et énergétiques similaires et en adéquation avec les exigences de la diète cétogène 4:1.
- KetoVie^MC non aromatisé ne comble pas un besoin de santé. La formule constitue une option supplémentaire pour la prise en charge de l'épilepsie réfractaire.
- Le prix par kcal de KetoVie^MC non aromatisé se détaille au même prix par kcal que les autres formules nutritives cétogènes actuellement inscrites sur la *Liste des médicaments* (KetoVie^MC vanille, KetoVie^MC chocolat et KetoCal^MC). De ce fait, elle est considérée comme efficiente et un impact budgétaire marginal est attendu à la suite de son inscription sur la *Liste des médicaments*.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ajinomoto.** KetoVie^MC 4:1 non aromatisé. Fiche nutritive du produit. Février 2021.
- **Nutricia.** KetoCal^MC 4:1. En ligne. Page consultée le 02 mars 2022] : https://www.nutricia.fr/produits/nutricia-ketocal41/

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

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

KIRSTY[MC]

Diabète

Avis transmis au ministre en mai 2022

Marque de commerce : Kirsty
Dénomination commune : Insuline asparte
Fabricant : BGP Pharma
Forme : Solution injectable sous-cutanée (fiole et stylo)
Teneurs : 100 U/ml (fiole de 10 ml et stylo de 3 ml)

Inscription

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire la fiole et le stylo auto-injecteur de Kirsty[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Kirsty[MC] est un médicament biosimilaire de l'insuline asparte, dont les produits de référence sont NovoRapid[MC] et NovoRapid[MC] FlexTouch[MC]. L'insuline asparte est un analogue de l'insuline humaine à action rapide. Kirsty[MC] est approuvé par Santé Canada pour le traitement des patients atteints de diabète sucré qui ont besoin d'insuline pour maîtriser l'hyperglycémie et doit normalement être utilisé dans le cadre d'un traitement comprenant une insuline à action intermédiaire ou prolongée. Kirsty[MC] se présente en fiole multidose de 10 ml et en stylo auto-injecteur de 3 ml. L'insuline asparte, à la concentration de 100 U/ml, est actuellement inscrite sur les listes des médicaments en fiole de 10 ml (NovoRapid[MC]), en cartouche de 3 ml (Trurapi[MC]) et en stylo auto-injecteur de 3 ml (Trurapi SoloSTAR[MC]). Il s'agit de la première évaluation de Kirsty[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique de l'insuline asparte à une concentration de 100 U/ml. Conformément au processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 12 octobre 2021. Il vient confirmer que Kirsty[MC] et NovoRapid[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. La valeur thérapeutique de Kirsty[MC] est donc reconnue.

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

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti de Kirsty[MC] pour une fiole multidose de 10 ml ou d'une boîte de 5 stylos préremplis de 3 ml, tous 2 à une concentration de 100 U/ml, est respectivement de 22,64 $ et de 42,71 $. Sous ces formats d'acquisition, le prix par unité de Kirsty[MC] est inférieur à celui d'une fiole multidose de NovoRapid[MC] ainsi que des stylos préremplis de Trurapi[MC] (de type SoloSTAR[MC]). Cela correspond à une diminution de 11 % pour la fiole multidose et de 5 % pour les stylos préremplis.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant est une analyse de minimisation des coûts non publiée ayant pour objectif de comparer Kirsty[MC] à NovoRapid[MC] pour le traitement du diabète. Cette analyse s'appuie sur l'hypothèse selon laquelle l'efficacité et l'innocuité seraient comparables entre ces insulines. Le fabricant considère une dose quotidienne de [redacted] unité/kg et un poids moyen par patient de 76 kg. Il estime des économies annuelles par patient variant entre [redacted] et [redacted] $, selon l'utilisation d'une fiole multidose ou d'un stylo prérempli.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, car il adhère à une efficacité et une innocuité non différentielles entre ces insulines. Une modification a toutefois été apportée concernant les comparateurs. En effet, les stylos préremplis Trurapi[MC] (de type SoloSTAR[MC]) ont été inclus et les stylos préremplis NovoRapid[MC] (de type Flextouch[MC]) n'ont pas été considérés, car ils ne sont plus inscrits sur la *Liste des médicaments* conformément à l'infolettre 260 (RAMQ 2022). Toutefois, les constats demeurent les mêmes, soit que le coût de traitement de Kirsty[MC] est légèrement inférieur à celui des fioles multidoses de NovoRapid[MC] et des stylos préremplis de Trurapi[MC] (de type SoloSTAR[MC]).

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

L'INESSS a effectué une recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité chez des patients pour qui Kirsty[MC] remplace le produit de référence (*switch*). Les résultats d'une étude de phase I (MYL-1601D-1001), réalisée en chassé-croisé chez des patients atteints de diabète de type 1, montrent des profils pharmacocinétique et pharmacodynamique similaires entre Kirsty[MC] et NovoRapid[MC] (Hövelmann 2021). De plus, les résultats de l'étude de phase III (MYL-1601D-3001), menée sur des patients diabétiques de type 1, indiquent que la réponse clinique ainsi que les profils d'innocuité et d'immunogénicité des patients ayant reçu Kirsty[MC] et Novolog[MC] (dont le produit de référence canadien est NovoRapid[MC]) sont semblables.

Le changement de marque de commerce nécessitera un enseignement puisque les dispositifs d'injection de NovoRapid[MC] et de Kirsty[MC] diffèrent. Un tel enseignement est fourni au patient ou à sa famille afin de favoriser la maîtrise des fonctionnalités du nouveau dispositif. Cet enseignement est réalisé par un membre d'une équipe multidisciplinaire qui effectue le suivi du patient en clinique ou par le pharmacien communautaire.

Selon la monographie de produit, Kirsty[MC] « peut être utilisé pour la perfusion sous-cutanée continue d'insuline à l'aide de systèmes de pompe approuvés au Canada pour la perfusion d'insuline ». L'INESSS suggère de vérifier la compatibilité de Kirsty[MC] avec le système de pompe utilisé par le patient.

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription de Kirsty[MC] sur les *Listes des médicaments* pour le traitement du diabète est soumise par le fabricant. Elle repose notamment sur des données de ventes de produits pharmaceutiques de Pharmastat d'IQVIA[MC], de 2019 à 2021. Le tableau ci-dessous présente les principales hypothèses retenues.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de stylos préremplis de 3 ml (100 U/ml) d'insuline asparte (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	445 385, 481 428 et 517 471
Nombre de fioles multidoses de 10 ml (100 U/ml) d'insuline asparte (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	11 858, 12 124 et 12 390
Nombre de cartouches de 3 ml (100 U/ml) d'insuline asparte (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	s. o.
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de Kirsty[MC](sur 3 ans)	[redacted] %	26, 51 et 51 %
Principale provenance de ces parts de marché		
NovoRapid[MC]	100 %	50 % (2 %)
Trurapi[MC]	0 %	50 % (98 %)
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Dose moyenne journalière	[redacted] U/kg	s. o.
Poids corporel moyen par patient	76 kg	s. o.
Coût de Kirsty[MC]	Par ml	Par unité[a]
Fioles multidoses	[redacted] $	30,67 $
Stylos préremplis	[redacted] $	11,81 $
Coût de NovoRapid[MC]		
Fioles multidoses	[redacted] $	33,53 $
Cartouches	[redacted] $	s. o.
Stylos préremplis	[redacted] $	11,81 $
Coût de Trurapi[MC]		
Stylos préremplis	s. o.	10,64 $

RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; s. o. : Sans objet.

a Une unité est définie comme une cartouche de 3 ml, un stylo prérempli de 3 ml ou une fiole de 10 ml, à la concentration de 100 U/ml.

b Le nombre d'unités est estimé à partir d'une projection des données de ventes de produits pharmaceutiques Pharmastat d'IQVIA[MC], de 2019 à 2021.

c Le nombre d'unités est estimé à partir d'une projection des données de facturation de la RAMQ, de 2017 à 2021.

Selon le fabricant, le remboursement de [redacted] d'unités engendrerait des économies de [redacted] $ sur 3 ans sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate puisqu'elle permet de déterminer la population admissible à Kirsty[MC] en pharmacie communautaire. 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).

l'Institut a apporté des modifications sur un ensemble de valeurs. Celles ayant le plus d'effet sur les résultats sont présentées ci-dessous :

- Approche du fabricant : le fabricant se base sur les données de Pharmastat d'IQVIA[MC] afin d'estimer la population admissible au traitement en pharmacie communautaire. Toutefois, de récentes statistiques de facturation de la RAMQ sont disponibles, ce qui permet d'estimer le nombre d'unités, puis d'appliquer leurs coûts respectifs dans le but d'estimer l'impact budgétaire plus précisément. Cette modification a pour effet de diminuer les économies.
- Comparateurs et parts de marché : le fabricant considère tous les formats de NovoRapid[MC] comme comparateurs pertinents dans son scénario de base. Comme Trurapi[MC] est également inscrit sur les *Listes des médicaments*, une modification a donc été apportée afin d'inclure les stylos préremplis de Trurapi[MC]. De plus, en raison de la mise en application de la mesure de transition aux médicaments biosimilaires pour les patients utilisant des médicaments biologiques de référence, publiée dans l'infolettre de la RAMQ 2022, le scénario 1 suppose que le marché serait dorénavant réparti équitablement entre Trurapi[MC] et Kirsty[MC] en provenance de Novorapid[MC] pour les stylos préremplis et que Kirsty[MC] obtiendrait la totalité du marché des fioles multidoses. Le scénario 2 tient compte de l'incertitude entourant le moment d'inscription de Kirsty[MC] et suppose que la totalité du marché des stylos préremplis serait détenue par Trurapi[MC]. D'ailleurs, il est présumé que l'inscription de Kirsty[MC] n'aurait pas d'incidence sur les cartouches d'insuline asparte. Ces modifications ont pour effet de diminuer les économies.

Impacts budgétaires de l'inscription de Kirsty[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ– scénario 1[a,b]	1 085 426 $	2 330 823 $	2 490 795 $	5 907 044 $
RAMQ– scénario 2[a,c]	1 496 481 $	2 820 752 $	3 012 251 $	7 329 484 $
Nombre de stylos préremplis	111 346	240 714	258 736	610 796[d]
Nombre de fioles multidoses	5 929	12 124	12 390	30 443[d]
IMPACT NET[e]				
RAMQ – scénario 1[b]	-329 142 $	-709 572 $	-760 860 $	-1 799 574 $
RAMQ – scénario 2[c]	-68 456 $	-146 008 $	-155 103 $	- 369 567 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une provenance des parts de marché de Novorapid[MC] et de Trurapi[MC].
c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une provenance des parts de marché des stylos préremplis de Trurapi[MC] uniquement.
d Ce nombre indique le nombre total de fioles multidoses ou de stylos préremplis sur 3 ans.
e Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies de 1,8 M$ ou de 369 568 $ pourraient être générées sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de Kirsty[MC]. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 610 796 stylos préremplis et 30 443 fioles multidoses seraient distribuées au cours de cette période.

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

CONCLUSION 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 Kirsty[MC] et NovoRapid[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- Kirsty[MC] est jugé efficient comparativement à la fiole multidose de NovoRapid[MC] et les stylos préremplis de Trurapi[MC] pour le traitement du diabète.
- Des économies totales d'environ 1,8 M$ ou de 369 568 $ pourraient être générées sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant son inscription.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **BGP Pharma ULC**. Monographie de produit Kirsty[MC]. Ontario; octobre 2021.
- **Hövelmann U, Raiter Y, Chullikana A, et coll**. Pharmacokinetic and pharmacodynamic bioequivalence of biosimilar MYL-1601D with US and European insulin aspart in healthy volunteers: A randomized, double-blind, crossover, euglycaemic glucose clamp study. Diabetes Obes Metab. 2021;23(12):2670-78.
- **Novo Nordisk Canada Inc**. NovoRapid. Product monograph. Date de révision 12 août 2021. [Consultée le 1er mars 2022]. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00062480.PDF
- **Régie de l'assurance médicaments du Québec.** Infolettre de la RAMQ – Fin de couverture d'assurance de Novorapid[MC] FlexTouch[MC] et Novorapid[MC] Penfill[MC]. 31 janvier 2022. [En ligne. Page consultée le 10 avril 2022]. Disponible à : https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2022/info260-21.pdf
- **Santé Canada.** Janvier 2022. Sommaire des motifs de décision – Kirsty-Santé Canada. [En ligne. Page consultée le 1er mars 2022]. Disponible à : https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-motif-decision-detailTwo.php?lang=fr&linkID=SBD00570

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

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

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires d'insuline asparte évalués par l'INESSS (avril 2022)

	Produit de référence	**Médicaments biosimilaires**			
Marque de commerce	**NovoRapid[MC]**	**Trurapi[MC]**		**Kirsty[MC]**	
Fabricant	N. Nordisk	SanofiAven		BGP Pharma	
Forme	Solution injectable sous-cutanée	Solution injectable sous-cutanée		Solution injectable sous-cutanée	
Teneur	100 U/ml	100 U/ml		100 U/ml	
Formats disponibles					
Présentation	Fiole	Cartouche	Stylo (SoloSTAR)	Fiole	Stylo
5 x 3 ml	s. o.	✓	✓	s. o.	✓
10 ml	✓	s. o.		✓	s. o
Stabilité[a]					
Avant l'ouverture	Entre 2 et 8°C (au réfrigérateur)	Entre 2 et 8°C (au réfrigérateur)		Entre 2 et 8°C (au réfrigérateur)	
En cours d'utilisation	Température inférieure à 30°C. Utilisation dans un délai de 4 semaines	Température inférieure à 30°C Utilisation dans un délai de 4 semaines		Température inférieure à 30°C ou au réfrigérateur (entre 2˚C et 8˚C) pendant 4 semaines	
Indication de paiement évaluée					
	Traitement du diabète	Traitement du diabète		Traitement du diabète	
Coût du format[b]					
Cartouches (5 x 3 ml)	50,79 $	45 $		s. o.	
Fioles multidoses (10 ml)	25,37 $	s. o.		22,64 $	
Stylos auto-injecteurs (5 x 3 ml)	50,79 $	45 $		42,71 $	

°C : degrés Celsius; s.o. : Sans objet.

a Stabilité selon la monographie des produits.

b Le coût du format provient des prix soumis par le fabricant et de la *Liste des médicaments.*

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

LIBTAYO[MC]

Carcinome basocellulaire localement avancé

Avis transmis au ministre en mai 2022

Marque de commerce : Libtayo
Dénomination commune : Cémiplimab
Fabricant : SanofiAven
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 50 mg/ml (7 ml)

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Libtayo[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du carcinome basocellulaire localement avancé (CBCla), car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont : la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le cémiplimab est un anticorps monoclonal humanisé à haute affinité, dirigé contre le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (PD-1). Les cellules tumorales peuvent échapper au système immunitaire par l'inhibition de l'activation des lymphocytes T. L'interaction entre le récepteur PD-1, exprimé sur les lymphocytes, et ses ligands (PD-L1 et 2), exprimés par les cellules tumorales, inhibe l'activité et la surveillance immunologique des lymphocytes T dans les tissus périphériques. Ainsi, en se liant au PD-1, 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).

cémiplimab inhibe l'interaction entre PD-1 et PD-L1/2, ce qui permet l'activation des lymphocytes T cytotoxiques et la réactivation de l'immunité antitumorale. Ce médicament s'administre par perfusion intraveineuse en 30 minutes, tous les 21 jours.

Le cémiplimab est indiqué pour « le traitement des patients atteints d'un carcinome basocellulaire (CBC) localement avancé ayant déjà été traités par un inhibiteur de la voie de signalisation Hedgehog ». Ce médicament est actuellement inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*, en monothérapie pour le traitement d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le CBC est le cancer de la peau le plus fréquemment diagnostiqué. Selon les données les plus récentes, la Société canadienne du cancer a estimé qu'environ 78 300 nouveaux cas de cancers de la peau autres que le mélanome ont été diagnostiqués au Canada en 2015 et que 500 personnes en sont décédées (Comité consultatif de la Société canadienne du cancer 2021). L'incidence réelle est difficile à estimer puisque la plupart des registres provinciaux et territoriaux du cancer ne recensent pas exhaustivement les données sur ces cancers, qui peuvent être diagnostiqués et traités dans des cadres très divers. Environ 1 % des CBC progressent vers un stade localement avancé et moins de 0,1 % vers un stade métastatique (CBCm) (Marzuka 2015, Mohan 2014, Cameron 2019, Stevens 2018).

Le CBC prend naissance dans les kératinocytes de l'épiderme interfolliculaire ou dans les cellules souches des follicules pileux. Il s'agit d'un cancer à progression lente, qui se propage rarement aux ganglions ou aux autres organes (Campione 2020). La régression spontanée de la tumeur est inexistante. Le CBC touche particulièrement les personnes à la peau claire et affecte plus fréquemment les hommes que les femmes. Les individus atteints d'une naevomatose basocellulaire (syndrome de Gorlin) présentent une forte prédisposition au CBC (Bisceglia 2020, Cives 2020). Les sites anatomiques exposés au soleil, notamment la tête, le cou et le tronc, sont plus fréquemment touchés.

La majorité des CBC sont détectés à un stade précoce et traités efficacement par des approches chirurgicales. La radiothérapie est généralement utilisée en présence d'un CBC inopérable, avec des taux de rémission à 5 ans excédant 90 % (Berking 2014, Drucker 2018, Griffin 2016). Elle peut toutefois être contre-indiquée chez certains patients. Généralement, l'espérance de vie des patients atteints d'un carcinome basocellulaire localement avancé (CBCla) est peu compromise. Les patients qui ne sont pas admissibles à la chirurgie ni à la radiothérapie curatives peuvent recevoir le vismodegib (Erivedge[MC]), un inhibiteur de la voie de signalisation Hedgehog (IHH), qui s'administre par voie orale. Or, une résistance ou une intolérance sérieuse entraînant un arrêt de l'IHH sont presque inévitables. À la suite de ce traitement, il n'y a aucun standard de soins. Peu d'options sont disponibles et la démonstration de leur efficacité repose sur des données de très faible qualité. Parmi celles qui sont remboursées, on compte notamment une chimiothérapie de type carboplatine/paclitaxel et l'itraconazole. D'autres traitements, disponibles dans le cadre de protocoles de recherche ou de programmes compassionnels des fabricants, peuvent également être offerts. La population atteinte est généralement âgée et présente fréquemment

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

des comorbidités qui limitent l'accès à ces derniers. Par conséquent, la majorité des personnes atteintes ne reçoit pas de traitement systémique.

Besoin de santé

Le CBC au stade localement avancé est rare. Il entraîne une morbidité importante. En effet, il touche des régions corporelles visibles et est la cause de défiguration secondaire à la maladie et aux chirurgies, et de douleur. Les conséquences de la maladie entraînent un fardeau émotionnel et psychologique important pour les patients. Il est attendu que, en l'absence de traitement, la tumeur croisse graduellement, faisant en sorte que la défiguration s'aggrave, que la qualité de vie du patient diminue ou que la maladie progresse vers un stade métastatique. Il n'existe pas de standard de traitement à la suite du vismodegib. Par conséquent, il y a un important besoin de nouveaux médicaments, permettant d'obtenir une réponse clinique durable, qui réduit ou stabilise la taille de la tumeur tout en diminuant la morbidité. Ces médicaments devraient être dotés d'un profil d'innocuité favorable et améliorer la qualité de vie.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude 1620 (Stratigos 2021b) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Des données de qualité de vie, dérivées de l'étude 1620 (Stratigos 2021a), ont également été considérées.

<u>Étude 1620</u>

Il s'agit d'un essai de phase II multicentrique, à devis ouvert et sans comparateur, qui vise à évaluer l'activité antitumorale et l'innocuité du cémiplimab pour le traitement du CBC métastatique (CBCm) (groupe 1) ou du CBCla (groupe 2). Cette dernière cohorte est celle faisant l'objet de la publication de Stratigos. Elle est composée de 84 adultes atteints d'un CBCla qui ne peuvent être traités par de la radiothérapie ou une intervention chirurgicale curatives. Pour être admis, les patients devaient avoir été traités par un IHH et ne plus être en mesure de le poursuivre, en raison d'une progression de la maladie, d'une intolérance sérieuse ou d'une réponse insatisfaisante définie comme une maladie stable après 9 mois de traitement. Ils devaient également présenter un statut fonctionnel de 0 ou 1, selon l'ECOG, et au moins une lésion mesurable d'après les critères des *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), version 1.1 (Eisenhauer 2009). Le cémiplimab était administré par perfusion intraveineuse à la dose de 350 mg toutes les 3 semaines, jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition de toxicité inacceptable ou pendant un maximum de 93 semaines. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, l'administration pouvait être interrompue ou la dose, réduite.

Le paramètre d'évaluation principal est la réponse tumorale objective (RTO) déterminée par un comité indépendant. Toute RTO devait être confirmée à 2 reprises, à un intervalle minimal de 4 semaines. L'hypothèse nulle est rejetée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) pour le taux de réponse est supérieure à 20 %. En l'absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses, les autres paramètres d'évaluation sont exploratoires. Le tableau suivant fait état des principaux résultats, obtenus dans la population d'ensemble d'analyse intégrale après un suivi médian de 15,1 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).

Principaux résultats d'efficacité du groupe 2 de l'étude 1620, après un suivi médian de 15,1 mois (Stratigos 2021b, EMA 2021)

Paramètre d'évaluation[a]	Cémiplimab (n = 84)	
	Proportion de sujets ou durée	Intervalle de confiance à 95 %
Réponse tumorale objective[b,c,d]	28,6 %	19,2 à 39,5 %
Réponse tumorale objective[b,c,e,f]	31 %	21 à 42 %
Durée médiane de la réponse[b,f,g]	Non atteinte	15 mois à n. e.
Réponse complète[b,f,h]	6,0 %	2,0 à 13,3 %
Contrôle de la maladie[b,f,i]	79,8 %	69,6 à 87,7 **%**
Survie médiane sans progression estimée[b,f,j]	19,3 mois	8,6 mois à n. e.
Survie globale[f,j]	Non atteinte	n. e.

n. e. : Non estimable.

a Mesuré sur la population d'ensemble d'analyse intégrale.

b Selon l'évaluation du comité indépendant.

c Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), version 1.1 (Eisenhauer 2009), modifiés. Ces critères composites associent aux critères RECIST v1.1 des photographies en couleur (lignes directrices de l'Organisation mondiale de la santé, 1979).

d EMA 2021.

e Ce résultat inclut 2 sujets pour lesquels la réponse tumorale objective n'a pas été confirmée avant la date limite de la collecte de données (Stratigos 2021b).

f Paramètre exploratoire.

g Ce résultat porte sur 24 sujets ayant eu une réponse complète ou partielle confirmée avant la date limite de la collecte de données.

h Pourcentage de patients ayant une réponse complète déterminée selon les critères d'évaluation RECIST, v1.1, modifiés.

i Pourcentage de patients ayant une réponse complète, une réponse partielle ou une stabilisation de leur maladie.

j Selon les estimations Kaplan-Meier.

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

- Cette étude est de faible qualité méthodologique (phase II, sans comparateur). Cela limite la portée des résultats.
- L'absence de comparateur constitue une limite importante, car elle ne permet pas de bien évaluer l'ampleur de l'effet. Une comparaison avec les meilleurs soins de soutien aurait été souhaitable.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les paramètres subjectifs, tels que l'innocuité et la qualité de vie. Cependant, la RTO a été évaluée par un comité indépendant, ce qui atténue le risque de biais.
- Le nombre de patients inclus dans la cohorte est jugé adéquat pour cette condition rare.
- Des déviations du protocole sont rapportées chez près de 24 % des patients, ce qui est jugé élevé. Entre autres,2 patients ont été inclus sans maladie mesurable confirmée. Cela peut engendrer une incertitude quant à l'interprétation des résultats.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat pour évaluer l'activité antitumorale du cémiplimab chez les patients atteints d'un CBCla, où l'objectif du traitement est notamment 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).

réduction des lésions. Des données robustes sur d'autres paramètres, tels que le contrôle de la maladie, la durée médiane de la réponse et la qualité de vie, auraient toutefois été également pertinentes. Dans cette étude, celles-ci ne sont qu'exploratoires.

- Le seuil de signification clinique établi, basé sur les études BOLT (Migden 2015) et ERIVANCE (Sekulic 2012), est considéré comme raisonnable par les experts, car ces études portaient sur les IHH, qui sont administrés plus tôt dans le cours de la maladie.
- La durée médiane de suivi est considérée comme adéquate pour évaluer le paramètre d'évaluation principal et l'innocuité.

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

- L'inclusion des patients ayant une maladie stable comme meilleure réponse aux IHH est remise en question (n = 7/84). Selon plusieurs experts, une maladie stable correspond à un contrôle de la maladie; par conséquent, ces patients auraient dû être exclus.
- Les caractéristiques de base des patients sont assez bien détaillées. Ceux-ci, majoritairement des hommes (67 %), ont un âge médian de 70 ans et un statut de performance de 0 (61 %) ou de 1 (39 %) selon l'ECOG. Près de 71 % des sujets ont eu une progression sous IHH, 38 % étaient intolérants et 8 % avaient une réponse insatisfaisante (maladie stable).
- La population étudiée est jugée peu représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie puisqu'en pratique clinique, les patients sont plus âgés et ont un statut fonctionnel moins favorable que celui rapporté dans cette étude.

Les résultats de l'analyse principale indiquent que le cémiplimab entraîne une RTO chez 28,6 % (n = 24/84) des patients atteints d'un CBCla. L'hypothèse nulle ne peut être rejetée puisque la borne inférieure de l'IC95 % est inférieure au seuil de 20 %. Ce résultat est jugé cliniquement significatif par des experts, mais d'ampleur modeste. Il est à noter que l'INESSS considère ce résultat comme peu robuste en raison des limites méthodologiques énoncées précédemment. Par ailleurs, chez 2 sujets, une RTO a été documentée avant la date limite de collecte de données, mais a été confirmée seulement après cette date. En ajoutant ces 2 personnes au total des répondants, le pourcentage de RTO s'élève à 31 % (IC95 % : 21 à 42 %) et le seuil de signification clinique est atteint, comme le rapporte la publication de Stratigos. Ce dernier résultat n'est toutefois pas en conformité avec le protocole et il doit être interprété avec prudence. Au total, 79,8 % des patients ont obtenu un contrôle de la maladie, qui inclut une stabilisation de la maladie, une réponse partielle ou complète. Ce résultat est jugé intéressant bien qu'il s'agisse d'un paramètre exploratoire. Toutefois, parmi les patients ayant obtenu un contrôle de la maladie, on ne sait pas quelle proportion avait une réponse insuffisante à un IHH en début d'étude et qui aurait pu poursuivre ce dernier traitement. Quant aux paramètres de survie sans progression et de survie globale, les données ne sont pas suffisamment matures pour qu'elles puissent être interprétées avec justesse. De plus, en l'absence d'un groupe comparateur, ces résultats sont difficilement appréciables. Finalement, le fabricant a fourni une mise à jour des données après un suivi médian de [redacted] mois. La RTO est obtenue chez [redacted] % des sujets, ce qui corrobore l'analyse principale.

Innocuité

L'innocuité rapportée inclut l'ensemble de la population de l'étude, soit les cohortes 1 (CBCm) et 2 (CBCla). La grande majorité des patients ont présenté au moins un effet indésirable (97,1 %). Les effets indésirables de tous grades les plus fréquents sont : la fatigue (48,5 %), les douleurs musculosquelettiques (32,6 %), la diarrhée (25,0 %), les éruptions cutanées (22,0 %) et le prurit (19,7 %). Des effets indésirables

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

de grades ≥ 3 sont survenus chez 45,7 % des patients, les plus fréquents étant : l'hypertension artérielle et la colite (4,5 % respectivement), la fatigue (3,8 %), ainsi que les infections urinaires (2,3 %). Des effets indésirables graves sont survenus chez 32,6 % des patients. Au moins un effet indésirable lié au système immunitaire a été rapporté dans 58,0 % des cas, y compris 11,6 % de grade ≥ 3. Les plus fréquents de tous grades sont : le prurit (13,0 %), la fatigue (8,7 %), l'hypothyroïdie (8,7 %), la diarrhée (8,0 %) et une éruption cutanée maculopapuleuse (6,5 %). Quatre patients sont décédés dans le groupe 2 durant le traitement, mais aucun décès n'est considéré comme lié au traitement. Dans ce dernier groupe, la proportion d'abandons définitifs de traitement en raison des effets indésirables est de 17,9 %. Ainsi, le profil d'innocuité du cémiplimab est similaire à celui d'autres immunothérapies en cancer. La proportion de sujets ayant présenté un effet indésirable de grade ≥ 3 demeure élevée.

Qualité de vie
Une analyse de la qualité de vie a été effectuée dans le cadre de l'étude 1620 et a été présentée au congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* en 2021 (Stratigos 2021a). Celle-ci a été mesurée au moyen des questionnaires *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire* EORTC-QLQ-C30 et Skindex-16, tous deux reconnus et validés. Les taux de complétion au départ étaient élevés pour les 2 questionnaires. Ensuite, la proportion de patients y ayant répondu a décru à mesure que se prolongeait la durée de traitement. Les résultats suggèrent une stabilité dans le temps de la qualité de vie globale ainsi que pour la majorité des domaines fonctionnels et des différents symptômes répertoriés au questionnaire QLQ-C30, sauf pour la fatigue, où une détérioration cliniquement significative a été notée aux cycles 7 à 9. Pour le Skindex-16, toutes les échelles sont restées stables, à l'exception de l'échelle émotionnelle où une amélioration cliniquement significative a été remarquée à partir du cycle 4. Le cémiplimab ne paraît donc pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients (hormis la fatigue) et pourrait améliorer certains aspects émotionnels. Toutefois, notons que plusieurs limites restreignent la portée de ces résultats comme le devis ouvert, l'absence de comparateur, la nature descriptive de l'analyse ainsi que le très faible nombre de répondants, particulièrement pour les derniers cycles. Ainsi, à l'issue de cette analyse, l'INESSS ne peut conclure que le cémiplimab entraîne une amélioration de la qualité de vie. De plus, en raison des limites importantes, une incertitude demeure, à savoir si ce traitement permet de maintenir la qualité de vie, ou à tout le moins, permet d'en prévenir la détérioration qui serait attendue en l'absence de traitement.

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

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

Les cliniciens font remarquer que la plupart des CBC se traitent bien, mais que, rarement, ce type de cancer progresse vers un stade localement avancé. Dans ce cas, le vismodegib peut être prescrit aux patients inadmissibles à la chirurgie et à la radiothérapie, mais une progression ou une intolérance à ce médicament est inévitable. L'ensemble des cliniciens consultés reconnaissent donc l'important besoin de santé que vivent les patients atteints d'un CBCla, après avoir été traités par le vismodegib. Bien que la vie de ces patients ne soit généralement pas menacée, ceux-ci présentent souvent des lésions étendues,

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

douloureuses et qui les défigurent, ce qui nuit à leur qualité de vie. Ces patients, qui sont souvent âgés et qui présentent des comorbidités pouvant restreindre l'accès à certains traitements, font face à un important vide thérapeutique. En l'absence de traitement, il est attendu que leur qualité de vie se détériore davantage.

Les cliniciens reconnaissent qu'il aurait été souhaitable d'obtenir des données comparatives. Cependant, certains estiment que pour les patients atteints d'un CBCla, en dépit d'une preuve de faible qualité de son efficacité, le cémiplimab représente une option potentielle, à la suite d'une intolérance ou d'une progression de la maladie avec le vismodegib. Ils sont également d'avis que le cémiplimab peut être une option à tenter chez les patients ayant une maladie stable avec le vismodegib, vu les importantes défigurations parfois invalidantes subies par les patients. Des experts reconnaissent que dans ces cas, une maladie stable peut être acceptable en l'absence de solutions de remplacement, mais peut ne pas satisfaire le patient quand d'autres options de traitement peuvent être tentées, d'où la pertinence, selon certains cliniciens, de leur inclusion dans l'étude 1620. Des experts reconnaissent que la RTO obtenu d'environ 30 % est d'une ampleur modeste et certes moindre que ce qui est obtenu avec le cémiplimab dans d'autres types de cancers cutanés, mais demeure cliniquement significative pour cette population qui ne peut bénéficier d'aucun autre traitement actuellement. Les patients ayant obtenu une RTO semblent par ailleurs profiter d'une réponse durable, comme le suggèrent les données de l'étude 1620. De plus, l'expérience des cliniciens qui administrent le cémiplimab témoignent que le profil d'innocuité est plutôt favorable. Quoique les données de qualité de vie présentent certaines limites, on souligne qu'elles n'ont pas suggéré de détérioration globale, ce qui est tout de même rassurant. Donc, malgré les limites quant à la démonstration de l'efficacité du médicament, certains cliniciens souhaiteraient tout de même avoir la possibilité d'offrir le cémiplimab, puisqu'il pourrait répondre au grand besoin de santé évoqué, particulièrement chez les patients présentant une atteinte très envahissante.

En contrepartie, d'autres cliniciens déplorent la faible qualité de l'étude 1620. Pour eux, l'ampleur du bénéfice pour la RTO d'environ 30 % est décevant, particulièrement lorsque comparé à l'efficacité du cémiplimab observée dans d'autres cancers cutanés. En outre, dans l'analyse principale, le seuil de signification clinique n'est pas atteint, ce qui en fait une étude négative. Les cliniciens soulignent le peu de robustesse du résultat principal, ce qui sème un doute sur l'ampleur de l'effet du cémiplimab. Notamment, l'inclusion des patients dont la maladie était stable sous vismodegib alors que le contrôle de la maladie est un objectif de traitement énoncé par les experts, de même que l'inclusion de 2 patients dont la maladie mesurable n'était pas confirmée au départ, soulèvent une incertitude quant à l'interprétation du paramètre principal. Une comparaison avec les meilleurs soins de soutien est d'autant plus nécessaire. De plus, certains experts ont soulevé que les patients du groupe 2 de l'étude 1620, d'un âge médian de 70 ans, étaient plus jeunes que ceux généralement rencontrés en pratique, ce qui compromet la validité externe. Ainsi, une RTO d'environ 30 %, avec l'incertitude qui entoure ce résultat, n'est pas suffisamment convaincante pour ces cliniciens, considérant également les effets indésirables auxquels seront exposés les patients. Certains cliniciens soulèvent qu'environ 1 patient sur 2 aura un effet indésirable de grade 3 ou plus, effets qui sont gérables pour la plupart, tandis qu'un bénéfice sera observé chez le tiers d'entre eux, tout au plus. Ce ratio est considéré comme peu favorable. Ces cliniciens ne remettent toutefois pas en question le besoin de santé qui demeure très grand. Bien qu'ils reconnaissent que certains patients pourraient probablement tirer bénéfice du cémiplimab, la faiblesse des données et le rapport incertain entre les risques et les bénéfices constituent d'importantes limites.

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

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

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

- Il existe un besoin de santé non comblé pour les patients atteints d'un CBCla et qui ne peuvent plus recevoir un IHH. Un traitement à ce stade devrait permettre d'obtenir une réponse clinique durable, qui réduit ou stabilise la taille de la tumeur tout en diminuant la morbidité. Ces médicaments devraient être dotés d'un profil d'innocuité favorable et améliorer la qualité de vie.
- L'ensemble des résultats repose sur une étude de phase II non comparative de faible qualité méthodologique, l'étude 1620. Le groupe 2 de cette étude, incluant 84 patients atteints d'un CBCla, est celui d'intérêt puisqu'il correspond à l'indication octroyée par Santé Canada.
- Les résultats de l'analyse principale montrent que le cémiplimab procure une RTO de 28,6 % chez les patients atteints d'un CBCla. Puisque la borne inférieure de l'intervalle de confiance est inférieure au seuil clinique établi, l'hypothèse nulle ne peut être rejetée. De plus, l'INESSS la considère comme peu robuste en raison de limites méthodologiques qui entachent les validités interne et externe de l'étude. Ces résultats sont difficiles à mettre en contexte en l'absence de comparateur.
- Le profil d'innocuité du cémiplimab est similaire à celui d'autres immunothérapies en oncologie. Il occasionne principalement de la fatigue, des douleurs musculosquelettiques, de la diarrhée et des manifestations cutanées. Des effets de grade ≥ 3 ont été observés chez près de la moitié des sujets de l'étude. Ceux qui ont été les plus rapportés sont l'hypertension artérielle et la colite.
- Les données de qualité de vie suggèrent que le cémiplimab ne paraît pas avoir un effet préjudiciable sur celle-ci (hormis la fatigue) et pourrait potentiellement améliorer certains aspects émotionnels. Cependant, plusieurs limites restreignent la portée de ces résultats, comme le devis ouvert, l'absence de comparateur, la nature descriptive de l'analyse ainsi que le faible nombre de répondants particulièrement pour les derniers cycles.
- La place du cémiplimab ne fait pas l'unanimité parmi les cliniciens consultés; certains considèrent qu'il s'agit d'une option de traitement potentiellement bénéfique pour cette condition invalidante, alors que d'autres considèrent que le rapport entre les risques et les bénéfices est trop incertain pour recommander ce traitement.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO ayant exercé leur droit de vote sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du cémiplimab n'est pas reconnue pour le traitement du carcinome basocellulaire localement avancé.

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

Motifs de la position majoritaire

- L'évaluation de la valeur thérapeutique repose sur une seule étude de phase II, qui est de faible qualité méthodologique.
- Les membres estiment que les nombreuses limites méthodologiques engendrent trop d'incertitude pour leur permettre d'apprécier les résultats d'efficacité du cémiplimab dans l'étude 1620. Le seuil de signification clinique est non atteint à l'analyse principale. De plus,

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

le taux de réponse tumorale objective obtenu est jugé très modeste. Bien que d'autres paramètres soient intéressants, comme le contrôle de la maladie et la durée de la réponse, ceux-ci sont exploratoires et la portée de ces résultats est limitée.

- Le cémiplimab occasionne plusieurs effets indésirables, alors que ses effets thérapeutiques semblent incertains. Conséquemment, il pourrait y avoir plus de risques que de bénéfices pour les patients exposés à ce traitement.
- Bien que les données de qualité de vie ne suggèrent pas d'effets préjudiciables sur celle-ci, elles ne permettent pas de conclure en une amélioration, ce qui aurait pu répondre au besoin de santé exprimé par les cliniciens. En outre, en l'absence de comparateur, il n'est pas possible de savoir si le cémiplimab permet de la maintenir ou d'en prévenir la dégradation qui serait attendue sans traitement.
- Bien que le grand besoin de santé chez la population atteinte d'un carcinome basocellulaire localement avancé soit reconnu, les données évaluées sont insuffisantes pour établir que le cémiplimab pourrait le combler.

Motifs de la position minoritaire

- En dépit des limites de l'étude, les résultats sont jugés crédibles. De plus, il est peu probable que des données de meilleure qualité, tirées d'une étude à répartition aléatoire avec un comparateur, soient disponibles pour cette intention de traitement.
- La proportion de patients obtenant une réduction ou une stabilisation de la tumeur est jugée cliniquement significative, bien que la limite inférieure de l'intervalle de confiance du paramètre principal soit inférieure au seuil de signification défini. De plus, cette réponse semble durable dans le temps.
- Près de 80 % des patients ont obtenu un contrôle de la maladie, ce qui correspond à un objectif de traitement acceptable en l'absence d'option thérapeutique.
- Le profil d'innocuité du cémiplimab est tel qu'attendu avec l'immunothérapie. Les toxicités sont gérables par les équipes d'oncologie. Le rapport entre les risques et les bénéfices serait donc plutôt favorable.
- Il est attendu que la qualité de vie se détériorerait dans un groupe recevant les meilleurs soins de soutien, alors qu'elle semble demeurer stable pour les patients ayant reçu le cémiplimab. Il est plausible que le cémiplimab puisse réduire la morbidité associée au CBCla.
- Le besoin de santé à combler est grand. Le cémiplimab pourrait répondre à ce besoin qui ne concerne qu'un petit nombre de patients.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Berking C, Hauschild A, Kölbl O, et coll.** Basal cell carcinoma-treatments for the commonest skin cancer. Dtsch Arztebl Int 2014;111(22):389-95.
- **Bisceglia M, Panniello G, Galliani CA, et coll.** Metastatic basal cell carcinoma of the skin: a comprehensive literature review, including advances in molecular therapeutics. Adv Anat Pathol 2020;27(5):331-53.
- **Cameron, M.C., Lee E, Hibler BP, et coll.** *Basal cell carcinoma: contemporary approaches to diagnosis, treatment, and prevention.* J Am Acad Dermatol, 2019;80(2):321-39.
- **Campione E, Di Prete M, Lozzi F, et coll.** High-risk recurrence basal cell carcinoma: focus on Hedgehog pathway inhibitors and review of the literature. Chemotherapy 2020;65(1-2):2-10.
- **Cives M, Mannavola F, Lospalluti L, et coll.** Non-melanoma skin cancers: biological and clinical features. Int J Mol Sci 2020;21(15):5394.

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

- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer,** *Statistiques canadiennes sur le Cancer 2015, Toronto (Ontario)*, Société canadienne du cancer, Editor. 2015. 160 p.
- **Drucker AM, Adam GP, Rofeberg V, et coll.** Treatments of primary basal cell carcinoma of the skin: a systematic review and network meta-analysis. Ann Intern Med 2018;169:456-66.
- **Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):228-47.
- **European Medicines Agency (EMA).** 20 mai 2021. Assessment report, Libtayo, International non-proprietary name: cemiplimab. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/libtayo-h-c-004844-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
- **Griffin LL, Ali FR, Lear JT, et coll.** Non-melanoma skin cancer. Clin Med (Lond). 2016 Feb;16(1):62-6.
- **Marzuka AG, Book SE.** Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. Yale J Biol Med 2015;88(2):167-79.
- **Migden M, Guminski A, Gutzmer, et coll.** Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. Lancet Oncol 2015;16(6):716-28.
- **Mohan, S.V. et A.L.S. Chang**, Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations. Current Dermatology Reports, 2014. **3**(1): 40-5.
- **Sanofi-Aventis Canada Inc**. Monographie de produit LIBTAYO^{MC}. Laval; 9 novembre 2021.
- **Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et coll.** Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med 2012;366:2171-9.
- **Stevens, V.W., Stenehjem DD, Patterson OV et coll.** Characterization and survival of patients with metastatic basal cell carcinoma in the Department of Veterans Affairs: a retrospective electronic health record review. Arch Dermatol Res, 2018;310(6):505-13.
- **Stratigos AJ, Chen CI, Ivanescu C et coll.** Health-related quality of life (HRQoL) in patients (pts) with locally advanced basal cell carcinoma (laBCC) treated with cemiplimab: Analysis of a phase II, open-label clinical trial. J Clin Oncol 2021(a);15_suppl 9566.
- **Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K et coll.** Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2021(b) Jun; 22(6):848-57.

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

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

OPSYNVI[MC]

Hypertension artérielle pulmonaire

Avis transmis au ministre en mai 2022

Marque de commerce : Opsynvi
Dénomination commune : Macitentan/tadalafil
Fabricant : Janss. Inc
Forme : Comprimé
Teneur : 10 mg – 40 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 Opsynvi[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle III de l'OMS, qu'elle soit idiopathique ou associée à une connectivite, chez les personnes qui reçoivent déjà, à doses stables, 10 mg de macitentan et 40 mg de tadalafil.

  Les personnes doivent être évaluées et suivies par des médecins œuvrant dans des centres désignés, spécialisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Opsynvi[MC] est une association à doses fixes regroupant en un seul comprimé le macitentan (Opsumit[MC]) et le tadalafil (Adcirca[MC] et version générique). Le macitentan est un antagoniste non sélectif des récepteurs de l'endothéline (ARE). Il réduit les effets vasoconstricteurs, hypertrophiques, profibrotiques et inflammatoires associés à cette dernière. Le tadalafil est un inhibiteur sélectif de la phosphodiestérase 5 (PDE5) qui a pour effet d'augmenter la concentration de guanosine monophosphate cyclique (GMPc), ce qui entraîne un relâchement des cellules des muscles lisses des vaisseaux pulmonaires ainsi que la vasodilatation du lit vasculaire pulmonaire. Le macitentan et le tadalafil sont déjà inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement de l'HTAP de classe fonctionnelle III, qu'elle soit idiopathique ou consécutive à une affection du tissu conjonctif, selon certaines conditions. Opsynvi[MC] est indiqué pour « le traitement à long terme de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP, groupe 1 de la classification 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'Organisation mondiale de la Santé [OMS]) afin de réduire la morbidité chez les patients des classes fonctionnelles II ou III de l'OMS qui présentent une HTAP idiopathique, héritable, ou associée à une connectivite ou à une cardiopathie congénitale. Opsynvi[MC] doit être utilisé chez les patients qui sont actuellement traités concomitamment par des doses stables de macitentan à 10 mg et de tadalafil à 40 mg (20 mg x 2) sous forme de comprimés distincts ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation du tadalafil en juin 2010, l'INESSS a reconnu sa valeur chez les patients atteints d'HTAP (INESSS 2010). L'évaluation reposait principalement sur l'étude PHIRST (Galiè 2009) qui montre notamment que le tadalafil est plus efficace que le placebo pour améliorer la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (TM6M). Parmi les sujets inclus dans l'étude, 53 % des patients étaient déjà traités pour l'HTAP par le bosentan, un ARE, et ces patients ont poursuivi leur traitement durant l'étude. Pour ce qui est du macitentan, l'INESSS a également reconnu sa valeur thérapeutique pour le traitement de l'HTAP (INESSS 2014). L'évaluation reposait principalement sur l'étude SERAPHIN (Pulido 2013) qui montre notamment que le macitentan diminue la morbidité associée à l'HTAP comparativement au placebo. Il est à noter que parmi les sujets inclus dans l'étude, 61 % recevaient déjà un inhibiteur de la PDE5, traitement qu'ils ont poursuivi durant l'étude. Les résultats des analyses exploratoires de sous-groupes permettaient de constater que l'effet du macitentan se maintient quelles que soient les caractéristiques des patients à l'étude.

Analyse des données

L'efficacité d'Opsynvi[MC] repose sur celle établie pour chacun des médicaments qui le composent, le macitentan et le tadalafil; aucune étude clinique n'a évalué l'efficacité d'Opsynvi[MC]. Comme il en a été fait mention précédemment, la valeur thérapeutique du macitentan a été reconnue chez des patients qui le recevaient en combinaison ou non avec un inhibiteur de la PDE5. D'ailleurs, la monographie d'Opsumit[MC] mentionne qu'il peut être utilisé en monothérapie ou en association avec un inhibiteur de la PDE5 (Janssen 2021a). De plus, selon les lignes directrices canadiennes, la plupart des combinaisons de médicaments pour le traitement de l'HTAP sont acceptables dont, entre autres, l'usage concomitant d'un inhibiteur de la PDE5 et d'un ARE (Hirandi 2020). De plus, les lignes directrices du American College of Chest Physicians (Klinger 2021) ainsi que celles du *6th World Symposium on Pulmonary Hypertension* (Condon 2019, Galiè 2019) préconisent un traitement combinant un inhibiteur de la PDE5 et un ARE. Quant aux lignes directrices européennes, elles recommandent également l'utilisation de ces 2 classes de médicaments, y compris l'usage combiné du macitentan et du tadalafil, que cette médication soit débutée de façon concomitante (grade IIa) ou de façon séquentielle (grade IIb) (Galiè 2016).

Pour la présente évaluation, parmi les publications analysées, seule l'étude de Csonka (2021) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Il s'agit d'une étude de pharmacocinétique qui a pour but notamment de démontrer la bioéquivalence entre l'association à doses fixes de macitentan/tadalafil et ses composantes individuelles, soit du macitentan (Opsumit[MC]) et du tadalafil de source canadienne. Il s'agit d'une étude de phase I en chassé-croisé, à répartition aléatoire et à devis ouvert, réalisée chez des volontaires sains. Les sujets ont été répartis pour recevoir à jeun l'association à doses fixes de macitentan/tadalafil ou l'association libre de ses composantes individuelles. Les résultats

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

montrent que le macitentan et le tadalafil de l'association à doses fixes sont bioéquivalents à ceux-ci pris séparément. En effet, les intervalles de confiance à 90 % des ratios de l'aire sous la courbe (ASC) et les ratios de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) sont compris entre 80 % et 125 %. Par ailleurs, l'administration d'aliments avec l'association à doses fixes n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du macitentan et du tadalafil. De plus, la monographie de produit précise qu'Opsynvi[MC] peut être pris avec ou sans aliments (Janssen 2021b).

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

Les cliniciens consultés rapportent que le macitentan est l'ARE le plus couramment utilisé puisque des données à plus long terme portant sur son usage sont disponibles et qu'il est très rarement associé à une toxicité hépatique. Quant au tadalafil, il est préféré au sildénafil, autre inhibiteur de la PDE5, notamment en raison de sa prise uniquotidienne. Ainsi, la combinaison du macitentan et du tadalafil est celle la plus fréquemment utilisée en pratique clinique.

Les cliniciens rapportent que la plupart des patients atteints d'HTAP font preuve d'observance à leurs traitements. Il demeure qu'une réduction du fardeau posologique est toujours privilégiée lorsque cela est possible. Par ailleurs, les cliniciens affirment qu'une stabilité du dosage avec le macitentan et le tadalafil est rapidement atteinte après le début du traitement. Ainsi, ils sont d'avis que la majorité des patients seraient réorientés vers l'association à doses fixes de macitentan/tadalafil. Cependant, chez les patients stables recevant d'autres ARE et inhibiteurs de la PDE5, les cliniciens disent qu'ils ne transfèreraient pas leur patient au macitentan et au tadalafil dans l'objectif de pouvoir avoir accès à l'association à doses fixes de ces médicaments.

Besoin de santé
Bien qu'une association à doses fixes faciliterait l'administration chez les patients atteints d'HTAP recevant actuellement une association libre de macitentan et de tadalafil dont les doses sont stables, elle ne comble pas un besoin de santé, mais représente, tout au plus, un choix de traitement supplémentaire pour lequel le nombre de comprimés à prendre est moindre que celui du traitement combinant les médicaments pris séparément.

En conclusion, compte tenu de ce qui précède, l'INESSS est d'avis que la valeur thérapeutique de la combinaison à doses fixes est reconnue pour les motifs suivants :

- La valeur thérapeutique du macitentan ainsi que celle du tadalafil pour le traitement de l'HTAP ont déjà été reconnues par l'INESSS. L'efficacité d'Opsynvi[MC] repose sur l'efficacité établie de chacun de ses médicaments.
- L'association macitentan/tafalafil est bioéquivalente à ses composantes individuelles.
- Opsynvi[MC] ne comble pas un besoin de santé, mais représente, tout au plus, un choix de traitement supplémentaire permettant de réduire le nombre de comprimés à prendre.

JUSTESSE DU PRIX

Le tableau ci-dessous présente le prix de vente garanti d'Opsynvi[MC] et de ses composantes individuelles ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement de l'HTAP.

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

Coût d'acquisition de l'association à doses fixes de macitentan/tadalafil et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition du traitement pour 30 jours[c]	
Macitentan/tadalafil, Co. Opsynvi[MC]	10 mg/40 mg 1 fois par jour	132,06 $	3 962 $	
COMPARATEURS				
Macitentan, Co. Opsumit[MC] + Tadalafil, Co. Adcirca[MC] et une version générique	10 mg 1 fois par jour + 40 mg 1 fois par jour	116,50 $/10 mg + 10,12 $/20 mg	3 495 $ + 607 $	4 102 $

Co. : Comprimé.
a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit.
b Ces prix proviennent du prix de vente garanti soumis par le fabricant et de ceux de la *Liste des médicaments* (mars 2022).
c Ce coût est calculé sous l'hypothèse d'une utilisation parfaite des médicaments.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Une analyse de minimisation des coûts non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif de comparer Opsynvi[MC] à l'association libre de ses composantes pour le traitement de l'HTAP. Cette analyse, portant sur un horizon temporel d'un an, repose sur l'hypothèse selon laquelle une efficacité et une innocuité seraient similaires entre les traitements comparés. Celle-ci s'appuie sur les résultats des études de bioéquivalence précitée.

Comparaison avec l'association libre du macitentan et du tadalafil

Le fabricant estime qu'Opsynvi[MC] a un coût de traitement par année (48 202 $) inférieur au coût de l'association libre de ses composantes (49 912 $).

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. L'analyse de minimisation est un devis approprié, compte tenu que rien ne porte à croire que l'efficacité et l'innocuité de l'association à doses fixes et de l'association libre pourraient différer, à la lumière des données de bioéquivalence. Les constats de l'INESSS indiquent que l'association à doses fixes occasionnerait des économies d'un peu plus de 1 500 $ par patient, par année de traitement.

Une entente confidentielle a été convenue entre le fabricant et l'Alliance pancanadienne pharmaceutique (APP) au sujet du macitentan pour le traitement de l'HTAP. Toutefois, aucune entente avec le Québec ne semble avoir été convenue (RAMQ 2021). Au moment de cette évaluation, la négociation d'une entente d'inscription au sujet d'Opsynvi[MC] avec l'APP pour le traitement de l'HTAP est en cours (APP 2021).

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription sur les listes d'Opsynvi[MC] pour le traitement de l'HTAP. Elle repose principalement sur des données clinico-

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

administratives obtenues par l'intermédiaire d'IQVIA[MC] ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Le tableau qui suit présente les principales hypothèses retenues.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	**Valeurs** (valeurs autres)			
	Fabricant		**INESSS**	
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT				
Nombre annuel d'ordonnances remboursées (sur 3 ans)[a]	[redacted], [redacted] et [redacted]		1 285, 1 361et 1 393	
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS				
Parts de marché d'Opsynvi[MC] (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %		50, 85 et 90 %	
Principale provenance de ces parts de marché	Association libre des composantes		Association libre des composantes	
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT				
Coût mensuel moyen[b,c]				
Association à doses fixes de macitentan/tadalafil	4 017 $		3 962 $	
Macitentan	3 544 $	4 159 $	3 495 $	4 102 $
Tadalafil	616 $		607 $	

a Les analyses du fabricant s'appuient directement sur le volume d'ordonnances remboursées, alors que l'INESSS s'appuie sur le nombre de périodes de 30 jours de traitement remboursées à chaque année.

b Le fabricant estime le coût d'une ordonnance sur la base d'une durée moyenne de 30,42 jours, alors que l'INESSS utilise 30 jours précisément. Ces coûts excluent ceux de la marge bénéficiaire du grossiste et de la rémunération des services professionnels des pharmaciens, mais sont considérés dans l'analyse de l'INESSS.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire anticipé pour la population ciblée par l'indication. Il s'est toutefois plutôt basé sur les données clinico-administratives hébergées par la RAMQ plutôt que sur celles d'IQVIA[MC], en apportant des modifications mineures qui rehaussent les économies attendues.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 Opsynvi[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle III de l'OMS (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a,b]	2 583 932 $	4 652 049 $	5 040 831 $	12 276 812 $
Nombre d'ordonnances	643	1 157	1 254	3 054
IMPACT NET[c]				
RAMQ[a,c]	-121 954 $	-219 564 $	-237 913 $	-579 431 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[d]		-385 328 $
		Scénario supérieur[e]		-652 604 $

a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ. Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais de leur franchise et coassurance, tout comme les établissements de santé si l'usage du médicament est requis lors d'une hospitalisation.
b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c 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 de parts de marché plus basses pour Opsynvi[MC] (40, 50 et 60 % sur 3 ans).
e Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché plus élevées pour Opsynvi[MC] (80, 85 et 90 % sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies d'environ 600 000 $ pourraient se répercuter sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription d'Opsynvi[MC]. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 3 054 ordonnances seraient remboursées sur cette période.

Cette analyse présume que l'inscription d'Opsynvi[MC] ne viendrait pas favoriser l'usage de l'association libre du macitentan et du tadalafil pour les patients débutant un traitement, au détriment des autres associations libres. Le cas échéant, son inscription pourrait occasionner des coûts pour le système de santé, mais l'éventualité d'un tel transfert de l'usage des associations a été jugé peu probable, compte tenu que le macitentan et le tadalafil constituent déjà les traitements utilisés pour la grande majorité des patients.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'inscrire Opsynvi[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'HTAP si son usage est encadré par une indication reconnue pour le paiement.

Cet avis s'appuie sur les éléments suivants :

- L'efficacité d'Opsynvi[MC] repose sur l'efficacité établie de chacun de ses médicaments et cette association est bioéquivalente à ses composantes individuelles.
- Opsynvi[MC] ne comble pas un besoin de santé, mais représente un choix supplémentaire pour le traitement de cette condition.
- L'association à doses fixes des composantes serait moins coûteuse que l'association libre de ses composantes, pour une efficacité similaire, ce qui en ferait une option efficiente comparativement à ces dernières.
- En sachant que les patients recevant d'autres associations libres ne pourraient changer instantanément leur traitement pour Opsynvi[MC], de petites économies d'environ 600 000 $ sont attendues sur 3 ans. Ces économies sont également estimées en présumant que l'inscription de cette association à doses fixes ne viendrait pas favoriser, au détriment d'autres associations, l'usage

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 l'association libre du macitentan et du tadalafil pour les patients qui débuteront un traitement. Dans le cas contraire, des coûts pourraient être occasionnés.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- L'efficience de l'usage d'une bithérapie, toutes combinaisons de traitements confondues, comparativement à une monothérapie n'a jamais été formellement évaluée par l'INESSS.
- Six versions génériques du macitentan sont actuellement en évaluation par Santé Canada (gouvernement du Canada). L'arrivée d'un ou de plusieurs génériques est probable au cours des prochaines années et aurait une tendance à la baisse sur le coût de traitement du macitentan, ce qui ne se refléterait pas sur le coût d'Opsynvi[MC].

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Alliance pancanadienne pharmaceutique.** Opsynvi[MC] (macitentan and tadalafil). [En ligne. Page consultée le 28 mars 2022]. Disponible à : https://www.pcpacanada.ca/fr/negotiation/21694
- **Condon DF, Nickel NP, Anderson R, et coll.** The 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension: What's old is new. F1000Res. 2019;8:F1000 Faculty Rev-888.
- **Csonka D, Fishman V, Natarajan J, et coll.** Bioequivalence and food effect of a fixed-dose combination of macitentan and tadalafil: Adaptive design in the COVID-19 pandemic. Pharmacol Res Perspect 2021;9:e00846.
- **Galiè N, Brundage BH, Hossein A, et al.** Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension.Circulation. 2009;119: 2894-903.
- **Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et coll.** 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2016;69(2):177.
- **Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et coll**. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterialhypertension. Eur Respir J 2019;53:1801889.
- **Gouvernement du Canada.** Présentations de médicament générique en cours d'examen. [En ligne. Page consultée le 8 avril 2022.] https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/examen-et-approbation-medicaments-et-produit-sante/presentations-medicament-generique-en-cours-d-examen.html
- **Hirani N, Brunner NW, Kapasi A, et coll.** Canadian Cardiovascular Society/Canadian Thoracic Society Position Statement on pulmonary hypertension. Can J Cardiol 2020;36(7):977-92.
- **Janssen Inc**. Monographie de produit OPSUMIT[MC]. Toronto; août 2021a.
- **Janssen Inc**. Monographie de produit OPSYNVI[MC]. Toronto; octobre 2021b.
- **Klinger JR, Elliott CG, Levine DJ, et coll.** Therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: Update of the CHEST guideline and expert panel report. Chest. 2019;155(3):565-86.
- **Lilly**. Monographie de produit ADCIRCA[MC]. Toronto; mars 2020.
- **Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et coll.** Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013;369(9):809-18.
- **Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).** (2021) Rapport annuel de gestion 2020-2021. [En ligne]. Disponible à : https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/rapport-annuel-2020-2021.pdf

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

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

PANCREASE[MC] MT 2 ET PANCREASE[MC] MT 20

Insuffisance pancréatique exocrine

Avis transmis au ministre en mai 2022

Marques de commerce : PancreaseMT 2 et PancreaseMT 20
Dénomination commune : Pancrélipase (lipase-amylase-protéase)
Fabricant : Vivus
Forme : Capsule entérique
Teneurs : 2 600 U – 10 850 U – 6 200 U(MT 2) et 21 000 U – 61 000 U – 37 000 U(MT 20)

Inscription

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Pancrease[MC] MT 2 et Pancrease[MC] MT 20 sur les listes des médicaments pour le traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine (IPE).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Pancrease[MC] MT est un produit biologique contenant des microcomprimés entérosolubles de concentré d'enzymes pancréatiques porcines pures. Son mode d'action est similaire à celui des enzymes digestives sécrétées par le pancréas. Pancrease[MC] MT 2 contient 2 600 U de lipase, 10 850 U d'amylase et 6 200 U de protéase. Pancrease[MC] MT 20 contient 21 100 U de lipase, 61 000 U d'amylase et 37 000 U de protéase. Ils sont indiqués « pour le traitement de l'insuffisance pancréatique attribuable à la fibrose kystique, à la pancréatite chronique ou à toute autre maladie pancréatique définie médicalement qui pourrait exiger une thérapie à base d'enzymes pancréatiques ».

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

Pancrélipases inscrites à la section régulière des listes des médicaments

Produit	Forme	Teneurs inscrites	Unités de lipase
Pancrease[MC] MT *indiqué chez les adultes et les enfants*	Capsule entérique	Pancrease[MC] MT 4 Pancrease[MC] MT 10 Pancrease[MC] MT 16	4 200 U 10 500 U 16 800 U
Cotazym[MC] *indiqué chez les adultes et les enfants*	Capsule Capsule entérique	Cotazym[MC] Cotazym ECS[MC] 8 Cotazym ECS[MC] 20	8 000 U 8 000 U 20 000 U
Creon[MC] *indiqué chez les adultes et les enfants*	Granule entérique Capsule entérique	Creon Minimicrosphères[MC] MICRO Creon Minimicrophères[MC] 10 Creon Minimicrophères[MC] 25 Creon Minimicrophères[MC] 35	5 000 U 10 000 U 25 000 U 35 000 U
Viokace[MC] *indiqué chez les adultes seulement*	Comprimé	Viokace[MC] Viokace[MC]	10 440 U 20 880 U

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Pancrease[MC] MT à ces nouvelles teneurs (MT 2 et MT 20) par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de différentes formulation d'enzymes pancréatiques (INESSS 2012, INESSS 2016 et INESSS 2021) a déjà été reconnue par l'INESSS.

Pancrease[MC] MT 2 et Pancrease[MC] MT 20 ont été approuvés par Santé Canada sur la base d'une demande pour un produit biologique réglementé (DINB). Étant donné que toutes les teneurs existantes sont considérées comme similaires quant au procédé de fabrication, aux caractéristiques physicochimiques ainsi qu'à la composition de l'enrobage gastrorésistant, les données d'efficacité et d'innocuité provenant d'études portant sur toute teneur de Pancrease[MC] MT sont applicables à d'autres, comme Pancrease[MC] MT 2 et Pancrease[MC] MT 20, sur la base de l'activité lipasique. Des études pharmacocinétiques sont inappropriées pour comparer les différentes teneurs de ce produit, puisque l'effet des enzymes pancréatiques se fait par une action locale dans le tractus gastro-intestinal sans qu'elles ne soient absorbées.

Deux études chez des patients atteints de fibrose kystique ont été considérées : l'étude de Trapnell (2011) chez des enfants et des adultes ainsi que celle de Van de Vijver (2011), réalisée chez des nourrissons et des jeunes enfants. Par ailleurs, la monographie de produit de Pancrease[MC] MT permet un usage chez une population élargie incluant les adultes, les enfants et les nourrissons. Les nouvelles teneurs proposées sont incluses dans l'intervalle des doses recommandées.

Pancrease[MC] ne contient pas de phtalates, contrairement à d'autres pancrélipases inscrites sur les listes. Actuellement, il n'y a que 2 produits sans phtalate inscrits sur les listes : Pancrease[MC] MT, sous forme de capsules permettant un usage chez une population élargie, et Viokace[MC], sous forme de comprimés, qui est indiqué seulement chez les adultes. L'Agence européenne des médicaments (EMA 2014) a publié des recommandations sur l'utilisation de phtalates dans les excipients des médicaments. Ces dernières sont des mesures de précaution visant à réduire la teneur en phtalates des médicaments afin d'assurer la sécurité de tous les types de populations de patients y compris la population pédiatrique. À cet effet, les

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

lignes directrices mentionnent une étude chez des enfants prenant des pancrélipases contenant entre autres du phtalate de diéthyle (DEP) et les résultats montrent que des concentrations urinaires plus élevées qu'attendues du métabolite du DEP ont été observées (Keller 2009). Bien que certains phtalates, tel le DEP, aient été associés à des effets sur la reproduction et le développement dans des études non cliniques, les données actuellement disponibles chez l'humain sur l'incidence de l'exposition aux phtalates sont limitées et la pertinence clinique de ces résultats reste donc à établir. Ce faisant, à la lumière des données disponibles, des limites d'exposition quotidienne à certains phtalates particuliers utilisés dans les préparations administrées par voie orale, comme le DEP, sont recommandées. Bien que cette particularité de Pancrease[MC] permette de réduire l'exposition chronique de phtalates en comparaison avec les types de pancrélipases qui en contiennent, notamment chez les patients qui doivent prendre ces enzymes à vie, il demeure que la prudence est de mise concernant l'effet de cette différence sur d'éventuels bénéfices de santé.

Perspective du clinicien

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

L'INESSS s'est questionné sur le besoin de santé non comblé par les pancrélipases actuellement inscrites sur les listes. À cet effet, les cliniciens consultés sont d'avis que Pancrease[MC] MT 2 serait utile chez les nourrissons lorsqu'une dose inférieure aux teneurs de pancrélipases remboursées est nécessaire. Dans cette situation, les patients reçoivent actuellement une fraction de la plus petite teneur disponible, par exemple ½ ou ¾ de cuillère de Creon Minimicrosphères[MC] MICRO. Cette mesure est approximative et la conduite actuelle présente un risque d'erreur. Pancrease[MC] MT 2, qui correspond à environ ½ cuillère de Creon Minimicrosphères[MC] MICRO, pourrait être utilisée à chaque boire (habituellement 120 ml). En effet, une dose variant de 2 000 à 4 000 U de lipase par 120 ml est recommandée par Fibrose kystique Canada. De plus, lorsque le jeune enfant débute les aliments solides, la dose d'enzymes est généralement faible. Il demeure toutefois que les capsules de Pancrease[MC] MT 2 ne seront pas avalées entières; elles devront être ouvertes et le contenu, saupoudré sur des aliments mous.

Besoin de santé

Bien que plusieurs produits à base d'enzymes pancréatiques soient actuellement disponibles, l'ajout de nouvelles teneurs pour un même médicament offrirait une plus grande flexibilité pour l'ajustement de la dose selon le poids du patient et sa réponse au traitement. De plus, la combinaison de ces dernières à celles déjà inscrites sur les listes permettrait un ajustement plus fin de la dose, si cela est nécessaire.

Chez les nourrissons nécessitant une dose inférieure à la plus faible teneur déjà inscrite (4 200 U de lipase), le besoin est actuellement en partie comblé en fractionnant de façon approximative les granules entériques administrées avec une cuillère de mesure ou des capsules de pancrélipases à des teneurs plus élevées. Ce faisant, l'ajout de pancrélipases à une teneur plus faible représenterait une option supplémentaire dans cette population en réduisant les manipulations nécessaires par les parents à l'administration de la dose prescrite.

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

Chez les patients recevant déjà un produit à base d'enzymes pancréatiques, l'ajout de teneurs plus élevées pourrait constituer une option supplémentaire en réduisant le fardeau posologique du nombre de capsules à prendre pour obtenir une dose équivalente. En effet, le traitement des adultes souffrant d'IPE attribuable à toute autre maladie pancréatique (p. ex., la pancréatite chronique) peut impliquer la prise de plusieurs capsules pour obtenir la dose souhaitée. Il existe plusieurs lignes directrices avec différentes recommandations concernant les doses du traitement de substitution par enzymes pancréatiques (Capruso 2019). Chez les adultes, celles rapportées dans la littérature varient généralement entre 20 0000 et 150 000 U de lipase par repas (Dominguez-Muno 2007, Lindkvist 2013, Lohr 2013, Toouli 2010, Perbtani 2019, Struyvenberg 2017).

En conclusion, à la lumière des données et de l'expérience clinique avec les formulations pancrélipases, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de Pancrease^MC MT 2 et Pancrease^MC MT 20 pour le traitement de l'IPE.

JUSTESSE DU PRIX

Les tableaux suivants présentent les prix de vente garantis de Pancrease^MC MT 2, de Pancrease^MC MT 20 et de leurs comparateurs pour le traitement de l'IPE.

Coût d'acquisition de Pancrease^MC MT 2 et de son principal comparateur

Médicament	Prix unitaire[a]	Coût d'acquisition du traitement pour 10 000 U de lipase[b]
Pancrélipase (2 600 U – 10 850 U – 6 200 U)[c], caps ent. Pancrease^MC MT 2	0,24 $/caps. ent.	0,90 $
COMPARATEUR		
Pancrélipase (4 200 – 17 500 U – 10 000 U)[c], caps. ent. Pancrease^MC MT 4	0,38 $/caps. ent.	0,90 $

Caps. ent. : Capsule entérique.

a Ces prix proviennent des prix de vente garantis soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* du 2 mars 2022.

b Ce calcul exclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

c Les unités sont respectivement pour : lipase/amylase/protéase.

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

Coût d'acquisition de Pancrease[MC] MT 20 et de ses principaux comparateurs

Médicament	Prix unitaire[a]	Coût d'acquisition du traitement pour 10 000 U de lipase[b]
Pancrélipase (21 000 U – 61 000 U – 37 000 U)[c], caps ent. Pancrease[MC] MT 20	1,90 $/caps. ent.	0,90 $
COMPARATEURS		
Pancrélipase (10 500 U – 43 750 U – 25 000 U)[c], caps. ent. Pancrease[MC] MT 10	0,95 $/caps. ent.	0,90 $
Pancrélipase (16 800 U – 70 000 U – /40 000 U)[c], caps. ent. Pancrease[MC] MT 16	1,52 $/caps. ent.	

Caps. ent. : Capsule entérique.

a Ces prix proviennent des prix de vente garantis soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* du 2 mars 2022.

b Ce calcul exclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

c Les unités sont respectivement pour : lipase/amylase/protéase.

À titre informatif, le coût d'acquisition pour 10 000 U de lipase de Pancrease[MC] MT 2 ou de Pancrease[MC] MT 20 (0,90 $) est plus élevé que celui des autres formulations de pancrélipase inscrites sur les listes de médicaments (0,16 à 0,44 $). Toutefois, notamment en raison du fait que l'interchangeabilité des marques de produits soit découragée, ces dernières n'ont pas été considérées.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer les coûts de Pancrease[MC] MT 2 et de Pancrease[MC] MT 20, à ceux d'autres formulations de pancrélipase (Pancrease[MC] MT 4, Cotazym ECS[MC] 8, Creon Minimicrosphères[MC] 6, Creon Minimicrosphères MICRO[MC], Ultrase[MC] et Pancrease[MC] MT 10, Pancrease[MC] MT 16, Cotazym ECS[MC] 20, Creon Minimicrosphères[MC] 10, Creon Minimicrosphères[MC] 25, Creon Minimicrosphères[MC] 35, Ultrase[MC] MT 12, Ultrase[MC] MT 20), sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires, pour le traitement de l'IPE. Notons que certains de ces comparateurs ne sont plus disponibles au Québec. Le fabricant estime que le coût de traitement avec 10 000 unités de lipase de Pancrease[MC] MT 2 ou de Pancrease[MC] MT 20 est plus élevé d'environ [redacted] à [redacted] $ par rapport à leurs comparateurs.

Selon l'INESSS, l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre les différentes formulations de pancrélipase semble justifiée, ainsi, le devis d'analyse de minimisation des coûts est conservé. Toutefois, compte-tenu des raisons précédemment citées quant à la non-interchangeabilité des lipases de marques différentes, l'Institut considère que le meilleur comparateur de Pancrease[MC] MT 2 est Pancrease[MC] MT 4. De même, il retient uniquement Pancrease[MC] MT 10 et Pancrease[MC] MT 16 comme comparateurs de Pancrease[MC] MT 20. Il ressort de cette analyse que le coût de traitement par unité de lipase de Pancrease[MC] MT 2 ou de Pancrease[MC] MT 20 est identique à celui de leurs comparateurs respectifs.

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

Analyse d'impact budgétaire

Le prix par unité de lipase de Pancrease[MC] MT 2 et de Pancrease[MC] MT 20 étant identique à celui de leurs comparateurs, aucun impact sur le budget de la RAMQ n'est attendu à la suite de leur inscription sur les listes des médicaments.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'inscrire Pancrease[MC] MT 2 et Pancrease[MC] MT 20 sur les listes de médicaments pour le traitement de l'IPE.

Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique de différentes formulations d'enzymes pancréatiques a déjà été reconnue par l'INESSS.
- Le procédé de fabrication, les caractéristiques physicochimiques ainsi que la composition de l'enrobage gastrorésistant de Pancrease[MC] MT 2 et MT 20 sont similaires à ceux de toutes les autres teneurs existantes de Pancrease[MC] MT.
- L'efficacité et l'innocuité de Pancrease[MC] MT 2 et de Pancrease[MC] MT 20 sont jugées comparables à toutes les autres teneurs de Pancrease[MC] MT utilisées seules ou en association.
- Pancrease[MC] MT 2 et Pancrease[MC] MT 20 représentent un choix de traitement supplémentaire.
- Pancrease[MC] MT 2 et Pancrease[MC] MT 20 ayant le même prix par unité de lipase que leurs comparateurs (Pancrease[MC] MT 4, Pancrease[MC] MT 10 et Pancrease[MC] MT 16), ils sont jugés efficients par rapport à ces derniers.
- Aucune incidence budgétaire n'est attendue à la suite de leur inscription sur les listes des médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **BGP Pharma.** Monographie de produit Creon[MC]. Ontario; décembre 2020.
- **Capurso G, Traini M, Piciucchi M, et coll.** Exocrine pancreatic insufficiency: Prevalence, diagnosis, and management. Clin Exp Gastroenterol 2019;12:129-39.
- **Domínguez-Muñoz JE**. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. Gastroenterol Hepatol (N Y) 2011;7(6):401-3.
- **European Medicines Agency (EMA).** 20 novembre 2014. Guideline on the use of phthalates as excipients in human medicinal products. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-use-phthalates-excipients-human-medicinal-products_en.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Creon 6[MC] – Insuffisance pancréatique exocrine. Québec. Qc:INESSS;2012. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2012/Creon6_2012_06_SCAV.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Creon Minimicrosphères[MC] 35— Insuffisance pancréatique exocrine. Québec. Qc:INESSS;2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2021/Creon_Minimicrospheres_35_2021_05.pdf

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

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Creon Minimicrosphères Micro[MC] – Insuffisance pancréatique exocrine. Québec. Qc:INESSS;2016. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2016/Creon_Minimicrospheres_Micro_2016_06.pdf
- **Keller BO, Davidson AG, Innis SM.** Phthalate metabolites in urine of CF patients are associated with use of enteric-coated pancreatic enzymes. Environ Toxicol Pharmacol 2009;27(3):424-7.
- **Lindkvist B.** Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. World J Gastroenterol 2013;19(42):7258-66.
- **Löhr JM, Oliver MR, Frulloni L.** Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. United European Gastroenterol J 2013;1(2):79-83.
- **Nestlé H.S.** Monographie de produit Viokace[MC]. Ontario; juillet 2020.
- **Organon.** Monographie de produit Cotazym[MC]. Québec; mars 2021.
- **Perbtani Y, Forsmark CE.** Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. F1000Res. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1991.
- **Santé Canada.** Feuille de route réglementaire pour les drogues biologiques (annexe D) au Canada.[En ligne. Page consultée le 19 avril 2022]. Disponible à : https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques/feuille-route-reglementaire-drogues-biologiques.html
- **Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD.** Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency - Breaking the myths. BMC Med 2017;15(1):29.
- **Toouli J, Biankin AV, Oliver MR, et coll.** Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. Med J Aust 2010;193(8):461-7.
- **Trapnell BC, Strausbaugh SD, Woo MS, et coll.** Efficacy and safety of PANCREAZE® for treatment of exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2011;10(5):350-6.
- **Van de Vijver E, Desager K, Mulberg AE, et coll.** Treatment of infants and toddlers with cystic fibrosis-related pancreatic insufficiency and fat malabsorption with pancrelipase MT. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;53(1):61-4.
- **Vivus Inc.** Monographie de produit Pancrease[MC] MT. Ontario; août 2020.

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

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

SARCLISA[MC]

Myélome multiple

Avis transmis au ministre en mai 2022

Marque de commerce : Sarclisa
Dénomination commune : Isatuximab
Fabricant : SanofiAven
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneurs : 20 mg/ml (5 ml et 25 ml)

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Sarclisa[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire (MM R/R).

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'isatuximab est un anticorps monoclonal humain qui cible spécifiquement la protéine CD38, glycoprotéine surexprimée à la surface des cellules tumorales du myélome multiple. Il agit en induisant la mort des cellules tumorales, notamment grâce à des effets directs sur la tumeur et à des effets immunomodulateurs.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'isatuximab s'administre par voie intraveineuse (IV) et il est notamment indiqué « en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone, dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire qui ont déjà reçu de 1 à 3 intentions de traitement ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le myélome multiple est un cancer hématologique de la moelle osseuse qui touche les plasmocytes, un type de lymphocytes B matures responsables de la sécrétion d'anticorps lors de la réponse immunitaire. Bien qu'il s'agisse de la 2e hémopathie la plus répandue (10 à 17 %) après le lymphome non hodgkinien (Das 2022, Dimopoulos 2022**,** Siegel 2021), le myélome multiple ne représente que le 15e cancer le plus fréquemment diagnostiqué au Canada (1,5 % des cas incidents) et la 14e cause de décès par cancer (1,9 % des décès) (Brenner 2020). En 2021, la Société canadienne du cancer (SCC) a estimé qu'environ 980 nouveaux cas de myélome multiple ont été diagnostiqués au Québec et que 430 personnes en sont décédées. Dans les dernières décennies, la survie des patients s'est améliorée, passant à 5 ans, de 28 % en 1975 à 56 % en 2012; environ 33 % des patients sont maintenant en vie à 10 ans (Das 2022, Hemminki 2021). La survie, estimée entre 4 et 10 ans, varie selon l'âge au diagnostic, le risque cytogénétique et le stade de la maladie d'après les critères du *Revised - International Stadification System* (R-ISS) (Bobin 2020, Moreau 2017, Palumbo 2015, van de Donk 2021).

Le myélome multiple est une maladie évolutive grave, généralement incurable, qui se caractérise par des périodes de maladie progressive symptomatique et de maladie contrôlée par des traitements. Son évolution clinique est très variable en raison d'une hétérogénéité génétique importante découlant de l'accumulation de mutations génétiques somatiques et de l'apparition d'anomalies chromosomiques pendant le développement cellulaire des plasmocytes (Hemminki 2021, van de Donk 2021). Les complications engendrées par la progression de la maladie comprennent l'apparition de lésions ostéolytiques entraînant des douleurs osseuses et des fractures pathologiques, l'hypercalcémie, l'insuffisance rénale, le syndrome d'hyperviscosité, les cytopénies ainsi qu'une défaillance immunitaire qui se manifeste par une vulnérabilité accrue aux infections (Das 2022). Ce type de cancer touche davantage les hommes que les femmes (8,8 contre 5,7 cas incidents par 100 000 personnes) et sa fréquence augmente avec l'âge. À cet égard, l'âge médian au diagnostic est d'environ 69 ans; il touche rarement les personnes de moins de 45 ans (< 4 % des cas incidents) (Bobin 2020, Howlander 2020). Des antécédents familiaux, l'obésité et l'embonpoint, l'exposition à certaines substances chimiques, certaines conditions auto-immunes ou infections virales ainsi qu'une ethnicité africaine-américaine sont également des facteurs qui augmentent le risque d'apparition d'un myélome multiple (Das 2022, Hemminki 2021).

En 1re intention, le traitement du myélome multiple symptomatique dépend de l'admissibilité à une chimiothérapie à haute dose, suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Or, peu de patients vont recevoir une autogreffe, en raison notamment de leur âge ou de la présence de comorbidités. Les traitements alors offerts reposent principalement sur le daratumumab (Darzalex[MC]) en association avec la lénalidomide (Revlimid[MC] et versions génériques) et la dexaméthasone (DRd) ou, parfois, avec le bortézomib (Velcade[MC] et versions génériques), le melphalan (Alkeran[MC] et versions

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

génériques) et la prednisone (D-VMP). L'usage du bortézomib combiné au cyclophosphamide et à la dexaméthasone (CyBorD) ou de la lénalidomide combinée à la dexaméthasone (Rd) sont également des options. Si l'autogreffe est envisageable, le traitement d'induction standard est le protocole CyBorD, bien que d'autres options soient possibles, notamment l'association de lénalidomide, de bortézomib et de dexaméthasone (RVd). Un traitement d'entretien avec la lénalidomide en monothérapie peut être offert après la greffe. À la progression de la maladie, les options thérapeutiques dépendent du traitement reçu en 1re intention et de l'état de santé global du patient. Une trithérapie constitue généralement le traitement standard. Les associations DRd ou DVd (daratumumab/bortézomib/dexaméthasone) ainsi que le carfilzomib (Kyprolis^MC) combiné à la dexaméthasone, avec la lénalidomide (KRd) ou sans (Kd), peuvent être envisagés chez les patients n'ayant pas déjà reçu l'un de ces médicaments. Le protocole CyBorD ou l'association bortézomib et dexaméthasone (Vd) peuvent parfois être des options si la durée de la 1re rémission a été suffisamment longue. Lorsque la maladie récidive après l'usage d'un immunomodulateur (IMiD), d'un inhibiteur du protéasome (IP) et d'un anticorps ciblant le CD38, les options thérapeutiques sont plus limitées. La pomalidomide (Pomalist^MC), administrée en association avec la dexaméthasone (Pd), et l'association Kd, constituent les principales options de traitement. Les patients ne pouvant recevoir aucun de ces traitements se voient offrir des soins de confort.

Besoin de santé

Un myélome multiple nouvellement diagnostiqué est généralement sensible à une variété de médicaments. Cependant, bien que la réponse obtenue initialement soit habituellement durable, aucun des traitements offerts n'est curatif et une rechute à plus ou moins long terme est inévitable. Les patients atteints de myélome multiple reçoivent donc au cours de l'évolution de leur maladie plusieurs intentions de traitement. À chaque rechute, la maladie devient de plus en plus réfractaire et difficile à traiter par les options thérapeutiques existantes et l'espérance de vie des patients diminue. Malgré l'émergence de plusieurs traitements efficaces dans les dernières années, l'exposition croissante aux agents comme la lénalidomide, le bortézomib ou le daratumumab en 1re intention restreint fortement le choix des traitements lors d'une récidive en raison de la résistance développée par le cancer. En plus de la paucité des traitements alors possibles, leur efficacité est relativement modeste. Il existe donc un besoin de traitements plus efficaces pouvant prolonger la vie de ces patients ou, du moins, retarder l'évolution de leur maladie, et améliorer leur qualité de vie, au profil de toxicité acceptable et au mode d'administration favorable. Puisque le myélome multiple touche particulièrement des personnes âgées ayant de nombreuses comorbidités, les nouveaux traitements doivent pouvoir être utilisés chez cette population fragile.

Analyse des données

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

<u>Étude IKEMA</u>

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association isatuximab/carfilzomib/dexaméthasone (IsaKd) à celles de l'association Kd. Il inclut 302 adultes atteints d'un MM R/R, ayant déjà reçu de 1 à 3 traitements. Les sujets devaient également présenter un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2 et une maladie mesurable. Ceux qui avaient déjà été exposés au carfilzomib ou qui étaient atteints d'un myélome multiple

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

réfractaire primaire ou réfractaire à un traitement ciblant le CD38 n'étaient pas admissibles à l'étude. La répartition aléatoire a été effectuée selon un rapport de 3:2 et par stratification selon le nombre de traitements antérieurs (1 ou > 1) et le stade de la maladie selon le R-ISS (I-II ou III). L'isatuximab était administré à raison d'une dose de 10 mg/kg les jours 1, 8, 15 et 22 du 1er cycle, puis les jours 1 et 15 des cycles de 28 jours subséquents. Le carfilzomib était administré par voie IV, à une posologie de 20 mg/m^2 les jours 1 et 2 et de 56 mg/m^2 les jours 8, 9, 15 et 16 du 1er cycle de 28 jours. Par la suite, il a été administré à la posologie de 56 mg/m^2 les jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16 des cycles subséquents. La dexaméthasone était quant à elle administrée par voie orale à raison de 20 mg les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 et 23. Les traitements étaient cessés à la progression de la maladie ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs, leur administration pouvait être interrompue ou les doses pouvaient être réduites.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression évaluée par un comité indépendant. Une analyse intermédiaire de ce paramètre a été réalisée après la survenue de 65 % des événements prévus (159 événements). Le seuil de signification statistique pour cette analyse a été établi à 0,005 avec la méthode d'O'Brien-Flemming. Si l'association IsaKd s'avérait supérieure à l'association Kd, une analyse hiérarchique des paramètres secondaires clés était réalisée. Les principaux résultats de l'analyse intermédiaire, obtenus sur la population en intention de traiter après un suivi médian de 20,7 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude IKEMA (Moreau 2021)

Paramètre d'efficacité[a,b]	IsaKd (n = 179)	Kd (n = 123)	RRI (IC95 %) ou valeur p
ANALYSE INTERMÉDIAIRE DE LA SURVIE SANS PROGRESSION : SUIVI MÉDIAN DE 20,7 MOIS			
Survie médiane sans progression	Non atteinte	19,15 mois	0,53 (0,39 à 0,89) p = 0,0007[c]
Réponse tumorale objective[d]	87 %	83 %	p = 0,19[e]
Très bonne réponse partielle ou mieux[f]	73 %	56 %	p = 0,0011[g]
Taux de négativité de la maladie résiduelle minimale (10^{-5})[h]	30 %	13 %	p = 0,0004[g]
Réponse complète ou mieux[i]	40 %	28 %	nd
Pourcentage de patients en vie	82,7 %	79,7 %	nd
Durée médiane de la réponse	Non atteinte	Non atteinte	0,42 (0,30 à 0,67)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; IsaKd : Association isatuximab/carfilzomib/dexaméthasone; nd : Non disponible; Kd : Association carfilzomib/dexaméthasone; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Le paramètre principal ainsi que les paramètres secondaires ont été évalués selon l'ordre hiérarchique suivant : survie sans progression, réponse tumorale objective, très bonne réponse partielle (TBRP) ou mieux, taux de négativité de la maladie résiduelle minimale, réponse complète ou mieux et survie globale.

b Résultats selon le comité indépendant.

c Le seuil de significativité prédéfini de 0,005, calculé selon la méthode d'O'Brien-Flemming, est atteint.

d Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse partielle ou mieux déterminée selon les critères de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG, Kumar 2016).

e Le seuil de significativité prédéfini de 0,05 n'est pas atteint.

f Pourcentage de patients ayant obtenu une TBRP ou mieux, déterminée selon les critères de l'IMWG (Kumar).

g L'analyse statistique de ce paramètre est exploratoire en raison de l'échec de la stratégie d'analyse statistique hiérarchique.

h Défini par l'obtention, dans la population présentant une TBRP ou mieux ayant pu être évaluée, d'un nombre de cellules tumorales persistant dans la moelle inférieur au seuil de 10^{-5} (1 cellule tumorale/100 000 cellules), à toutes les évaluations prédéfinies. Résultat exprimé en pourcentage de patients.

i Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète ou complète stricte, déterminée selon les critères de l'IMWG (Kumar).

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

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique, malgré certaines limites.
- L'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets, ni des investigateurs, ce qui constitue une limite qui pourrait favoriser le traitement à l'étude. Toutefois, l'évaluation des paramètres subjectifs par un comité indépendant atténue le risque de biais de détection. Il est de plus convenu que l'insu aurait été difficile à préserver, en raison notamment des réactions à la perfusion liées à l'isatuximab.
- Bien que les sujets soient généralement bien répartis entre les groupes, des déséquilibres importants en faveur de l'association Kd ont été observés quant aux pourcentages de patients qui ont moins de 65 ans (49 % contre 54 %), ou qui ont un ECOG de 0 (53 % contre 59 %), une insuffisance rénale (26 % contre 16 %) ou un stade ISS de 1 (50 % contre 58 %). Comme une corrélation a été rapportée entre le stade ISS au moment du diagnostic et la survie (Palumbo 2015), un effet sur les résultats de l'étude en faveur du Kd ne peut être exclu. Toutefois, des disparités en faveur de l'association IsaKd sont aussi observées. Elles concernent principalement la proportion de patients ayant déjà reçu 3 intentions de traitement (18 % contre 24 %) ou étant réfractaires 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).

leur traitement précédent (50 % contre 59 %). Selon l'INESSS, malgré l'incertitude, il est improbable que l'ensemble de ces déséquilibres aient grandement influencé les résultats d'efficacité.

- Les risques de biais de performance et d'attrition sont jugés faibles. L'étude comporte un nombre suffisant de sujets selon le calcul de la taille d'échantillonnage effectué au préalable, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et les participants ont été évalués de façon similaire sans égard au traitement reçu. De plus, peu de sujets ont été perdus au suivi et les déviations majeures du protocole sont globalement similaires dans les 2 groupes.
- Bien que la stratification effectuée lors de la répartition aléatoire comporte des éléments jugés pertinents, l'INESSS est d'avis que l'inclusion du risque cytogénétique aurait été souhaitable.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé acceptable dans le contexte du traitement du MM R/R.
- Le plan statistique est adéquat pour évaluer l'ensemble des paramètres considérés comme importants.

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

- L'association Kd n'est pas un comparateur adéquat pour évaluer l'efficacité d'un traitement dans une population atteinte d'un MM R/R n'ayant jamais été exposée à un anticorps ciblant le CD38. En effet, selon les cliniciens consultés et les sociétés savantes (Mikhael 2019, NCCN 2022), cette classe de médicaments devrait être intégrée au schéma thérapeutique le plus tôt possible, soit en 1re ou en 2e intention de traitement. Il est de plus convenu que l'efficacité des doublets est inférieure à celles des triplets de médicaments, reléguant ceux-ci à des intentions de traitement ultérieures. Pour ces raisons, l'association Kd est maintenant administrée en 3e ou en 4e intention de traitement. En 2e intention, les traitements de référence dans la population étudiée sont le DRd ou le DVd si la lénalidomide a été administrée auparavant.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient d'un âge médian de 64 ans, 95 % avaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1, 24 % présentaient des anomalies cytogénétiques à risque élevé et 15 %, une maladie de stade III selon les critères R-ISS. Les sujets avaient reçu un nombre médian de 2 intentions de traitement et environ 33 % d'entre eux étaient réfractaires à la lénalidomide, 33 %, au bortézomib et 15 %, à ces 2 traitements. Notons qu'un patient avait reçu du daratumumab antérieurement. La majorité avait reçu une greffe autologue de cellules souches (61 %).
- Selon les cliniciens consultés, la population étudiée est particulièrement jeune pour le MM R/R. En effet, seulement 9 % des participants de l'étude IKEMA sont âgés de plus de 75 ans, ce qui n'est pas représentatif de leur pratique clinique, où près de 40 % des patients appartiennent à ce groupe d'âge. Toutefois, étant donné le schéma d'administration très exigeant du carfilzomib (6 perfusions de plusieurs heures par mois) qui fait en sorte que les patients âgés semblent généralement moins enclins à le recevoir, il s'agit d'une population qui correspond somme toute à celle à laquelle ce traitement serait offert au Québec, soit des patients relativement jeunes qui n'ont pas encore été exposés à un anti-CD38. Notons qu'en raison de l'inscription récente du daratumumab, sous forme IV et sous-cutanée, sur la *Liste des médicaments – Établissement*, la majorité des patients nouvellement diagnostiqués recevront un anti-CD38 en 1re intention de traitement.

Les résultats de l'analyse intermédiaire démontrent que l'association IsaKd améliore la survie sans progression des patients atteints d'un MM R/R ayant déjà reçu 1 à 3 traitements, comparativement à l'association Kd. Bien que l'ampleur du gain en matière de mois ne puisse, pour l'instant, être déterminée en raison d'un nombre insuffisant d'événements survenus dans le groupe IsaKd (27 %), une nette

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

séparation des courbes de survie sans progression est constatée à partir du 8e mois de suivi et la diminution de 47 % du risque de progression ou de décès est jugée importante. Le bénéfice sur la survie sans progression est par ailleurs corroboré par l'évaluation des investigateurs. Il est également observé dans la majorité des sous-groupes prédéfinis, y compris chez les personnes ayant une insuffisance rénale ainsi que chez celles avec des facteurs de mauvais pronostics, ce qui renforce la portée des conclusions. Dans certains sous-groupes, aucun bénéfice statistiquement significatif n'est démontré, probablement en raison d'une puissance statistique insuffisante. Notons que ces analyses sont exploratoires.

Les résultats montrent également que l'association IsaKd n'est pas supérieure à la bithérapie pour induire une réponse tumorale objective chez les personnes atteintes d'un MM R/R; les taux de réponse étant jugés élevés dans les 2 groupes. En raison de la séquence d'évaluation hiérarchisée, les résultats des autres paramètres secondaires sont exploratoires. Ils suggèrent toutefois que l'association IsaKd semble permettre à un pourcentage important de patients d'obtenir une très bonne réponse partielle ou mieux ou une maladie résiduelle minimale négative (au seuil de 10^{-5}), par rapport à l'association Kd. De plus, ces réponses surviennent rapidement (moins de 2 mois) et elles semblent durables, les médianes n'étant pas atteintes au moment de l'analyse. Finalement, bien que la survie globale n'ait pas été évaluée, le pourcentage de patients en vie est élevé dans les deux groupes.

Des effets indésirables de grade 3 ou plus sont survenus chez 72 % des patients traités par l'association IsaKd comparativement à 48 % de ceux ayant reçu l'association Kd. Les plus fréquemment observés avec la trithérapie, par rapport à la bithérapie, sont les thrombocytopénies (30 % contre 24 %), les neutropénies (19 % contre 7 %), les pneumonies (21 % contre 14 %) et la dyspnée (5 % contre 1 %). Une proportion plus importante de participants traités par l'association IsaKd a nécessité un arrêt temporaire du traitement (60 % contre 45 %) (EMA 2021). Par contre, la fréquence des abandons en raison des effets indésirables est inférieure dans ce groupe (8 % contre 14 %). Dans le groupe ayant reçu l'isatuximab, 46 % et 1 % des patients ont respectivement expérimenté des effets indésirables de tous grades ou de grades 3 ou 4 liées à la perfusion (la plupart survenant lors de la première perfusion). En conséquence, l'INESSS considère que l'association Kd provoque des effets indésirables significatifs et fréquents. L'ajout de l'isatuximab à cette bithérapie en augmente globalement la toxicité.

Une analyse de la qualité de vie a été réalisée sur la population évaluable de l'étude IKEMA. Les questionnaires utilisés, soit le *Quality-of-Life Questionnaire Core module 30* (QLQ-C30) et le *Quality-of-Life Questionnaire – Multiple Myeloma module 20* (QLQ-MY20), de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC), sont des outils validés. Les résultats sont toutefois rapportés de façon très parcellaire et le pourcentage de patients ayant rempli le questionnaire à chacune des évaluations n'est pas dévoilé. Néanmoins, il ressort des résultats disponibles une absence de différence entre les groupes quant au changement de la qualité de vie dans le temps, selon le score de santé global. L'ajout de l'isatuximab à l'association Kd ne semble donc pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients. La portée de ces résultats est cependant très limitée notamment en raison du devis ouvert de l'étude.

<u>Comparaison indirecte entre les associations IsaKd et DVd</u>

Dans le contexte québécois actuel, les principales options thérapeutiques offertes aux patients atteints d'un MM R/R qui n'ont pas encore été exposés à un anticorps ciblant le CD38 sont les associations DRd et DVd. Puisqu'en 1re intention, la plupart de ces patients reçoivent des traitements contenant de la

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

lénalidomide, jusqu'à la progression de la maladie, l'association DVd est jugée la plus appropriée comme comparateur. En l'absence de données la comparant directement à l'association IsaKd, le fabricant a soumis une MAenR non publiée.

Cette MAenR contient de multiples comparaisons, mais celle entre les associations IsaKd et DVd repose sur un réseau ouvert qui comprend 3 liens entre les traitements d'intérêt. Les données cliniques sont tirées des études IKEMA (Moreau), ENDEAVOR (Dimopoulos 2016, Dimopoulos 2017) et CASTOR (Palumbo 2016, Spencer 2018), des essais de phase III à répartition aléatoire, jugées de bonne qualité méthodologique. Globalement, les résultats de l'analyse, réalisée à l'aide d'un modèle bayésien à effet fixe, indiquent une absence de différence d'efficacité entre les associations IsaKd et DVd en ce qui concerne la survie sans progression, la survie globale et les taux de réponse. Les intervalles de crédibilité associés au rapport des risques instantanés sont toutefois larges, ce qui témoigne d'un manque de précision et de résultats incertains. De plus, bien que la qualité méthodologique de cette MAenR soit jugée satisfaisante, certaines différences entre les études constituent des limites qui incitent à la prudence. Notons, entre autres, le nombre de traitements antérieurs et le suivi des patients. À cet égard, les patients des études IKEMA et ENDEAVOR avaient reçu 2 traitements en médiane par rapport à 1 dans l'étude CASTOR, et le suivi médian de ces études lors de l'analyse primaire était respectivement de 20,7, 11,5 et 7,4 mois. Le protocole d'administration de l'association Vd varie aussi selon les études. En effet, dans l'étude CASTOR, l'association Vd est administrée sur 9 cycles, tandis que dans l'étude ENDEAVOR, elle est administrée jusqu'à la progression de la maladie. Un biais favorisant l'IsaKd ne peut également être écarté en ce qui concerne l'exposition antérieure à un IP : 66 et 54 % des patients des études CASTOR et ENDEAVOR respectivement avaient déjà été exposés au bortézomib (43 % des patients y étaient réfractaires dans CASTOR), tandis que ceux de l'étude IKEMA n'avaient jamais été exposés au carfilzomib, ce qui peut influer sur l'efficacité différentielle entre les associations IsaKd et DVd. Enfin, les analyses dans les sous-populations exposée ou réfractaire à la lénalidomide sont incertaines et difficiles à interpréter puisque cela n'était pas un facteur d'inclusion et que leur proportion varie selon les études.

Malgré ces différences, l'INESSS est d'avis que le devis et les populations de ces études sont assez similaires pour que les résultats de survie sans progression puissent être retenus. Il considère toutefois qu'ils sont empreints d'incertitude. Pour ce qui est de la survie globale, l'interprétation des résultats est limitée par l'immaturité des données et les traitements subséquents. Il est donc difficile de tirer des conclusions sur ce paramètre. Aucune conclusion n'a pu être tirée quant à l'innocuité et à la qualité de vie comparatives, car celles-ci n'ont pas été évaluées. Notons que les résultats obtenus dans cette analyse sont corroborés par ceux d'une autre comparaison indirecte (Botta 2021).

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation de l'isatuximab, l'INESSS a reçu une communication de l'organisme Myélome Canada. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de cette correspondance.

Cet organisme rapporte les résultats d'un sondage mené en ligne entre le 22 avril et le 9 mai 2021, par courriel et dans les médias sociaux, auprès de patients canadiens atteints d'un myélome multiple. Les questions du sondage portaient sur l'expérience des patients tant avec leurs traitements actuels et antérieurs, qu'avec l'association IsaKd. Il a permis de recueillir la rétroaction de 208 patients diagnostiqués d'un myélome multiple (dont 38 Québécois). Il est à noter que 48 d'entre eux n'étaient pas admissibles au sondage, puisqu'ils n'avaient pas reçu au moins un traitement de 1re intention. Deux 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).

seulement ont été traités par l'IsaKd, dont l'un n'a pas répondu à la plupart des questions sur le médicament à l'étude. Le reste des patients (n = 206) ont pu décrire leur expérience avec le myélome multiple.

Les patients témoignent que le myélome multiple cause notamment des infections, des troubles rénaux, des problèmes de mobilité, de la douleur, des neuropathies et une fatigue importante. Tous ces symptômes peuvent nuire à leur capacité à travailler, à voyager, à faire de l'exercice, à remplir leurs obligations familiales ainsi qu'à accomplir leurs activités quotidiennes; ils contribuent à la détérioration de leur qualité de vie. La majorité des répondants sont d'ailleurs d'avis qu'il est important que les nouveaux traitements puissent améliorer leur qualité de vie et entraîner moins d'effets indésirables que ceux déjà existants. À cet égard, ils mentionnent les infections, la confusion et la douleur, auxquelles s'ajoutent la fatigue, les neuropathies et l'insomnie comme effets indésirables liés aux traitements reçus et ayant le plus altéré leur qualité de vie. Notons que les personnes sondées ayant été traitées par le carfilzomib ont qualifié, en moyenne, d'assez bonne leur expérience avec celui-ci, mais ont signalé la fatigue et la diarrhée comme effets indésirables les plus intolérables avec ce traitement. Bien que les options thérapeutiques disponibles actuellement puissent être efficaces, les personnes atteintes mentionnent que les incertitudes ressenties quant à l'avenir et à l'accessibilité aux nouveaux médicaments peuvent générer une anxiété importante chez plusieurs, ne sachant pas ce qui sera disponible pour eux lorsque la maladie deviendra réfractaire au traitement qu'ils prennent, ou s'ils pourront même recevoir un nouveau traitement. Par conséquent, ils expriment un besoin de nouveaux traitements permettant de prolonger la rémission, maîtriser la maladie ou, du moins, freiner ou ralentir son évolution, diminuer les symptômes associés, améliorer leur qualité de vie, et, si possible, prolonger leur vie. Ils désirent également avoir accès aux technologies les plus récentes, mais souhaitent que ces dernières nécessitent le moins de déplacements possibles vers les centres hospitaliers.

Pour l'un des 2 répondants qui a reçu l'association IsaKd, ce traitement est efficace et répond à ses attentes; l'autre n'a pas répondu à cette question. L'un des participants a déclaré que les nausées, les vomissements et les thrombocytopénies provoqués par ce traitement étaient totalement intolérables, mais que celui-ci avait amélioré son état de santé et de mieux-être. L'autre participant a indiqué que l'IsaKd ne lui avait causé aucun effet négatif et que sa qualité de vie était très bonne avec ce médicament.

Perspective du clinicien

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

Le myélome multiple est, à quelques exceptions près, une maladie incurable. Les cliniciens font remarquer que même si celle-ci répond généralement très bien et de façon durable aux traitements de 1re intention, la maladie récidive inévitablement et, à chacune de ces rechutes, elle devient de plus en plus réfractaire et difficile à traiter. Au Québec, quelques traitements avérés efficaces peuvent être utilisés en 2e intention ou plus, selon ce qui a été administré précédemment. Les cliniciens font état qu'actuellement, les patients reçoivent principalement, en 1re intention, les associations CyBorD et Rd. Selon eux, l'inscription récente du daratumumab en 1re intention changera assurément l'approche thérapeutique en 2e intention, puisqu'ils jugent primordial que les patients soient exposés à un anticorps ciblant le CD38 le plus rapidement possible afin de maximiser son effet. La majorité des patients devrait tout de même continuer à recevoir de la lénalidomide en 1re intention, soit en association avec le daratumumab ou comme

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 d'entretien. Puisque ces traitements sont administrés jusqu'à la progression du myélome, la majorité des patients auront une maladie réfractaire à ce médicament à la récidive et nécessiteront des traitements qui n'en contiennent pas. Les cliniciens mentionnent également qu'ils privilégient les triplets de médicaments aux doublets, car ils sont généralement plus efficaces. Les patients qui n'auront pas déjà reçu d'anticorps ciblant le CD38 se verront, selon eux, majoritairement offrir l'association DVd en 2e intention et les associations Pd et Kd en 3e ou en 4e intention.

Comme pour l'association DVd, les cliniciens sont d'avis que l'association IsaKd serait offerte presque exclusivement en 2e intention aux patients qui n'auront pas reçu de daratumumab en 1re intention, et qu'en conséquence, un doublet de médicaments, tel celui utilisé dans l'étude IKEMA, n'est pas pertinent comme comparateur. Nonobstant cet élément, ils estiment que les résultats de cette étude permettent malgré tout de démontrer qu'il est avantageux d'ajouter l'isatuximab à l'association Kd puisque cela retarde de façon cliniquement importante la progression de la maladie et que la réponse tumorale obtenue semble plus profonde comme en témoigne l'augmentation cliniquement significative du pourcentage de patients qui obtiennent une très bonne réponse partielle ou mieux ou une maladie résiduelle négative. Ils font également ressortir que la toxicité de ce traitement est acceptable. Les infections et les cytopénies observées sont attendues, car elles sont propres à la classe des anti-CD38, et elles peuvent être prises en charge adéquatement. Les cliniciens soulignent que l'expérience acquise avec le daratumumab dans les dernières années leur permet maintenant de bien gérer, avec de la prémédication, les réactions à la perfusion survenant avec les anti-CD38.

Bien que certains cliniciens se soient avoués surpris par les résultats de la MAenR, puisqu'ils s'attendaient à la démonstration d'une efficacité supérieure de l'association IsaKd, ils concèdent que ce traitement semble avoir une efficacité similaire à celle du DVd. En conséquence, le choix entre les deux anti-CD38, soit le daratumumab et l'isatuximab, s'effectuerait selon ce que les patients ont reçu en 1re intention, leur préférence et leurs comorbidités. Ils mentionnent qu'ils auraient tendance à offrir l'IsaKd aux patients dont la maladie est réfractaire à la lénalidomide, puisque chez ces derniers, la survie médiane sans progression avec le DVd est d'environ 6 à 8 mois selon certaines études et des données de vie réelle, ce qui leur semble inférieur aux bénéfices qu'ils pourraient obtenir avec l'IsaKd. À cet égard, ils font remarquer que les analyses de sous-groupes de l'étude IKEMA indiquent une médiane de survie sans progression non atteinte après environ 20 mois de suivi chez les patients dont la maladie est réfractaire à la lénalidomide, ce qu'ils considèrent cliniquement très important. Ces patients représentent une grande partie de ceux vus en 2e intention dans leur pratique clinique. L'association DVd est administrée pendant 9 à 10 mois et par la suite, le daratumumab est poursuivi en monothérapie jusqu'à la progression. Selon les cliniciens, l'efficacité du daratumumab en monothérapie comme traitement d'entretien est modeste. L'accès à un triplet administré en continu jusqu'à la progression de leur maladie leur apparaît donc important. D'un autre côté, le schéma d'administration standard du carfilzomib est particulièrement exigeant puisqu'il nécessite plusieurs déplacements par semaine en centre hospitalier pour recevoir la perfusion IV, ce qui peut être un frein pour des patients âgés ou pour ceux qui ne voudraient ou ne pourraient pas se déplacer aussi souvent. Un autre élément à tenir en compte est la cardiotoxicité que peut entraîner le carfilzomib et qui peut en limiter l'administration chez certains patients.

Comme il en a été fait mention, les cliniciens sont d'avis que l'inscription récente du daratumumab en 1re intention changera l'approche thérapeutique en 2e intention, mais seulement chez les patients non admissibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Ils soulignent que ces derniers recevront

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

majoritairement l'association DRd en 1re intention, barrant ainsi la voie à l'IsaKd en 2e intention, puisqu'il n'y a pas de données qui appuient un traitement subséquent avec un autre anti-CD38. Par contre, cela n'influencerait pas l'algorithme de traitement des patients admissibles à la greffe qui recevront toujours un traitement d'induction principalement à base de bortézomib et un traitement d'entretien à base de lénalidomide après la greffe. Ces patients pourraient ainsi recevoir l'IsaKd en 2e intention. En plus de sa voie d'administration IV, le daratumumab peut être offert par voie sous-cutanée, faisant en sorte que l'entièreté de l'association DVd serait donnée par voies sous-cutanée et orale, réduisant du même coup le temps d'administration du triplet à une trentaine de minutes. Malgré cet avantage, certains cliniciens sont d'avis qu'ils auraient quand même tendance à offrir l'IsaKd en premier lieu aux patients aux prises avec une maladie réfractaire à la lénalidomide.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

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

- Le myélome multiple est un cancer évolutif et incurable qui touche particulièrement les personnes âgées; près de 40 % des personnes atteintes ont plus de 75 ans.
- Le schéma thérapeutique standard du MM R/R, chez les patients qui n'ont jamais été exposés à un anticorps ciblant le CD38, repose d'abord sur l'usage, sous forme d'un triplet, de cette classe de médicaments associée à un IMiD ou à un IP, et à la dexaméthasone. L'association DVd est la plus souvent administrée, puisque la plupart des patients ont une maladie réfractaire à la lénalidomide en 2e intention ou plus. Son efficacité est toutefois modérée et elle est difficile à tolérer à long terme.
- Il existe un besoin de traitements plus efficaces, mieux tolérés, qui ont un mode d'administration plus accommodant et qui améliorent la qualité de vie des personnes atteintes d'un MM R/R.
- Les données d'efficacité reposent sur une étude de phase III comparative, à répartition aléatoire ainsi que sur une MAenR comparant notamment les associations IsaKd et DVd. Ces analyses sont de bonne qualité méthodologique.
- Les résultats de l'étude IKEMA démontrent que l'ajout de l'isatuximab à l'association Kd réduit de 53 % le risque de progression ou de décès et induit une réponse tumorale objective chez 87 % des patients atteints d'un MM R/R, qui semble plus profonde que celle obtenue avec le doublet. L'ampleur des bénéfices est jugée cliniquement importante par les cliniciens.
- Malgré certaines incertitudes, les résultats de la MAenR indiquent que les associations IsaKd et DVd semblent avoir une efficacité similaire en matière de survie sans progression et de taux de réponse. Les résultats de survie globale sont hautement incertains en raison de l'immaturité des données.
- L'association Kd entraîne des effets indésirables significatifs. L'ajout de l'isatuximab à cette association de médicaments en augmente la toxicité. L'innocuité différentielle par rapport à l'association DVd n'a pas été évaluée. Selon les cliniciens, la toxicité de l'association IsaKd est acceptable; les effets indésirables qu'elle provoque sont connus et peuvent être pris en charge adéquatement.
- L'ajout de l'isatuximab à l'association Kd ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients. Les résultats sont toutefois incertains. La qualité de vie différentielle par rapport à l'association DVd n'a pas été évaluée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 consultés sont d'avis que l'association IsaKd représente une option de traitement supplémentaire efficace pour les patients atteints d'un MM R/R qui n'ont pas encore été exposés à un anticorps ciblant le CD38.
- Les patients témoignent d'un besoin de nouveaux traitements efficaces, bien tolérés et dont la voie et la fréquence d'administration amélioreraient leur qualité de vie.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'isatuximab, en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone (IsaKd), est démontrée pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire (MM R/R), chez les patients ayant déjà reçu au moins une intention de traitement.

Motifs de la position unanime

- Les membres considèrent que l'étude IKEMA est de bonne qualité méthodologique et que ses résultats permettent de reconnaître les bénéfices cliniques sur la survie sans progression de la maladie liés à l'ajout de l'isatuximab à l'association carfilzomib/dexaméthasone (Kd). Ils considèrent également que même si l'ajout de l'isatuximab ne permet pas à plus de patients d'obtenir une réponse tumorale objective, cette dernière semble plus profonde.
- Les membres conviennent que l'association IsaKd serait principalement administrée en 2e intention de traitement aux patients n'ayant jamais été exposés à un anti-CD38 et que l'association DVd est le principal traitement offert à ce stade de la maladie. Ils sont d'avis que la méta-analyse en réseau permet de reconnaître, malgré des incertitudes, que l'association IsaKd aurait une efficacité similaire à celle de l'association DVd.
- Même si l'usage de l'association IsaKd est associé à des effets indésirables importants, les membres sont rassurés par les propos des cliniciens qui affirment que l'innocuité du carfilzomib est bien connue, que celle de l'isatuximab est similaire à celle des médicaments de la même classe et que leurs effets indésirables respectifs peuvent être atténués au moyen d'une prise en charge adéquate par l'équipe traitante.
- Les membres sont d'avis qu'étant donné une efficacité qui ne se distingue pas de celle de l'association DVd, de l'absence de démonstration d'un profil d'innocuité plus favorable, d'un mode d'administration moins favorable et d'une fréquence d'administration plus élevée que le traitement usuel, l'association IsaKd ne constitue qu'une option de traitement supplémentaire pour les patients atteints d'un MM R/R qui n'ont pas encore été exposés à un anti-CD38.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix soumis de Sarclisa[MC], en association avec Kd, et de ses comparateurs, ainsi que leur coût d'acquisition se trouvent dans le tableau suivant.

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

Coût d'acquisition de l'isatuximab en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone et de ses principaux comparateurs

Médicaments	Prix unitaire[a]	Coût d'acquisition pour 28 jours de traitement[bc]
Isatuximab (Isa) Sarclisa MC Pd. Perf. I.V. + **Carfilzomib** (K) Kyprolis MC Pd. Perf. I.V. + **Dexaméthasone** (d)Versions génériques	(Isa) 757,90 $/fiole de 100 mg (Isa) 3 789,49 $/fiole de 500 mg	Cycle 1 : 40 105 $ Cycles subséquents : 31 148 $
	(K) [redacted] $/fiole de10 mg (K) [redacted] $/fiole de 30 mg (K) [redacted] $/fiole de 60 mg	
	(d) [redacted] $/Co. 4 mg	
COMPARATEURS		
Daratumumab (D) Darzalex MC Sol. Perf. I.V ou Sol. Inj. S.C. + **Bortézomib** (V) Velcade MC Pd. Inj. + **Dexaméthasone** (d) Versions génériques	(D I.V) 598,02 $/fiole de 100 mg (5 ml) (D I.V) 2 392,08 $/fiole de 400 mg (20 ml) (D S.C.) 7 166,67 $/fiole de 1800 mg	Cycles 1 et 2 : 31 579 $ Cycles3 et 4 : 15 870 $ à 16 031 $ Cycles 5 et 6 : 8 091 $ à 8 256 $ Cycles subséquents : 7 774 $
	(V) [redacted] $/fiole de 3,5 mg	
	(d) [redacted] $/Co. 4 mg	

Co. : Comprimé; Pd. : Poudre, Perf. : Perfusion, I.V. : Injection intraveineuse, S.C. sous-cutané; Inj. : Injection, Sol. : Solution.

a Ces prix proviennent des prix soumis par le fabricant, de ceux de la *Liste des médicaments*, de ceux des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé de la région de Montréal ou de ceux de la banque de données du *Canadian Drugstore & Hospital* (CDH), (février 2022).

b Le calcul de ces coûts repose sur la posologie recommandée par les monographies de produit. Également, pour simplifier la présentation, les coûts des cycles 1 à 8 composés de 21 jours ont été ajustés pour des cycles de 28 jours, soit l'équivalent de 6 cycles de 28 jours, lorsque cela était nécessaire. Ces coûts tiennent aussi compte des pertes en médicament.

c Sur une période d'un an les coûts de traitement pour chacune des composantes des trithérapies seraient :
DVd : Daratumumab (163 259 $), bortézomib ([redacted] $), dexaméthasone ([redacted] $)
IsaKd : Isatuximab (169 770 $), carfilzomib ([redacted] $), dexaméthasone ([redacted] $)

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

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) de l'association IsaKd par rapport à l'association Kd, ainsi qu'à DVd en analyse complémentaire, pour le traitement des patients atteints de MM R/R. Bien que la qualité méthodologique de l'analyse soit adéquate, le comparateur Kd n'est pas approprié. Comme il en a été fait mention précédemment, l'INESSS considère que seule l'association DVd constitue un comparateur pertinent. Cependant, l'analyse contre DVd n'a pu être retenue pour des raisons méthodologiques en lien avec la prise en compte adéquate du parcours de soins des patients ainsi que de ses conséquences sur le système de santé. Le modèle a été conservé pour dériver les coûts des traitements dans l'analyse qui suit.

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

Selon les résultats des MAenR précitées, l'association IsaKd présenterait une efficacité comparable à celle de l'association DVd pour le traitement des patients atteints de MM R/R. L'innocuité différentielle n'a pas été évaluée dans cette analyse, ce qui limite les comparaisons pouvant être effectuées à cet effet.

L'INESSS considère qu'il pourrait être informatif de mettre en parallèle différents paramètres pertinents. Ainsi, pour tenir compte des différences cliniques et économiques entre IsaKd et DVd, il a réalisé une analyse coût-conséquences. Rappelons que l'association DVd avait été jugée non efficiente par l'Institut (INESSS 2018).

Analyse coût-conséquences comparant les associations IsaKd et DVd pour le traitement du MM R/R (INESSS)

	IsaKd	DVd
Données cliniques		
Efficacité Taux de réponse Survie sans progression Survie globale	Absence de différence d'efficacité	
Profil d'innocuité[a]	Hypertension artérielle (20,3 %) Pneumonie (16,4 %) Dyspnée (5,1 %) Insomnie (5,1 %)	Hypertension artérielle (6,6 %) Pneumonie (8,2 %) Thrombocytopénie (45,3 %) Anémie (14,4 %) Neutropénie (12,8 %) Lymphopénie (9,5 %) Réactions à la perfusion (8,6 %)
Autres données		
Voie d'administration	Isatuximab : IV Carfilzomib : IV	Daratumumab : IV ou sous-cutané Bortézomib : sous-cutané
Fréquence d'administration	Isatuximab : 4 fois pour le cycle 1 puis 2 fois pour chaque cycle subséquent Carfilzomib : 6 fois par cycle Cycles de 28 jours	Daratumumab : 3 fois par cycle pour les 3 premiers cycles puis 1 fois pour chaque cycle subséquent Bortézomib : 4 fois par cycle (maximum 6 cycles) Cycles de 21 jours pour les cycles 1- 8, puis 28 jours pour les cycles subséquents
Durée d'administration de la trithérapie	1re perfusion : entre 3,5 et 6 h Perfusions subséquentes : 3,5 h	Injection en environ 30 min[b]
Durée de traitement	Jusqu'à la progression de la maladie	Daratumumab : jusqu'à la progression de la maladie Bortézomib : 8 cycles de 21 jours Dexaméthasone : 8 cycles de 21 jours
Conséquences de l'administration pour un patient[c]	70 perfusions d'environ 3,5 heures chacune, pour une durée totale d'administration de 246,25 heures	45 injections d'environ 30 min chacune, pour une durée totale d'administration de 22,5 heures

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

Données économiques[c]			
Coûts	Acquisition et administration	Acquisition : 856 460 $ Administration : 21 588 $	Acquisition : 306 423 $ Administration : 4 444 $
	Autres	Les coûts associés aux thérapies subséquentes, soins terminaux et autres, sont considérés comme étant similaires[d]	
	Sociétaux[e]	Pertes de productivité : 14 117 $	Pertes de productivité : 9 075 $

DVd : Daratumumab/bortézomib/dexaméthasone; IsaKd : Isatuximab/carfilzomib/dexaméthasone; IV : Injection intraveineuse; MM R/R: Myélome multiple récidivant ou réfractaire.

a Ventilation et comparaison naïve entre les données publiées dans les études IKEMA et CASTOR. À noter que seuls les effets indésirables de grade 3 et plus survenus chez plus de 5 % des patients sont rapportés dans le tableau.

b Approximation d'une durée maximale basée sur l'avis des experts consultés.

c Calculées en tenant compte d'une durée moyenne de traitement de 2,7 ans. Cette durée est estimée à partir des estimations de la survie sans progression de l'analyse pharmacoéconomique soumise par le fabricant et validées par l'INESSS.

d Les différences dans les coûts associés aux traitements subséquents, soins terminaux et autres sont inférieures à 10 %.

e Coûts de déplacement, monitorage, surveillance et autres, en lien avec le nombre de déplacements pour l'administration des médicaments.

f Calculées en fonction d'estimations sur le nombre de perfusions sur la durée de traitement, le salaire horaire moyen au Québec et le nombre d'heures travaillées par jour.

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

L'administration de l'IsaKd nécessite davantage de ressources humaines et organisationnelles que celle de l'association DVd, principal traitement utilisé actuellement chez les patients atteints d'un MM R/R n'ayant pas été exposés préalablement à un anticorps ciblant le CD38. En effet, l'isatuximab et le carfilzomib s'administrent par perfusion IV pendant plus de 3 h tandis que tous les médicaments de l'association DVd peuvent, depuis peu, s'administrer par voie sous-cutanée ou orale, ce qui réduit le temps consacré à son administration à moins de 30 minutes. De plus, le carfilzomib a un schéma d'administration très exigeant qui nécessite des perfusions IV en centre hospitalier 2 fois par semaine, 3 semaines par mois, et ce, jusqu'à la progression de la maladie, tandis que le bortézomib nécessite une administration bihebdomadaire 2 semaines sur 3 pendant 6 à 8 cycles seulement. Par la suite, la daratumumab est administré en monothérapie toutes les 4 semaines. Ainsi, l'administration de l'association IsaKd, par rapport à celle de DVd, aura une incidence importante sur le système de santé. Toutefois, l'ampleur de cette incidence sur l'utilisation des ressources est difficile à apprécier.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant l'inscription d'IsaKd pour le traitement des patients atteints de MM R/R. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs alternatives)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel de personnes nouvellement admissibles au traitement (sur 3 ans) 2e intention 3e intention	[redacted], [redacted] et [redacted] [redacted], [redacted], et [redacted] [redacted], [redacted], et [redacted]	438, 441 et 444
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Répartition du marché	Associations [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], et [redacted]	Association DVd
Parts de marché de l'association IsaKd (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	6,3, 9,7 et 19,6 % (12,5, 20 et 40%)
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Intégration des patients dans l'analyse	[redacted]	Progressivement
Coût moyen par personne traitée (sur 3 ans) Association IsaKd Association DVd Autres associations	 [redacted] $ [redacted] $ [redacted] $ à [redacted] $	 732 247 $ 241 702 $ s. o.

DRd : Association daratumumab/lénalidomide/dexaméthasone; DVd : Association daratumumab/bortézomib/dexaméthasone; IsaKd : Association Isatuximab/carfilzomib/dexaméthasone; Kd : Association carfilzomib/dexaméthasone; KRd : Association carfilzomib/lénalidomide/dexaméthasone; Pd : Association pomalidomide/dexaméthasone.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de [redacted] patients, un impact budgétaire net sur 3 ans de [redacted] $ est estimé sur le budget des établissements de santé.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire anticipé pour la population ciblée par l'indication. De plus, les hypothèses formulées à l'égard du nombre de patients admissibles au traitement sont bien référencées. Néanmoins, l'INESSS a considéré une population cible différente de celle du fabricant, à savoir uniquement les patients en 2e intention de traitement. En effet, puisqu'actuellement pratiquement tous les patients reçoivent un anti-CD38 (le daratumumab) dès la 2e intention de traitement, l'isatuximab ne serait plus administré aux intentions ultérieures de traitement. L'INESSS retient également une méthodologie différente pour la conception de son analyse d'impact budgétaire, à savoir une approche reposant sur des données de facturation de la RAMQ et un taux de couverture, plutôt que l'approche épidémiologique retenue par le fabricant. Celle-ci permet de cibler avec davantage de justesse les patients admissibles à ce traitement. Outre l'approche, les principales modifications apportées par l'INESSS à l'analyse sont les suivantes :

- Répartition du marché : Dans son analyse, le fabricant estime que la plupart des associations de traitements inscrites sont celles qui seraient déplacées. Or, pour les raisons précédemment citées, l'association IsaKd serait réservée dès la 2e intention de traitement et ne déplacerait que l'association DVd. Ainsi, l'INESSS n'a conservé que celle-ci comme traitement comparateur. Cette modification vient accroitre l'incidence budgétaire.
- Coût moyen par personne traitée : Le fabricant estime une durée de traitement d'environ [redacted] mois. L'INESSS s'est servi du modèle pharmacoéconomique pour déterminer une durée moyenne 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 d'environ 1,8 an sur un horizon temporel de 3 ans et l'applique à IsaKd et à DVd. Cette modification accroît les coûts de traitement et ainsi l'impact budgétaire.

- Intégration des patients : Dans l'analyse du fabricant, l'ensemble des patients amorcent leur traitement en début d'année. Or, pour tenir compte de l'incidence des nouveaux cas qui surviendraient tout au long de l'année, l'INESSS les a plutôt intégrés graduellement. Cette modification réduit l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'inscription de Sarclisa^MC sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du MM R/R, en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements Isa[a] IsaKd	 2 401 314 $ 5 564 116 $	 6 682 686 $ 16 237 763 $	 14 131 891 $ 34 422 849 $	 23 215 891 $ 56 224 728 $
Nombre de personnes	28	66	138	158[b]
IMPACT NET				
Établissements	2 650 608 $	9 728 006 $	20 921 680 $	33 300 294 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[c]		22 436 852 $
		Scénario supérieur[d]		67 033 751 $

Isa : Isatuximab; IsaKd : Association isatuximab/carfilzomib/dexamethasone.

a Les coûts spécifiques pour Isa sont présentés pour faire ressortir leur importance relative au sein de l'association IsaKd.

b Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui amorcerait le traitement sur 3 ans.

c Les estimations sont basées sur un taux de couverture de la RAMQ des patients atteints de myélome multiple de 100 %. Aucun ajustement à la hausse des estimations n'est donc effectué pour tenir compte des patients ayant une assurance privée.

d Les estimations sont basées sur les parts de marché plus élevées d'IsaKd de 12,5, de 20 et de 40 % pour la 1re, 2e et 3e année, respectivement.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de l'ordre de 33,3 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé pour les 3 premières années suivant l'inscription de l'association IsaKd. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 158 patients seraient traités au cours de ces années.

L'analyse de l'INESSS comporte plusieurs incertitudes, notamment en lien avec la proportion de patients couverts par la RAMQ en 1re intention de traitement. En effet, à défaut d'information plus précise, l'INESSS a retenu le taux de couverture de la population générale selon les caractéristiques démographiques de l'étude IKEMA afin d'estimer les patients admissibles à un traitement. Toutefois, il est possible qu'en raison de la morbidité de la maladie, plus de patients soient couverts par la RAMQ. Ainsi, selon la méthode d'estimation employée, le nombre de patients traités en 2e intention serait plus faible. Toutefois, selon les experts consultés, il semble plausible que l'association occupe aussi une part de marché plus importante en 2e intention de traitement que celles anticipées. Cela accroîtrait l'incidence budgétaire. Ainsi, selon les analyses de sensibilité déterministes de l'INESSS, l'impact budgétaire pourrait se situer entre 22,4 M$ et 67 M$ sur 3 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).

Notons aussi que le daratumumab est maintenant inscrit en 1re intention en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone. Ainsi, l'impact budgétaire présenté sur cet horizon de 3 ans est vraisemblablement surestimé compte tenu qu'un patient ne serait plus admissible à un autre anti-CD38 à la progression de sa maladie.

Incidence budgétaire de l'inscription de Sarclisa[MC] traduite en autres ressources médicales du système de santé

L'inscription de l'isatuximab, en association avec Kd, représente un coût important pour le système de santé québécois estimé à 33 300 293 $ sur 3 ans pour le traitement de 158 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament. Les établissements de santé ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. Le remboursement de ce médicament pourrait leur imposer un fardeau économique difficile à gérer.

Coûts en soins de santé équivalant à 33 300 293 $ sur 3 ans

Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	85 $/heure	391 768 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	84 400 $/place	395 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 $/lit	444 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	256 $/jour	130 079 jours

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

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

Valeur thérapeutique

- Il existe un besoin de traitements plus efficaces, mieux tolérés, dotés d'un mode d'administration plus accommodant, et qui améliorent la qualité de vie des personnes atteintes d'un MM R/R.
- Les données démontrent que l'ajout de l'isatuximab à l'association Kd procure un bénéfice clinique puisqu'il permet d'améliorer la survie sans progression des personnes atteintes d'un MM R/R qui n'ont jamais été exposées à un anticorps ciblant le CD38.
- L'ajout de l'isatuximab à l'association Kd augmente la toxicité déjà importante de ce traitement.
- Comparativement à l'association DVd (traitement usuel), l'IsaKd semble avoir une efficacité similaire, un profil d'effet indésirable différent, mais une innocuité différentielle non évaluée, un mode d'administration moins favorable et un schéma thérapeutique plus exigeant. Il s'agit d'une option thérapeutique supplémentaire pour le traitement des personnes atteintes d'un MM R/R.

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

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

- Le coût d'acquisition du traitement pour l'association IsaKd est de 40 105 $ pour le premier cycle de 28 jours et de 31 148 $ pour les cycles subséquents. Ces coûts, par cycle de 28 jours, sont supérieurs à ceux de son comparateur, soit l'association DVd (entre 31 579 $ et 8 091 $ pour les 6 premiers cycles de 28 jours puis 7 774 $ pour les suivants).
- Les analyses du fabricant comparant l'association IsaKd aux associations Kd et DVd n'ont pas été retenues par l'INESSS respectivement parce que le comparateur n'était pas pertinent et que l'ensemble des conséquences pour le patient et le système de santé n'étaient pas mesurées de manière adéquate. Il a plutôt réalisé une analyse coût-conséquences dont il ressort que :
  - l'efficacité semble comparable entre les associations IsaKd et DVd, alors que ces associations comportent un profil d'effet indésirable différent;
  - le coût de l'association IsaKd, selon une durée de traitement moyenne de 2,7 ans, est plus élevé que celui de l'association DVd. En effet, le coût de traitement par l'association IsaKd s'élève à 856 460 $ comparativement à 306 423 $ pour l'association DVd;
  - Selon une durée de traitement moyenne de 2,7 ans, l'association IsaKd est administrée avec une fréquence et un nombre de perfusions plus élevés (70 contre 45) ainsi qu'avec une durée de perfusion supérieure à celle de DVd (3,5 heures contre environ 30 minutes), ce qui entraîne des conséquences significatives pour le patient et le réseau de santé.
- Rappelons aussi :
  - En considérant les prix soumis des différents traitements, même en excluant le coût de l'isatuximab, l'association IsaKd présenterait un coût de traitement toujours plus élevé que celui de DVd.
  - Une entente d'inscription a été conclue pour le daratumumab. Cela a pour effet que le coût de traitement par DVd, en tenant compte de rabais ou ristournes, est en réalité plus faible que celui présenté. Cela vient amplifier le constat précédent.
  - L'association DVd avait été jugée non efficiente lors de ses évaluations par l'INESSS.

Conséquences sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et des services sociaux

- En raison du schéma d'administration exigeant du carfilzomib, l'inscription de l'association IsaKd nécessite davantage de ressources humaines et organisationnelles que l'association DVd, d'autant plus que cette dernière peut maintenant s'administrer par voie sous-cutanée et orale.
- Des coûts de 33,3 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé dans les 3 premières années suivant l'inscription du l'isatuximab à l'association Kd. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 158 personnes seraient traitées au cours de ces 3 années.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de ne pas inscrire l'isatuximab sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de 2e intention ou plus du myélome multiple récidivant et réfractaire (MM R/R).

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

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

Motifs de la position unanime

- Malgré certaines incertitudes, les membres sont d'avis que l'ajout de l'isatuximab à l'association carfilzomib/dexaméthasone (Kd) procure des bénéfices cliniques et que son profil d'innocuité est acceptable; les effets indésirables que l'association isatuximab/Kd (IsaKd) provoque peuvent être pris en charge adéquatement.
- Puisque l'efficacité de l'association IsaKd est similaire à celle de l'association daratumumab/bortézomib/dexaméthasone (DVd), son innocuité différentielle est inconnue, son mode d'administration est moins favorable et son schéma d'administration est plus exigeant, les membres considèrent que cette trithérapie ne constitue qu'une option de traitement supplémentaire pour les patients atteints d'un MM R/R qui n'ont pas été exposés à un anti-CD38.
- L'association IsaKd est un traitement comportant un coût important et est jugé non efficient par les membres en comparaison avec l'association DVd. Ils rappellent d'ailleurs que cette association avait de plus été jugée non efficiente lors de ses évaluations. Le coût supplémentaire généré par cette association (environ 550 000 $) pour le traitement d'un patient n'est pas justifié au regard de l'absence de bénéfices cliniques qu'il apporte. Les membres sont sensibles au fait que même en excluant le coût de l'isatuximab, l'association IsaKd présente un coût de traitement toujours plus élevé que DVd.
- Les membres estiment que l'association IsaKd comporte des modalités d'administration qui pourraient avoir une incidence importante sur le quotidien des patients atteints d'un MM R/R, et ce, sans la démonstration de bénéfices incrémentaux. De plus, le réseau de santé serait également mobilisé davantage pour permettre son administration, alors qu'une solution de remplacement entièrement sous-cutanée ou orale est maintenant disponible.
- Le traitement de 158 patients sur 3 ans représente une incidence budgétaire importante pour les établissements de santé.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'association IsaKd pour le traitement du MM R/R ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Advenant une entente d'inscription pour l'isatuximab, l'indication reconnue proposée sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de 2e intention ou plus du MM R/R serait la suivante :

- en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire, chez les personnes :

  - ayant déjà reçu au moins une intention de traitement;
    et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

  Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, définie par les critères de l'International Myeloma Working Group.

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

Il est à noter que l'isatuximab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant la protéine CD38, si celui-ci a été administré pour le traitement du myélome multiple.

Il est également à noter qu'en l'absence de progression de la maladie, l'ajout de l'isatuximab est autorisé chez les personnes ayant commencé un traitement associant le carfilzomib et la dexaméthasone, pour autant que celles-ci satisfassent aux exigences de la présente indication.

Kyprolis[MC]

- Dans un souci de cohérence, advenant l'inscription de l'isatuximab, en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple récidivant et réfractaire, une indication reconnue devrait être ajoutée au carfilzomib sur la *Liste des médicaments – Établissements*. L'indication reconnue proposée est la suivante :

  - pour le traitement des personnes atteintes d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire, selon l'indication reconnue pour l'isatuximab.

- De plus, toujours dans un souci de cohérence, des modifications aux indications reconnues pour le carfilzomib sur la *Liste des médicaments – Établissements* devraient être effectuées. Les modifications proposées aux indications reconnues sont les suivantes :

  - en association avec la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire, chez les personnes :

    - dont la maladie a progressé à la suite d'un à trois traitements pharmacologiques; et
    - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

    La durée maximale de chaque autorisation est de 3 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, définie par les critères de l'International Myeloma Working Group.

    Il est à noter que le carfilzomib n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un inhibiteur du protéasome, à l'exception du bortézomib, si celui-ci a été administré pour le traitement du myélome multiple.

  - en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple récidivant, chez les personnes :

    - dont la maladie a progressé à la suite d'un à trois traitements pharmacologiques; et

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

- dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 3 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, définie par les critères de l'International Myeloma Working Group.

Les autorisations sont données pour un maximum de 18 cycles de traitement.

Il est à noter que le carfilzomib n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un inhibiteur du protéasome, à l'exception du bortézomib, si celui-ci a été administré pour le traitement du myélome multiple.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll.** Projected estimates of cancer in Canada in 2020. CMAJ 2020;192 (9):E199-E205.
- **Bobin A, Liuu E, Moya N, et coll.** Multiple myeloma: An overview of the current and novel therapeutic approaches in 2020. Cancers (Basel) 2020;12(10):2885.
- **Botta C, Martino EA, et coll.** Treatment of lenalidomide exposed or refractory multiple myeloma: Network meta-analysis of lenalidomide-sparing regimens. FrontOncol 2021;11: 643490.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer [SCC].** Statistiques canadiennes sur le cancer, 2021. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2021.
- **Das S, Juliana N, Yazit NAA, et coll.** Multiple myeloma: challenges encountered and future options for better treatment. Int J Mol Sci 2022;23(3):1649.
- **Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, et coll.** Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): An interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18(10):1327-37.
- **Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et coll.** Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): A randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Lancet Oncol 2016;17(1):27-38.
- **Dimopoulos MA, Richardson P, Lonial S.** Treatment options for patients with heavily pretreated relapsed and refractory multiple myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2022:S2152-2650(22)00015-5.
- **European Medicines Agency (EMA)**. Assessment report for Isatuximab (Sarclisa). EMA/CHMP/186236/2021. 25 février 2021. Disponible à : http://www.ema.europa.eu.
- **Hemminki K, Försti A, Houlston R, et coll.** Epidemiology, genetics and treatment of multiple myeloma and precursor diseases. Int J Cancer 2021;149(12):1980-96.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Myélome multiple. Québec. Qc : INESSS;2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2019/Darzalex_2019_07_Version_Modifiee.pdf
- **Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et coll.** SEER cancer statistics review, 1975-2018, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponible à : https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/, based on November 2020 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2021 (page consultée le 26 mars 2022).
- **Kumar S, Paiva B, Anderson KC et coll.** International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol 2016; 17(8):e328–e346.
- **Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, et coll.** Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet 2021;397(10292):2361-71.

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

- **Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et coll.** Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28(suppl_4):iv52-61.
- **Mikhael J, Ismaila N, Cheung M, et coll.** Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO joint clinical practice guideline. J Clin Oncol 2019;37:1228-63.
- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 4.2022–December 14, 2021. Disponible à : https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1445
- **Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et coll.** Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. Clin Oncol 2015;33(26):2863-9.
- **Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et coll.** Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016;375(8):754-66.
- **Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et coll.** Cancer statistics, 2021.CA Cancer J Clin 2021;71(1):7-33.
- **Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, et coll.** Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: Updated analysis of CASTOR. Haematologica 2018;103(12):2079-87.
- **van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL.** Multiple myeloma. Lancet 2021;397(10272):410-27.

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

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

SUBOXONE[MC]

Trouble lié à l'usage d'opioïdes

Avis transmis au ministre en mai 2022

Marque de commerce : Suboxone
Dénomination commune : Buprénorphine/naloxone
Fabricant : Indivior
Forme : Film
Teneur : 4 mg – 1mg

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 le film de Suboxone[MC] à la teneur de 4 mg – 1 mg sur les listes des médicaments pour le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes (TUO) si la condition suivante est respectée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Suboxone[MC], sous forme de film soluble, contient une association à doses fixes d'un agoniste partiel des récepteurs des opioïdes, la buprénorphine, et d'un antagoniste compétitif des récepteurs mu des opiacés, la naloxone. Cette association est indiquée pour « le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes chez les adultes ». Les films de buprénorphine/naloxone sont destinés à une administration buccale et sublinguale. La naloxone a pour objectif de décourager l'usage inapproprié de la buprénorphine en provoquant l'apparition de symptômes de sevrage lorsque le film est utilisé par d'autres voies que celles recommandées.

La buprénorphine/naloxone est inscrite dans la section régulière des listes, sous forme de film aux teneurs de 2 mg – 0,5 mg, 8 mg – 2 mg et 12 mg – 3 mg (Suboxone[MC], INESSS 2020) ainsi que sous forme de comprimé sublingual aux teneurs de 2 mg – 0,5 mg et 8 mg – 2 mg (Suboxone[MC] et versions génériques, INESSS 2017). Les comprimés aux teneurs de 12 mg – 3 mg et 16 mg – 4 mg ont été évaluées par l'INESSS, mais le ministre a sursis à sa décision (INESSS 2018). De plus, la buprénorphine seule, en implant (Probuphine[MC]) et en solution pour injection sous-cutanée (Sublocade[MC]), figure à la section des médicaments d'exception.

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

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation du film de Suboxone[MC] à la teneur de 4 mg – 1 mg par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Décembre 2020 Suboxone[MC] (films) – Avis d'inscription – Avec condition.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Mise en contexte

La valeur thérapeutique de l'association buprénorphine/naloxone en film aux teneurs de 2 mg – 0,5 mg, 8 mg – 2 mg et 12 mg – 3 mg a été reconnue par l'INESSS pour le traitement du TUO (INESSS 2020). Cette reconnaissance était basée sur les résultats de 3 études de bioéquivalence (20-250-SA, 20-273-SA, 20-B20-AU), de 2 études de proportionnalité de la dose (20-291-SA, 20-293-SA) ainsi que de l'étude de Lintzeris (2013). Bien que déjà homologuée par Santé Canada, la teneur de 4 mg – 1 mg n'avait pas été évaluée, car elle n'était pas commercialisée.

Les films aux teneurs de 2 mg – 0,5 mg et de 4 mg – 1 mg sont produits à partir de la même source. Seules leurs dimensions les distinguent, le film de 4 mg – 1 mg étant 2 fois plus grand que celui de 2 mg – 0,5 mg.

Analyse des données

Dans les présents travaux, une étude de bioéquivalence (20-272-SA) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique de la teneur de 4 mg – 1mg.

Étude de bioéquivalence 20-272-SA

Il s'agit d'une étude de phase I, à répartition aléatoire, à devis ouvert, de type chassé-croisé à 3 séquences et à 3 périodes, réalisée sur 48 adultes sains. Son but est de comparer les profils pharmacocinétiques du film de buprénorphine/naloxone, employé par voie sublinguale et par voie buccale, à ceux des comprimés sublinguaux, tous administrés en 2 unités de 2 mg – 0,5 mg. Les sujets ont reçu une dose unique à jeun et chaque traitement était séparé par une période de sevrage *(wash out*) de 14 jours. Les paramètres d'évaluation sont la surface sous la courbe (SSC) et la concentration plasmatique maximale (C_{max}). Pour une dose unique, le film est bioéquivalent aux comprimés sublinguaux si les intervalles de confiance à 90 % (IC90 %) des ratios de la SSC et la valeur de la C_{max} pour chacun des médicaments de l'association sont compris entre 80 et 125 % (Santé Canada 2018).

Les résultats des paramètres pharmacocinétiques d'intérêt montrent que l'administration sublinguale du film de buprénorphine/naloxone est bioéquivalente à celle des comprimés, et ce, pour les deux médicaments de l'association. Lorsque le film est administré par la voie buccale, les résultats des paramètres pharmacocinétiques du film excèdent les seuils de bioéquivalence établis par Santé Canada pour la buprénorphine et la naloxone. Par ailleurs, les concentrations plasmatiques sont globalement comparables entre les 2 formulations.

Cette étude inclut également des données comparant les temps de désintégration du film de buprénorphine/naloxone administré par voie sublinguale et par voie buccale à ceux des comprimés sublinguaux. Globalement, le temps moyen de dissolution du film est de 1 à 2 minutes plus court que celui des comprimés.

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

En somme, bien que les critères de bioéquivalence ne soient pas satisfaits pour les 2 voies d'administration du film de buprénorphine/naloxone comparativement aux comprimés sublinguaux, le risque d'apparition des symptômes de sevrage ne devrait pas être augmenté avec le film. Les symptômes de surdosage devront être surveillés par les cliniciens lors d'un passage à la voie buccale. L'ajustement de la dose permet de pallier le risque de sous-dosage ou de surdosage en cas de transfert d'une formulation à l'autre ou d'une voie à l'autre. De plus, une conduite à tenir détaillée est présentée dans la monographie du produit et Santé Canada (2021) a émis un avis à ce sujet.

Besoin de santé

L'association buprénorphine/naloxone est recommandée en 1re intention pour le traitement du TUO, notamment parce que son risque de surdosage est moindre que celui de la méthadone (Bruneau 2018, INESSS 2021). Au Québec, les films et les comprimés sublinguaux de buprénorphine/naloxone occupent une place similaire dans l'arsenal thérapeutique. L'ajout de la teneur de 4 mg – 1 mg sur les listes pourrait possiblement contribuer à une plus grande flexibilité d'ajustement des doses et à réduire le nombre de films nécessaires pour atteindre certaines posologies. Toutefois, la superficie du film de 4 mg – 1 mg, qui est la plus grande de toutes les teneurs, pourrait déplaire à certains patients. Le film à une teneur de 4 mg – 1 mg représente donc une option de traitement supplémentaire du TUO.

En conclusion, compte tenu de ce qui précède, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de l'association à doses fixes de buprénorphine/naloxone sous forme de film à la teneur de 4 mg – 1 mg.

JUSTESSE DU PRIX

Le tableau qui suit présente les prix de vente garantis du film buprénorphine/naloxone à la teneur de 4 mg – 1 mg et de ses comparateurs.

Coût d'acquisition des formulations de buprénorphine/naloxone

Médicament	Teneur	Prix unitaire[a]	Coût pour équivalent 4 mg – 1 mg
Buprénorphine/naloxone, Film Suboxone[MC]	4 mg – 1 mg	3,6889 $	3,69 $
COMPARATEURS			
Buprénorphine/naloxone, Film Suboxone[MC]	2 mg – 0,5 mg	2,6700 $	5,34 $[b]
	8 mg – 2 mg	4,7300 $	
	12 mg – 3 mg	7,0950 $	
Buprénorphine/naloxone, Co. S-Ling Suboxone[MC] et versions génériques	2 mg – 0,5 mg	0,6675 $	1,34 $[b]
	8 mg – 2 mg	1,1825 $	

Co. S-Ling : Comprimé sublingual.

a Prix tirés de la *Liste des médicaments* de la RAMQ(mars 2022) ou soumis par le fabricant.

b Le calcul considère 2 films ou 2 comprimés de teneur 2 mg – 0,5 mg.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif de comparer l'ensemble des films de buprénorphine/naloxone, y compris la teneur soumise de 4 mg – 1 mg, aux 3 teneurs des films de buprénorphine/naloxone (2 mg – 0,5 mg, 8 mg – 2 mg et 12 mg – 3 mg) actuellement inscrites sur les listes. Cette analyse :

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

- repose sur l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre toutes les teneurs des films de buprénorphine/naloxone, à doses équivalentes;
- porte sur un horizon temporel d'une année;
- considère que la teneur de 4 mg – 1 mg serait utilisée seulement lorsque la dose quotidienne d'un patient nécessite exactement 2 films de 2 mg – 0,5 mg;
- intègre les hypothèses retenues lors de l'évaluation initiale des films de buprénorphine/naloxone par l'INESSS, c'est-à-dire le calcul des coûts pondéré selon chaque dose uniquotidienne de 2 à 32 mg de buprénorphine (INESSS 2020);
- inclut le coût d'acquisition des médicaments ainsi que le coût des services professionnels du pharmacien pour le traitement de substitution de la dépendance aux opioïdes et, lorsque 2 teneurs différentes sont requises pour compléter une dose quotidienne, le coût moyen des services professionnels du pharmacien pour l'exécution d'une ordonnance.

L'analyse du fabricant permet de déterminer que le coût annuel moyen de traitement, avec l'ajout de la teneur 4 mg – 1 mg sur la *Liste des médicaments*, serait légèrement inférieur à celui sans son remboursement, soit respectivement [redacted] $ comparativement à [redacted] $. Il s'agit d'une différence de [redacted] $ en moyenne par patient par année (ou environ 1 %).

Selon l'INESSS, cette analyse est jugée adéquate. Les constats sont essentiellement les mêmes que ceux mis de l'avant par le fabricant. Considérant que le coût d'acquisition de 2 films de teneur 2 mg – 0,5 mg est plus élevé que celui d'un seul film de teneur 4 mg – 1 mg, chaque fois qu'un patient utilise un film de cette nouvelle teneur à la place de 2 films de 2 mg – 0,5 mg, de légères économies pourraient être engendrées. Toutefois, selon notre analyse de l'ensemble des posologies, il y a peu de situations pour lesquelles le film de 4 mg – 1 mg serait utilisé, lorsque l'objectif visé est de diminuer le nombre d'unités par jour par patient.

Lors de l'évaluation initiale des films de buprénorphine/naloxone ceux-ci ont été jugés non efficients en raison d'un coût de traitement annuel environ 2 fois supérieur à celui des comprimés sublinguaux de buprénorphine/naloxone (INESSS 2020). La disponibilité de la teneur de 4 mg – 1 mg comme option parmi les films de buprénorphine/naloxone déjà inscrits réduirait le coût moyen de traitement de manière extrêmement faible, soit d'environ seulement 1 %. Ainsi, son inscription pourrait marginalement réduire l'inefficience des films, dans l'ensemble, comparativement aux comprimés sublinguaux.

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

La crise des opioïdes constitue un problème de santé publique d'importance au Québec (INSPQ 2021). La persistance au traitement par les agonistes d'opioïdes est un indicateur de la réussite de la prise en charge du TUO. Comme l'évaluation antérieure (INESSS 2020) l'a évoqué, les films pourraient favoriser cette persistance au traitement. Le temps de désintégration légèrement plus court des films comparativement aux comprimés peut constituer un avantage dans un contexte d'administration supervisée (Lintzeris 2013). Cela peut permettre de réduire le fardeau du personnel de santé et des patients et peut ainsi favoriser une meilleure observance (Clay 2014).

Le risque de diversion est également un élément à considérer dans le choix du traitement du TUO. L'inscription du film 4 mg – 1 mg permettrait de diminuer le nombre d'unité requis chez certains patients,

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

réduisant ce risque. D'ailleurs, l'inscription des comprimés sublinguaux aux teneurs de 12 mg – 3 mg et 16 mg – 4 mg serait une autre stratégie permettant de réduire les risques de diversion.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de la teneur de 4 mg – 1 mg du film buprénorphine/naloxone. Elle repose notamment sur l'évaluation des autres teneurs (INESSS 2020). Les principales hypothèses sont les suivantes :

- Le nombre de patients traités par l'association buprénorphine/naloxone sous forme de films (sur 3 ans) serait [redacted], [redacted] et [redacted].
- Le film de teneur 4 mg – 1 mg remplacera 2 films de 2 mg – 0,5 mg chez les patients qui doivent recevoir exactement 2 films de cette teneur par jour pour constituer leur dose.
- Le film de teneur 4 mg – 1 mg représentera environ [redacted] % de l'ensemble des films.

Selon le fabricant, aux cours des 3 prochaines années, le remboursement de [redacted] films de buprénorphine/naloxone 4 mg – 1 mg engendrerait des économies de [redacted] $ sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, l'analyse du fabricant est jugée appropriée. Les hypothèses et les calculs des coûts sont adéquats et basés principalement sur l'évaluation antérieure de l'INESSS. Malgré des limites mineures décelées, l'ordre de grandeur des économies semble plausible.

Lorsque mis en parallèle avec l'impact budgétaire antérieurement estimé par l'INESSS à 3 M$ (INESSS 2020) pour l'inscription des autres teneurs des films de buprénorphine/naloxone, le remplacement de 2 films de teneur 2 mg – 0,5 mg par 1 film de teneur 4 mg – 1 mg pourrait légèrement diminuer l'impact budgétaire total des films de buprénorphine/naloxone.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'inscrire l'association buprénorphine/naloxone sous forme de film à la teneur de 4 mg – 1 mg sur les listes des médicaments. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique de l'association buprénorphine/naloxone sous forme de film sublingual ou buccal aux teneurs de 2 mg – 0,5 mg, 8 mg – 2 mg et 12 mg – 3 mg a déjà été reconnue.
- Les données appréciées lors de la présente évaluation montrent que la biodisponibilité du film de buprénorphine/naloxone à la dose de 4 mg – 1 mg est comparable ou légèrement supérieure à celle observée avec une dose équivalente administrée en comprimés sublinguaux.
- L'ensemble de la preuve analysée précédemment et ayant motivé la reconnaissance de la valeur thérapeutique des autres teneurs du film de Suboxone^MC est jugée pertinente pour la teneur faisant l'objet de la présente évaluation.
- L'inscription d'une teneur additionnelle du film de Suboxone^MC pourrait permettre une plus grande flexibilité dans l'administration de la dose. De plus, pour certaines doses, elle pourrait contribuer à limiter le nombre de filmsnécessaires pour atteindre la dose et réduire le fardeau associé à la prise supervisée. Cependant, la superficie du film à la teneur 4 mg – 1 mg est plus grande que celles de toutes les autres teneurs, ce qui pourrait déplaire à certains patients.
- Le prix de vente garanti du film de buprénorphine/naloxone à la teneur de 4 mg – 1 mg est plus faible que le coût de 2 films de 2 mg – 0,5 mg, mais plus élevé que le coût de 2 comprimés sublinguaux de 2 mg – 0,5 mg.

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

- Le prix du film 2 mg – 0,5 mg a toutefois été jugé trop élevé. En effet, les films de buprénorphine/naloxone ont été estimés non efficients sur la base d'un coût moyen de traitement environ 2 fois plus cher que les comprimés sublinguaux de buprénorphine/naloxone (INESSS 2020).
- L'inscription de la nouvelle teneur pourrait marginalement réduire l'inefficience des films de buprénorphine/naloxone comparativement aux comprimés sublinguaux. De plus, l'impact budgétaire total des films pourrait être marginalement plus faible.
- Considérant que les autres teneurs ont potentiellement fait l'objet d'une entente d'inscription, à la suite de la lettre d'intention entre le fabricant et l'Alliance pancanadienne pharmaceutique, et afin que les constats ci-dessus demeurent valides, le même pourcentage de rabais ou de ristourne attribué à la teneur de 2 mg – 0,5 mg doit s'appliquer à la teneur de 4 mg – 1 mg.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'inscription du film de buprénorphine/naloxone à la teneur de 4 mg – 1 mg sur les listes des médicaments pour le traitement du TUO constituerait une décision responsable, juste et équitable si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Alliance pancanadienne pharmaceutique.** Suboxone (film) (buprenorphine and naloxone). [En ligne. Page consultée le 8 mars 2022]. Disponible à : https://www.pcpacanada.ca/fr/negotiation/21343
- **Bruneau J,Ahamad K,Goyer ME, et coll.** Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018.190(9):E247-57.
- **Clay E, Khemiri A, Zah V, et coll.** Persistence and healthcare utilization associated with the use of buprenorphine/naloxone film and tablet formulation therapy in adults with opioid dependence. J Medical Economics 2014;17(9):626-36.
- **Indivior UK Limitée.** Monographie de produit : Suboxone^MC. Toronto; octobre 2021.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Guide d'usage optimal : agonistes opioïdes oraux dans le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes. Québec. Qc :INESSS;2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/GUO_TUO_FR.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Suboxone^MC : Traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes.Québec. Qc :INESSS;2017. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2017/Suboxone_2017_06.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Suboxone^MC : Traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes.Québec. Qc :INESSS;2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2018/Suboxone_2018_05.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Suboxone^MC : Trouble lié à l'usage d'opioïdes.Québec. Qc :INESSS;2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Janvier_2021/Suboxone_2020_12.pdf
- **Institut national de santé publique du Québec (INSPQ).** Décès reliés à une intoxication suspectée aux opioïdes ou autres drogues au Québecjuillet 2017 à septembre 2021. Mise à jour décembre 2021. [En ligne. Page consultée le 19 avril2022]. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/substances-psychoactives/opioides/surdose/deces-intoxication/intoxication-suspectee
- **Lintzeris N, Leung SY, Dunlop AJ, et coll**. A randomised controlled trial of sublingual buprenorphine-naloxone film versus tablets in the management of opioid dependence. Drug Alcohol Depend 2013;131(1-2):119-26.

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

- **Santé Canada.**Ligne directrice sur les normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives : Formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques. Entrée en vigueur le 1 juillet 2018. 17p. [En ligne. Page consultée le 22 février 2022]. Disponible à : https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/normes-matiere-etudes-biodisponibilite-comparatives-formes.pdf
- **Santé Canada**. Renseignements importants en matière d'innocuité sur SUBOXONE (buprénorphine et naloxone) et le risque de surdosage ou sous-dosage lors de la commutation entre les formes posologiques et les voies d'administration. 7 janvier 2021. [En ligne. Page consultée le 22 février 2022]. Disponible à : https://recalls-rappels.canada.ca/fr/avis-rappel/renseignements-importants-en-matiere-innocuite-sur-suboxone-buprenorphine-et-naloxone

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

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

Avis transmis au ministre le 2 mai 2022
Annexe I

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
Ajinomoto	Essential Care Jr (toutes saveurs)	formule nutritive – monomérique avec fer (nourrissons ou enfants)	Pd. Orale Péd.	400 g	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments RGAM Médicament d'exception
Ajinomoto	KetoVie 4:1 non aromatisé	formule nutritive – cétogène	Liq.	250 ml	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments RGAM Médicament d'exception
Bausch H.	Arazlo	tazarotène	Lot.	0,045%	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
BGP Pharma	Kirsty	insuline asparte	Sol. Inj. S.C.	100 U/ml (3 ml)	Inscription	Listes des médicaments
BGP Pharma	Kirsty	insuline asparte	Sol. Inj. S.C.	100 U/ml	Inscription	Listes des médicaments
Indivior	Suboxone	buprénorphine/naloxone	Film	4 mg – 1 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
Janss. Inc	Opsynvi	macitentan/tadalafil	Co.	10 mg - 40 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
Novartis	Beovu	brolucizumab	Sol. Inj. (ser)	120 mg/ml (0,165 ml)	Refus d'inscrption	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
Organon	Hadlima PushTouch (stylo)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (0,8 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Ajouter une indication reconnue Médicament d'exception
Organon	Hadlima (seringue)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (0,8 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Ajouter une indication reconnue Médicament d'exception
SanofiAven	Libtayo	cémiplimab	Sol. Perf. I.V.	50 mg/ml (7 ml)	Refus d'inscrption	Liste des médicaments - Établissements Ne pas ajouter une indication reconnue Valeur thérapeutique
SanofiAven	Sarclisa	isatuximab	Sol. Perf. I.V.	20 mg/ml (5 ml)	Refus d'inscrption	Liste des médicaments - Établissements Ensemble des aspects
SanofiAven	Sarclisa	isatuximab	Sol. Perf. I.V.	20 mg/ml (25 ml)	Refus d'inscrption	Liste des médicaments - Établissements Ensemble des aspects
U.C.B.	Bimzelx	bimekizumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	160 mg/ml (1 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
U.C.B.	Bimzelx	bimekizumab	Sol. Inj. S.C. (stylo)	160 mg/ml (1 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Vivus	Pancrease MT 2	pancrélipase (lipase-amylase-protéase)	Caps. Ent.	2 600 U - 10 850 U - 6 200 U	Inscription	Listes des médicaments
Vivus	Pancrease MT 20	pancrélipase (lipase-amylase-protéase)	Caps. Ent.	21 000 U - 61 000 U - 37 000 U	Inscription	Listes des médicaments

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
en lien avec Sarclisa						
Amgen	Kyprolis	carfilzomib	Pd. Perf. I.V.	10 mg	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Ajouter une indication reconnue Modifier une indication reconnue
Amgen	Kyprolis	carfilzomib	Pd. Perf. I.V.	30 mg	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Ajouter une indication reconnue Modifier une indication reconnue
Amgen	Kyprolis	carfilzomib	Pd. Perf. I.V.	60 mg	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Ajouter une indication reconnue Modifier une indication reconnue

Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux
Québec