AVIS AU MINISTRE

DE

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

AVIS TRANSMIS AU MINISTRE EN AVRIL 2021

Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
7 avril 2021

Québec

Avis transmis au ministre le 7 avril 2021

TABLE DES MATIÈRES

ALUNBRIG[MC] 4
CANCER DU POUMON NON À PETITES CELLULES *4*

ENSPRYNG[MC] 20
TRAITEMENT DU TROUBLE DU SPECTRE DE LA NEUROMYÉLITE OPTIQUE *20*

SOLIRIS[MC] 40

HADLIMA[MC] ET HADLIMA[MC] PUSHTOUCH[MC] 42
TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE, DE L'ARTHRITE PSORIASIQUE, DE LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE, DE LA MALADIE DE CROHN, DE LA COLITE ULCÉREUSE ET DU PSORIASIS EN PLAQUES *42*

INCLUNOX[MC] ET INCLUNOX[MC] HP 54
TROUBLES THROMBOEMBOLIQUES *54*

JORVEZA[MC] 61
ŒSOPHAGITE À ÉOSINOPHILES *61*

LYNPARZA[MC] 78
CANCER DE LA PROSTATE *78*

NOROMBY[MC] ET NOROMBY[MC] HP 109
TROUBLES THROMBOEMBOLIQUES *109*

RIABNI[MC] 116
LYMPHOME NON HODGKINIEN, LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE ET POLYARTHRITE RHUMATOÏDE *116*

RUZURGI[MC] 125
SYNDROME MYASTHÉNIQUE DE LAMBERT-EATON *125*

TAFINLAR[MC] ET MEKINIST[MC] 140
CANCER DU POUMON NON À PETITES CELLULES *140*

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 7 avril 2021

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'INESSS

Président

M. Roger Paquet, consultant

Membres

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

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

M. Nicolas Fernandez, membre patient/usager

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

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

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

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

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

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

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

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

Présidente

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

Vice-président

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Membres citoyens

Mme Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Spécialité des autres experts consultés : chirurgie, hématologie oncologique, immunologie, neurologie, oncologie, 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).

ALUNBRIG[MC]

Cancer du poumon non à petites cellules

Avis transmis au ministre en avril 2021

Marque de commerce : Alunbrig
Dénomination commune : Brigatinib
Fabricant : Takeda
Forme : Comprimé
Teneurs : 30 mg, 90 mg, 180 mg et trousse de départ : 90 mg (7 co.) et 180 mg (21 co.)

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 Alunbrig[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade localement avancé ou métastatique et qui présente un réarrangement du gène de la kinase du lymphome anaplasique (ALK), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

♦ en monothérapie, pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules au stade localement avancé non résécable ou métastatique, chez les personnes :

- dont la tumeur présente un réarrangement du gène ALK;
  et
- qui n'ont jamais eu d'échec avec un inhibiteur du réarrangement du gène ALK;
  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.

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

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus par la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le brigatinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) sélectif ciblant le domaine tyrosine kinase de l'ALK, tout comme le céritinib, le crizotinib et l'alectinib. Il exerce également une activité inhibitrice sur d'autres kinases comme le proto-oncogène 1 c-ROS (*ROS1*) et la tyrosine kinase-3 de type FMS (*FLT3*). Contrairement au crizotinib, ce médicament semble avoir le potentiel de traverser la barrière hémato-encéphalique puisqu'une activité antinéoplasique est observée dans le système nerveux central (SNC). Le brigatinib est indiqué en monothérapie pour le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) exprimant la kinase du lymphome anaplasique (ALK+) au stade localement avancé (incurable) ou métastatique. Il s'agit de la première évaluation d'Alunbrig[MC] par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du poumon est une maladie grave. Il représente le cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la première cause de décès par cancer au Québec (Société canadienne du cancer 2019). La Société canadienne du cancer a estimé qu'en 2020, 9 000 nouveaux cas de cancer du poumon seraient diagnostiqués au Québec (29 800, au Canada) et 6 700 décès seraient enregistrés (21 200, au Canada) (Brenner 2020). Le CPNPC représente environ 85 % des cancers du poumon. Le réarrangement du gène ALK est rare; il est présent chez environ 2 à 5 % des patients atteints d'un CPNPC (Williams 2016). L'absence d'antécédents tabagiques ou un tabagisme léger ainsi que l'âge médian, environ 10 ans plus jeune au diagnostic que dans les autres types de CPNPC, constituent des caractéristiques particulières de la population touchée (Shaw 2009). La survie médiane globale observée à partir du diagnostic de CPNPC ALK+ au stade métastatique est d'environ sept ans (Pacheco 2019). Il est à noter que les métastases cérébrales sont observées chez 20 à 30 % des patients au diagnostic, ce qui est un facteur de mauvais pronostic.

Le traitement actuel du CPNPC ALK+ au stade localement avancé ou métastatique, à visée palliative, repose d'abord sur des thérapies ciblées. Le crizotinib et l'alectinib sont inscrits sur les listes des médicaments selon certaines conditions. L'alectinib est l'option à privilégier par rapport au crizotinib, car il est associé à une augmentation de la survie sans progression (Peters 2017). De plus, il présente une meilleure capacité de pénétration dans le SNC et exerce une activité plus importante sur les métastases cérébrales. En deuxième intention de traitement, après l'alectinib, un traitement systémique constitué d'un doublet de chimiothérapie à base d'un sel de platine combiné avec le pemetrexed est généralement utilisé (INESSS 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).

Besoin de santé
La plupart des patients atteints d'un CPNPC ALK+ sont diagnostiqués à un stade avancé. Actuellement, l'alectinib, administré par voie orale, est le traitement standard en première intention. En raison de son efficacité et de son profil d'innocuité favorable, il comble majoritairement le besoin de santé. Toutefois, certains effets indésirables pourraient en limiter la prise. Ainsi, de nouveaux traitements, dotés d'un mécanisme d'action différent, d'une efficacité supérieure, d'une toxicité moindre et d'un mode d'administration favorable, sont toujours souhaités pour les patients atteints d'un CPNPC ALK+.

Analyse des données
Parmi les publications analysées, l'étude ALTA-1L (Camidge 2018 et 2020) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une comparaison indirecte non publiée soumise par le fabricant et une méta-analyse en réseau (Ando 2020) ont aussi été appréciées.

Étude ALTA-1L
L'étude ALTA-1L est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à devis ouvert et contrôlé par un traitement actif. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du brigatinib à celles du crizotinib chez des patients présentant un CPNPC ALK+ au stade localement avancé ou métastatique. Cette étude a été réalisée sur 275 adultes n'ayant reçu aucun inhibiteur de l'ALK. Tous les patients devaient avoir une maladie de stades IIIB ou IV, confirmée par un examen histologique ou cytologique, au moins une lésion mesurable selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST), version 1.1 (Eisenhauer 2009), et présenter un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2. Les patients ayant reçu plus d'un traitement antérieur avec un agent anticancéreux à action systémique et présentant des métastases symptomatiques au SNC étaient exclus. Une stratification a été réalisée selon la présence de métastases cérébrales ou non à la répartition aléatoire et l'achèvement ou non d'au moins un cycle complet de chimiothérapie pour le traitement du CPNPC avancé ou métastatique. Les sujets ont été répartis pour recevoir le brigatinib par voie orale, à raison de 90 mg une fois par jour pendant sept jours, puis de 180 mg une fois par jour ou la prise de crizotinib à une dose de 250 mg deux fois par jour. Le traitement était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, le décès ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue ou la dose, réduite. Le *crossover* était permis lors de la progression pour les sujets du groupe sous crizotinib.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité indépendant selon les critères d'évaluation RECIST, version 1.1, modifiés (Eisenhauer). Les paramètres d'évaluation secondaires incluent entre autres le taux de réponse objective (TRO), le TRO intracrânienne, la durée de la réponse et la survie globale. Deux analyses intermédiaires et une analyse finale étaient prévues au protocole pour tous les paramètres d'évaluation. Un ajustement pour la multiplicité des analyses a été effectué et, lors des analyses intermédiaires, des seuils de signification ont été prédéfinis selon la méthode d'O'Brien-Fleming pour la survie sans progression, à 0,0031 et à 0,0183 pour la première et la deuxième analyse, respectivement. Si le brigatinib s'avérait supérieur au crizotinib, la supériorité était évaluée, selon cette séquence hiérarchisée (seuil de risque alpha prédéfini à 0,05) : le TRO selon le comité indépendant, le TRO intracrânienne et la SSP chez les patients avec métastases cérébrales à la répartition aléatoire selon le comité indépendant et finalement, la survie globale. Les principaux résultats obtenus chez la population en intention de traiter sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude ALTA-1L (Camidge 2018 et 2020)

Paramètre d'efficacité[a]	Brigatinib (n = 137)	Crizotinib (n = 138)	RRI (IC95 %), RC (IC95 %), valeur p
ANALYSE INTERMÉDIAIRE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 11,0 MOIS POUR BRIGATINIB ET DE 9,3 MOIS POUR CRIZOTINIB			
Survie médiane sans progression	Non atteinte	9,8 mois	0,49[b] (0,33 à 0,74) p < 0,001[c]
Réponse tumorale objective[d]	71 %	60 %	1,59[e] (0,96 à 2,62) p = 0,0678[f]
Durée médiane de la réponse[g]	Non atteinte	11,1 mois	s. o.
Réponse tumorale objective[d,h] intracrânienne	67 %	17 %	13,00[e] (4,38 à 38,61) p < 0,0001[g]
Survie globale estimée à 12 mois	85 %	86 %	0,98[b] (0,50 à 1,93) p = 0,9611[g]
MISE À JOUR APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 24,9 MOIS POUR BRIGATINIB ET DE 15,2 MOIS POUR CRIZOTINIB			
Survie médiane sans progression	24 mois	11 mois	0,49[b] (0,35 à 0,68) p < 0,0001[i]
Réponse tumorale objective[d]	74 %	62 %	1,73[e] (1,04 à 2,88) p = 0,0342[g]
Durée médiane de la réponse[g]	Non atteinte	13,8 mois	s. o.
Réponse tumorale objective[d,j] intracrânienne	66 %	16 %	11,75[e] (4,19 à 32,91) p < 0,0001[g]
Survie globale estimée à 24 mois	76 %	74 %	0,92[b] (0,57 à 1,47) p = 0,771[g]

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RC : Rapport de cotes; RRI : Rapport des risques instantanés; s. o. : Sans objet.

a Ces résultats proviennent de l'évaluation du comité indépendant sur la population en intention de traiter, sauf pour le paramètre de survie globale.
b Rapport des risques instantanés.
c Le résultat obtenu est statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,0031.
d Pourcentage de patients qui ont une réponse tumorale complète ou partielle selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST), version 1.1 (Eisenhauer 2009).
e Rapport de cotes.
f Le résultat obtenu n'est pas statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,05.
g Analyse exploratoire.
h Évaluée sur 43 sujets (brigatinib) et 47 sujets (crizotinib).
i Analyse non inférentielle et descriptive, car le seuil statistique a été atteint lors de la première analyse intermédiaire.
j Évaluée sur 47 sujets (brigatinib) et 49 sujets (crizotinib).

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.
- L'étude comporte un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire a été exécutée adéquatement et une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents. L'étude n'a cependant pas été réalisée à l'insu des sujets et des investigateurs. Toutefois, la survie sans progression et la réponse tumorale ont également été évaluées par un comité indépendant.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation.
- Le paramètre d'évaluation principal est un paramètre pertinent, car il permet de bien caractériser les bénéfices potentiels du nouveau médicament en première intention en limitant la contamination par les traitements subséquents.

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

- Le crizotinib est jugé adéquat comme comparateur, car au début du recrutement, il s'agissait du traitement standard à ce stade de la maladie. Cependant, l'alectinib est l'option à privilégier selon le plus récent algorithme de l'INESSS (INESSS) et les lignes directrices (NCCN 2020).
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont adéquats, bien que l'utilisation d'un traitement antérieur avec un agent anticancéreux à action systémique était permise. Les experts sont d'avis que les sujets qui ont reçu de tels traitements sont probablement plus malades que le reste de la population à l'étude. Cela ne devrait pas avoir grandement influencé les résultats d'efficacité, car ils sont partagés également entre les groupes. Cependant, la généralisation pourrait en être limitée puisque la plupart des patients au Québec ne reçoivent pas un tel traitement avant un inhibiteur de l'ALK.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. L'âge médian est de 59 ans, 55 % sont des femmes et le statut fonctionnel selon l'ECOG est de 0 ou 1 dans la majorité (96 %) des cas. La plupart des sujets avaient un CPNPC de stade IV (93 %) et 29 % des patients avaient des métastases cérébrales lors de la répartition aléatoire. La population de l'étude ressemble à la population à traiter au Québec à ce stade de la maladie, malgré une bonne proportion de patients asiatiques (39 %). À cet égard, selon les experts et selon une analyse présentée au dernier congrès de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) (Ahn 2020), il n'est pas attendu que les patients asiatiques répondent différemment au traitement à l'étude que la population caucasienne.

Les résultats obtenus lors de la première analyse intermédiaire montrent que le brigatinib prolonge la SSP des patients atteints d'un CPNPC ALK+ au stade localement avancé ou métastatique, comparativement au crizotinib. Bien que l'ampleur du gain en termes de mois ne puisse être déterminée en raison d'un nombre insuffisant d'événements survenus dans le groupe brigatinib (26 %), la diminution de 51 % du risque de progression ou de décès est jugée cliniquement importante. Ce bénéfice a été globalement uniforme dans la majorité des sous-groupes prédéfinis, nonobstant l'administration d'un traitement antérieur. Cependant, le bénéfice semble plus modeste chez les patients n'ayant pas de métastases cérébrales à la répartition aléatoire. Aucun test d'interaction n'a été effectué afin d'évaluer la présence d'hétérogénéité entre les sous-groupes et ces analyses sont de nature exploratoire. Le TRO et le TRO intracrânienne (lésion mesurable ou non à la répartition aléatoire) sont plus importants avec le brigatinib qu'avec le crizotinib. Ce TRO intracrânienne est plus important chez les patients ayant une lésion mesurable (78 % contre 29 %). Les données concernant la survie globale sont immatures (34 décès rapportés); en effet, la survie médiane globale n'est atteinte dans aucun des groupes. Les traitements subséquemment administrés et le fait que les patients du groupe crizotinib puissent recevoir le brigatinib à la progression pourraient cependant entacher les résultats.

Quant à l'innocuité, les effets indésirables liés aux traitements, de tous grades, sont similaires entre les deux groupes (97 % contre 100 %). Ceux ayant une plus grande incidence dans le groupe brigatinib sont l'augmentation de la créatinine kinase (39 % contre 15 %), la toux (25 % contre 16 %) et l'hypertension (23 % contre 7 %). Les effets indésirables les plus fréquents avec le crizotinib sont principalement de type gastro-intestinal, soit les nausées (56 % contre 26 %), la diarrhée (55 % contre 49 %) et la constipation (42 % contre 15 %). Toutefois, les effets indésirables de grades 3 ou plus sont survenus plus fréquemment chez les patients traités avec le brigatinib (61 % contre 55 %). De plus, les effets indésirables qui ont mené à une diminution de dose sont de 29 % dans le groupe brigatinib et de 21 % dans le groupe crizotinib.

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

Globalement, le profil d'innocuité du brigatinib est acceptable, se distingue de son comparateur par la nature de ses effets, mais globalement, le fardeau est similaire.

De façon générale, les données d'efficacité et d'innocuité présentées lors de la deuxième analyse intermédiaire, corroborent ceux de la première analyse. Le brigatinib prolonge de 13 mois la SSP des patients comparativement au crizotinib et, contrairement à la première analyse intermédiaire où les patients sans métastase cérébrale à la répartition aléatoire présentaient des résultats discordants, ces derniers bénéficient également du brigatinib lors de cette analyse. Malgré un suivi prolongé, la survie globale médiane n'est pas atteinte et aucune diminution du risque de décès n'est démontrée à ce jour. En ce qui concerne l'innocuité, aucun nouveau signal n'a été relevé. Les effets indésirables rapportés sont semblables à ceux de l'analyse primaire. Les données de qualité de vie sont présentées dans cette analyse. Elles sont issues du questionnaire d'auto-évaluation de l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30* (EORTC QLQ-C30), qui est un outil reconnu et validé. Le pourcentage de patients ayant répondu aux questionnaires a été de plus de 90 % dans les deux groupes, du début à la fin du traitement. Il ressort notamment de ces analyses que le brigatinib a significativement retardé le temps médian avant la détérioration de la qualité de vie et de la santé globale (26,7 mois contre 8,3 mois). De plus, chez les patients qui ont vu leur qualité de vie et leur santé globale s'améliorer, la durée médiane de l'amélioration n'est pas atteinte avec le brigatinib et est de 12 mois avec le crizotinib. Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence, en raison du devis ouvert de l'étude, de la nature exploratoire de cette analyse et du fait qu'il y a une diminution considérable dans le temps des patients évaluables, surtout dans le groupe crizotinib.

Comparaisons indirectes

Le comparateur jugé le plus approprié pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du brigatinib est l'alectinib, qui est maintenant le traitement standard au Québec. En l'absence de données les comparant directement, le fabricant a soumis une comparaison indirecte non publiée. Elle a pour objectif de comparer l'efficacité du brigatinib à celle d'autres inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'ALK comme l'alectinib et le céritinib. La comparaison avec le céritinib n'a pas été retenue, car il n'est pas inscrit sur les listes des médicaments pour cette intention de traitement. Les données cliniques sont tirées des études ALTA-1L (Camidge) et ALEX (Peters, Camidge 2018, Mok 2019), deux essais de phase III à répartition aléatoire réalisés à devis ouvert. Les études J-ALEX (Hida 2017) et ALESIA (Zhou 2019) n'ont pas été retenues, car elles ont été effectuées exclusivement sur des sujets asiatiques. L'étude ALEX compare l'alectinib au crizotinib, ce qui permet d'ancrer la comparaison par l'intermédiaire du crizotinib. Les principaux paramètres d'évaluation retenus sont la SSP, le TRO et la survie globale.

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

- La méthodologie de cette comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) est jugée adéquate.
- 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 de critères PICO soit la population, l'intervention, le comparateur, les résultats, le devis et les limites.
- Une analyse selon la méthode de Bucher non pondérée de même qu'une MAIC ancrée ont été retenues. En effet, une comparaison indirecte ancrée est favorisée par rapport à celle non ancrée puisque, selon les lignes directrices du National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

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

concernant les comparaisons indirectes, dans l'analyse non ancrée, il est impossible de garantir que tous les facteurs pronostiques et modificateurs de l'effet sont pris en considération (NICE 2016). L'analyse non ancrée n'a donc pas été retenue.

- Aucun ajustement n'a été effectué pour l'analyse de Bucher, alors que pour la comparaison indirecte ancrée, un appariement a été fait selon la présence ou non de métastases cérébrales à la répartition aléatoire.
- Les caractéristiques des patients sont bien détaillées et assez similaires pour ne pas perdre une grande proportion de sujets après ajustement.
- Dans les deux études retenues, la survie globale était un paramètre dont l'analyse statistique était exploratoire selon la séquence hiérarchisée et dont les données ne sont pas matures. Ainsi, ce paramètre doit être interprété avec prudence. Il est à noter aussi que le *crossover* était permis uniquement dans l'étude ALTA-1L; ainsi, 53 % des patients du groupe crizotinib ont reçu du brigatinib à la progression de la maladie. Dans l'étude ALEX, 53,5 % des sujets du groupe crizotinib ont eu un autre inhibiteur de l'ALK de nouvelle génération à la progression (Mok 2020). Cela a pu désavantager le brigatinib et l'alectinib lors de l'analyse de la survie globale.
- Il est difficile d'évaluer l'impact des durées de suivi médian différentes entre les études ALTA-1L et ALEX.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de l'innocuité ni de la qualité de vie.

Pour tous les paramètres évalués, que ce soit pour la comparaison indirecte ancrée ou celle de Bucher non pondérée, l'efficacité du brigatinib est semblable à celle de l'alectinib, puisque la borne supérieure de tous les intervalles de confiance traverse la valeur nulle de un. En l'absence de données sur l'innocuité et la qualité de vie, il est difficile de se prononcer sur ces paramètres.

Une méta-analyse en réseau (MAenR) a également été appréciée (Ando). Elle a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité du brigatinib à celles de l'alectinib. Les données cliniques sont tirées des études ALTA-1L (Camidge), ALEX (Peters) et J-ALEX (Hida). Les principaux paramètres d'évaluation retenus sont la SSP chez toute la population à l'étude, la SSP chez les patients qui avaient des lésions mesurables y compris des métastases au SNC à la répartition aléatoire et l'innocuité. Ces deux derniers éléments sont d'intérêt, puisqu'ils n'avaient pas fait l'objet d'une évaluation dans la MAIC non publiée.

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

- La méthodologie est jugée adéquate.
- 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 de critères PICO soit la population, l'intervention, le comparateur, les résultats, le devis et les limites.
- La qualité des études incluses a été évaluée et le risque de biais a été jugé faible.
- L'étude J-ALEX n'incluait que des patients asiatiques. Toutefois, l'hétérogénéité a été évaluée entre les essais ALEX et J-ALEX et elle a été jugée minimale. Les résultats de ces deux études ont pu être combinés. Toutefois, la posologie de l'alectinib était différente entre les études ALEX (600 mg deux fois par jour) et J-ALEX (300 mg deux fois par jour). Il est difficile de connaître l'impact de cette différence sur les résultats.
- Les analyses statistiques ont été faites selon une approche bayésienne.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 difficile d'évaluer l'effet des durées de suivi médian différentes entre les études. Il est à noter aussi que le *crossover* était permis dans les études ALTA-1L et J-ALEX.
- Il n'y a pas eu d'ajustement pour aucun des facteurs pronostiques et modificateurs d'effet identifiés dans les précédentes comparaisons. Ainsi, la prévalence différente de patients atteints de métastases au SNC dans chaque étude (29 % dans ALTA-1L contre 40 % dans ALEX et contre 21 % dans JALEX) en limite l'appréciation.
- Un score SUCRA a été calculé, ce dernier permettant de déterminer le meilleur traitement pour réduire le risque de survenue de l'événement évalué.
- L'innocuité a été appréciée en comparant les effets indésirables de grade 3 à 5.
- La qualité de vie n'a pas été mesurée.

Pour tous les paramètres évalués, l'efficacité et l'innocuité du brigatinib sont semblables à celles de l'alectinib, puisque la borne supérieure de tous les intervalles de confiance traverse la valeur nulle de un. En ce qui a trait aux scores SUCRA, ils semblent suggérer que l'alectinib serait le meilleur traitement pour diminuer le risque de progression ou de décès chez tous les patients, tandis que le brigatinib serait meilleur que l'alectinib pour réduire ce risque chez les patients ayant des métastases cérébrales. Toutefois, ce dernier résultat doit être interprété avec prudence, car cela incluait des patients ayant toute lésion mesurable, et non exclusivement les sujets avec des métastases cérébrales. Malgré les limites relevées, les résultats obtenus sont plausibles. D'autres estimations ont également été faites selon une approche fréquentiste et les conclusions sont les mêmes. Il est rassurant de constater qu'ils corroborent ceux de la première comparaison indirecte non publiée.

Perspective du patient
L'INESSS a reçu une lettre de l'Association pulmonaire du Québec au cours de l'évaluation du brigatinib. Les éléments mentionnés proviennent de cette correspondance, mais il n'est pas précisé si ces derniers ont été rapportés spécifiquement par des patients atteints d'un CPNPC ALK+. On évoque principalement que les patients veulent avoir accès à des traitements qui diminuent leurs symptômes et qui ont un bon profil d'innocuité. Une diminution du fardeau pour les proches aidants quant aux soins à fournir au malade est également souhaitée.

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

Les cliniciens mentionnent que l'alectinib est le traitement standard offert en première intention, aux patients atteints d'un CPNPC ALK+ au stade localement avancé ou métastatique. Ils soulignent également que même si le crizotinib est inscrit sur les listes pour la même indication, ce dernier est rarement utilisé en raison d'une efficacité et d'un profil d'innocuité défavorables et par son absence de pénétration dans le SNC. Ils rappellent qu'il est toujours pertinent d'avoir d'autres alternatives de traitement ou de nouveaux médicaments dont l'efficacité est similaire ou supérieure et dont l'innocuité est favorable.

Les cliniciens sont d'avis que les résultats de l'étude ALTA-1L démontrent que le brigatinib retarde de façon cliniquement significative la progression de la maladie chez les patients atteints d'un CPNPC ALK+ et améliore la réponse tumorale objective. Les cliniciens font remarquer que ce traitement est efficace chez tous les patients, nonobstant la présence de métastases cérébrales à la répartition aléatoire ou qu'ils

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

aient reçu au moins un cycle de chimiothérapie antérieurement ou non. Ils soulignent également le fait que le brigatinib est bien toléré et que son profil d'innocuité est acceptable et différent du crizotinib. Cependant, certains émettent des réserves quant à son utilisation en raison de la plus grande proportion de patients ayant nécessité une diminution de doses pour cause d'effets indésirables comparativement au crizotinib. Une telle diminution pourrait nécessiter un suivi plus étroit de la part des cliniciens sans compter le fait que certains patients pourraient présenter de l'inquiétude quant à l'efficacité de leur traitement avec une dose moindre. Ils soulignent également que le brigatinib semble supérieur au crizotinib pour retarder la détérioration de la qualité de vie et de la santé globale.

Les comparaisons indirectes analysées, étant de bonne qualité méthodologique, permettent aux cliniciens de croire que le brigatinib possède une efficacité comparable à celle de l'alectinib, sans toutefois lui reconnaître un bénéfice clinique incrémental. Alors que le brigatinib cause principalement une augmentation de la créatinine kinase, de la toux et de l'hypertension, l'alectinib quant à lui, provoque davantage de l'anémie, des myalgies et une augmentation de la bilirubine. Ainsi, quoique différentiel, les cliniciens considèrent que le fardeau d'effets indésirables est globalement similaire. En raison des constats émis par rapport à l'efficacité et à l'innocuité similaires de ces deux traitements, il est présumé que la qualité de vie des patients traités avec ces derniers serait semblable. Tous ces éléments font que le brigatinib pourra, selon eux, être une option supplémentaire de traitement en première intention, pour les patients atteints d'un CPNPC ALK+. Certains précisent que l'alectinib restera le traitement standard et que le brigatinib serait utilisé seulement en cas d'intolérance à l'alectinib. D'autres sont plutôt d'avis que le brigatinib sera favorisé, non seulement en raison du phénomène de nouveauté, mais aussi pour sa tolérance, car son profil d'innocuité est différent, et sa commodité d'administration. En effet, la posologie usuelle du brigatinib requiert la prise d'un seul comprimé quotidiennement, tandis que celle de l'alectinib, nécessite la prise de huit capsules par jour. Un clinicien souligne que cela peut faire une différence pour les patients qui prendront ce traitement à long terme.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du brigatinib est démontrée pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK positif (ALK+) au stade localement avancé ou métastatique.

Motifs de la position unanime

- Les résultats de l'étude ALTA-1L, de bonne qualité méthodologique, permettent de reconnaître les bénéfices cliniques du brigatinib.
- Le brigatinib améliore de façon cliniquement significative la survie sans progression des patients et le taux de réponse tumorale objective, par rapport au crizotinib.
- Ce médicament permet de retarder la progression de la maladie au système nerveux central.
- Chez les patients qui obtiennent une réponse tumorale objective, celle-ci est de plus longue durée avec le brigatinib qu'avec le crizotinib.
- En l'absence de données de survie globale suffisamment matures, une incertitude demeure quant à un gain potentiel en faveur du brigatinib.
- Le brigatinib a un profil d'innocuité acceptable comparativement à celui du crizotinib. Les diminutions de dose pour effets indésirables, plus fréquentes chez les patients recevant 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).

brigatinib comparativement au crizotinib, pourraient nécessiter un suivi plus étroit de la part des cliniciens.

- Le crizotinib ne représente plus une option de traitement préconisée dans la pratique clinique actuelle, ce qui limite la portée des résultats obtenus.
- En comparaison avec l'alectinib, l'efficacité du brigatinib a été jugée similaire et, quoique son innocuité est différentielle, le fardeau d'effets indésirables est globalement similaire. En l'absence de données comparatives sur la qualité de vie, une incertitude demeure pour ce paramètre.
- Le brigatinib représente une option de traitement supplémentaire. Il pourrait également répondre à un besoin clinique chez les patients atteints d'un CPNPC ALK+ qui présentent, par exemple, une intolérance à l'alectinib.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de 90 ou de 180 mg de brigatinib est de 336,96 $, alors que celui de 30 mg est de 112,32 $. Le coût d'acquisition mensuel en médicament, à raison de 90 ou 180 mg une fois par jour, est de 10 109 $. Il est inférieur à celui de l'alectinib (10 120 $).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du brigatinib comparativement au crizotinib et à l'alectinib pour le traitement de première intention du CPNPC ALK+ au stade localement avancé ou métastatique. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à quatre états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la progression de la maladie hors du SNC, la progression de la maladie au SNC et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 30 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie principalement sur les données de l'étude ALTA-1L pour la comparaison avec le crizotinib et sur celles de la MAIC pour la comparaison avec l'alectinib. Les données de survie sans progression, de temps sous traitement et de survie globale sont extrapolées sur la durée de l'horizon temporel à partir de modèles paramétriques;
- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues avec le questionnaire EORTC QLQ-C30 et le supplément modulaire propre au cancer du poumon (QLQ-LC13), tirées de l'étude ALTA-1L. Un algorithme a été utilisé pour effectuer la correspondance des valeurs du EORTC QLQ-C30 avec le questionnaire *EuroQol Group 5-dimension 3-Level* (EQ-5D-3L);
- est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments, du suivi médical, de la prise en charge de la maladie, des effets indésirables ainsi que des coûts indirects engagés en raison des pertes de productivité.

Le RCUI du brigatinib en comparaison au crizotinib et à l'alectinib s'établit respectivement à [redacted] et à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, le RCUI obtenu en comparaison avec le crizotinib varie de [redacted] à [redacted] $/QALY gagné alors que celui avec l'alectinib varie de [redacted] à [redacted] $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité que le RCUI du brigatinib soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 $/QALY gagné par rapport à ces deux options est de [redacted] et [redacted] %, respectivement.

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

Dans l'ensemble, l'INESSS considère que la qualité méthodologique du modèle du fabricant est adéquate. Toutefois, selon les experts consultés, l'alectinib constitue le standard de soin pour cette indication, et donc, le comparateur le plus approprié au brigatinib. De ce fait, seule cette comparaison est retenue par l'INESSS. Par ailleurs, compte tenu de ses conclusions voulant que le brigatinib et l'alectinib soient dotés d'une efficacité et d'un fardeau d'innocuité similaires, sur la base des comparaisons indirectes précitées, l'analyse coût-utilité du fabricant n'est pas retenue. L'Institut a cependant réalisé une analyse de minimisation des coûts à l'aide du modèle pharmacoéconomique soumis. Pour le calcul des coûts, l'horizon temporel et la durée de traitement retenus par le fabricant, tout comme le coût d'acquisition en médicament, celui des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste ont notamment été conservés par l'INESSS. Cependant, des modifications quant aux ajustements de doses pour tenir compte de la gestion des effets indésirables de l'alectinib et du brigatinib ont été appliquées. Les ajustements du brigatinib sont tirés de données non publiées fournies par le fabricant.

Il ressort de cette analyse que, pour une durée de traitement moyenne de 47 mois, le traitement d'un patient avec le brigatinib représente un coût moyen de 461 990 $, ce qui représente un coût supplémentaire de 39 810 $ (9,4 %) comparativement à celui de l'alectinib (422 179 $). Ce différentiel s'explique principalement par la considération des réductions de doses de ces médicaments. En effet, contrairement à l'alectinib avec sa teneur unique de 150 mg multipliée pour obtenir la dose quotidienne ciblée, la dose du brigatinib est plutôt obtenue en combinant différentes teneurs. Aux prix de ventes garantis soumis, le coût de traitement du brigatinib n'est pas proportionnel à la dose reçue. Ainsi, un patient recevant une dose de 120 mg, soit l'utilisation d'un comprimé de 90 mg et d'un comprimé de 30 mg, présentera un coût de traitement supérieur à celui qui reçoit une dose de 90 mg ou de 180 mg. Selon l'étude ALTA-1L, en moyenne, la dose de 120 mg représentait [redacted] % des doses reçues par les patients. Par ailleurs, des coûts supplémentaires liés à son utilisation sont aussi à prévoir; ils proviennent d'éventuelles pertes en médicaments résultant de comprimés inutilisés lors des changements de doses ainsi que de l'utilisation accrue de ressources médicales pour les réaliser. Pour ce qui est de l'alectinib, un ajustement de doses tenant compte d'une dose moyenne correspondant à 95,6 % de la dose attendue a été retenue, celle-ci provenant de l'essai clinique ALEX (Peters).

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

Recherche de la présence d'un réarrangement ALK

L'indication de Santé Canada exige la présence d'un réarrangement ALK pour administrer le brigatinib, comme pour les autres ITK sélectifs ciblant le domaine tyrosine kinase de l'ALK. Cette analyse est déjà réalisée au diagnostic pour l'ensemble des patients atteints d'un cancer du poumon métastatique, d'histologie non épidermoïde. Actuellement, l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec est le seul centre désigné pour effectuer l'analyse. Le délai d'obtention des résultats d'analyses traitées à ce centre est de trois à cinq jours. Cependant, selon un des experts consultés de la communauté métropolitaine de Montréal, des délais beaucoup plus longs, de l'ordre de quelques semaines, sont constatés lorsqu'elles sont transmises à d'autres laboratoires. Cela aurait pour effet de retarder l'administration d'un traitement ciblé efficace et d'exposer des patients aux inconvénients de la chimiothérapie, car dans l'attente de ces résultats, les cliniciens débutent parfois une chimiothérapie pour les patients dont la maladie est très agressive. Pour pallier cette problématique, il est souhaitable que 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).

délai d'obtention du résultat soit le plus court possible pour tous. Une mise à jour de ces procédures est nécessaire à ce stade-ci.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire a été soumise par le fabricant visant le remboursement du brigatinib pour le traitement de première intention du CPNPC ALK+ au stade localement avancé ou métastatique. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Cas incidents de patients atteints d'un cancer du poumon au Québec	9 000	s. o.
Proportion de CPNPC	[redacted] %	s. o.
Proportion de cas au stade localement avancé ou métastatique (stade IIIB ou IV)	[redacted] %	s. o.
Proportion de cas présentant une histologie non épidermoïde	[redacted] %	s. o.
Proportion des tumeurs testées pour la translocation ALK	[redacted] %	s. o.
Proportion des tumeurs ALK positif	[redacted] %	s. o.
Proportion de patients traités en première intention	[redacted] %	s. o.
Nombre de personnes à traiter (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	36, 38 et 39[a]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du brigatinib (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	17, 22 et 32 %
Provenance des parts de marché (sur 3 ans)		
Crizotinib	[redacted], [redacted] et [redacted] %	0, 0 et 0 %
Alectinib	[redacted], [redacted] et [redacted] %	100, 100 et 100 %[a]
Intégration des patients dans l'analyse	Intégration au début de l'année	Intégration graduelle au cours de l'année
COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)		
Traitements subséquents	Inclus	Exclus
Coût moyen par personne (sur 3 ans)		
Alectinib	[redacted] $	241 310 $
Brigatinib	[redacted] $	264 064 $
Crizotinib	[redacted] $	s. o.

ALK : Kinase du lymphome anaplasique ou *anaplastic lymphoma kinase*; CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; s. o. : Sans objet.

a Ces estimations correspondent au nombre de patients qui amorceront un traitement en cours d'année. Elles reposent sur les statistiques de facturation de la RAMQ des inhibiteurs de l'ALK (crizotinib et alectinib) sur une période allant du 1er janvier 2011 au 1er décembre 2020.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse semble adéquate. Toutefois, l'Institut retient une approche différente. Afin de déterminer la population admissible à recevoir le brigatinib, le fabricant emploie une approche épidémiologique alors que l'Institut a plutôt utilisé les statistiques de facturation de la RAMQ s'échelonnant du 1er janvier 2011 au 1er décembre 2020. Celles-ci ont permis de déterminer précisément le nombre de patients débutant un traitement par un inhibiteur de l'ALK annuellement. De plus, certains paramètres ont été modifiés et les modifications présentées ci-dessous sont celles qui ont le plus d'effet sur les résultats :

- Provenance des parts de marché : Le fabricant a considéré le crizotinib et l'alectinib comme comparateurs. Cependant, sur la base des observations faites à partir des données de facturation, l'alectinib est le traitement administré dans la quasi-totalité des cas pour cette intention de traitement. Le fait de ne considérer que ce dernier augmente l'impact budgétaire net.
- Intégration des patients dans l'analyse : 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 a réalisé une intégration graduelle de ceux-ci. Cette modification réduit l'impact budgétaire.
- Traitements subséquents : Le fabricant a inclus les coûts liés à l'usage de traitements subséquents dans le calcul de l'impact budgétaire. Dans son analyse, celui-ci suppose un ensemble de traitements différents après la progression de la maladie sous le brigatinib ou l'alectinib. Toutefois, puisque ces deux traitements sont jugés avoir un profil d'efficacité et un fardeau d'innocuité jugés similaires, l'INESSS a choisi d'exclure ces coûts, car ceux-ci sont considérés identiques. Cette modification réduit l'impact budgétaire net.
- Coût moyen par personne : Dans son analyse, le fabricant suppose que [redacted] des patients traités avec le brigatinib recevait une dose de 90 ou de 180 mg une fois par jour, selon leur tolérance au traitement. Or, plusieurs ajustements de doses ont été effectués au cours de l'essai clinique ALTA-1L. L'INESSS a utilisé ces données pour ajuster les coûts réels relatifs au brigatinib. En pratique, environ [redacted] % des mois de traitement de l'étude ALTA-1L sont réalisés avec la dose de 120 mg, soit une dose combinant un comprimé de 90 mg ainsi qu'un comprimé de 30 mg. Ainsi, l'analyse de l'INESSS considère le coût supérieur de cette dose. Pour ce qui est de l'alectinib, un ajustement de doses tenant compte d'une dose moyenne correspondant à 95,6 % de la dose attendue a été retenue.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'Alunbrig[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de première intention du CPNPC ALK positif au stade localement avancé ou métastatique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	406 243 $	1 171 429 $	2 010 261 $	3 587 934 $
Nombre de personnes	6	13	21	26[b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	35 210 $	101 531 $	172 955 $	309 696 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[d]			149 247 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[e]			472 666 $

ALK : Kinase du lymphome anaplasique ou a*naplastic lymphoma kinase*; CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules.

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

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

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

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction de 50 % des parts de marché du brigatinib (9, 11 et 16 % sur 3 ans).

e Les estimations sont réalisées en tenant compte que le brigatinib aurait des parts de marché semblables à celles de l'alectinib à la troisième année suivant son inscription (26, 33 et 48 % sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 309 696 $ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription du brigatinib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 26 patients seraient traités au cours de ces 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 d'inscrire le brigatinib sur les listes des médicaments pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK positif (ALK+) au stade localement avancé ou métastatique, si certaines conditions sont respectées.

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

Motifs de la position unanime

- Des gains de survie sans progression et de réponse tumorale objective d'ampleur cliniquement significative ont été observés par rapport au crizotinib.
- La toxicité du brigatinib est acceptable et il n'altère pas la qualité de vie des patients par rapport au crizotinib.
- Comparé à l'alectinib, le brigatinib a une efficacité similaire et, quoique son innocuité soit différentielle, son fardeau d'effets indésirables est globalement similaire.
- Le brigatinib est une option de traitement supplémentaire qui pourrait répondre à un besoin de santé chez les patients atteints d'un CPNPC ALK+.
- Par rapport à l'alectinib, pour une durée moyenne de 47 mois, le brigatinib représente un coût supplémentaire moyen par patient d'au moins 40 000 $, et ce, pour des bénéfices de santé comparables. Ce coût tient compte des ajustements de doses. Ainsi le brigatinib est considéré être une option non efficiente. Notons de plus que l'INESSS a précédemment jugé que l'alectinib constituait une option non efficiente par rapport au crizotinib (INESSS 2018).

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

- Son remboursement engendrerait des coûts d'environ 310 000 $ sur le budget de la RAMQ, dans les trois premières années suivant son inscription.

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

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- L'alectinib a fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle; à partir des analyses de l'INESSS réalisées avec le prix de vente garanti, le seul connu de l'INESSS, chaque réduction de 1 % du prix de celui-ci augmente le coût différentiel de 4 201 $. L'impact budgétaire net sur trois ans augmente quant à lui de 32 678 $.
- Concernant les prix des comprimés de brigatinib :
  - Chaque réduction de 1 % du prix des trois teneurs diminue le coût différentiel de 4 593 $. L'impact budgétaire net sur trois ans diminue quant à lui de 35 732 $.
  - Advenant une entente d'inscription confidentielle supposant une ristourne équivalente au remboursement de la teneur de 30 mg et un prix de vente garanti des 2 autres teneurs inchangé, le coût moyen de traitement du brigatinib reste de 2 300 $ supérieur à celui de l'alectinib. L'impact budgétaire net sur trois ans diminue quant à lui de 291 800 $. En ajout à cette hypothèse, chaque réduction de 1 % du prix des teneurs de 90 mg et de 180 mg entraîne des gains supplémentaires de l'ordre de 4 223 $ par patient dans l'analyse de minimisation des coûts. Cela conduit à une réduction additionnelle des dépenses de la RAMQ de 32 849 $ sur l'impact budgétaire net pour trois ans.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ahn MJ, Kim HR, Yang JCH, et coll.** Brigatinib vs crizotinib in Asian vs non-Asian patients: Update from ALTA-1L. Affiche présentée au congrès virtuel annuel de l'European Society for Medical Oncology (ESMO), 2020;19 au 21 septembre.
- **Ando K, Akimoto K, Sato H, et coll.** Brigatinib and alectinib for ALK rearrangement-positive advanced non-small cell lung cancer with or without central nervous system metastasis: A systematic review and network meta-analysis. Cancers 2020;12(4): 942.
- **Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll.** Projected estimates of cancer in Canada in 2020. CMAJ 2020;192(9):E199-E205.
- **Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et coll**. Brigatinib versus crizotinib in advanced ALK inhibitor-naïve ALK-positive non-small cell lung cancer: Second interim analysis of the phase III ALTA-1L trial. J Clin Oncol 2020;38(31):3592-603.
- **Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et coll**. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018;379(21):2027-39.
- **Camidge DR, Peters S, Mok T, et coll.** Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. J Clin Oncol 2018;36(15):9043.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2019. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2019. [En ligne. Page consultée le 6 octobre 2020]. Disponible à : cancer.ca/Statistiques-cancer-Canada-2019-FR
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-47.

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

- **Hida T, Nokihara H, Kondo M, et coll.** Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): An open-label, randomised phase 3 trial. Lancet 2017;390(10089):29-39.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Alecensaro[MC] – Cancer du poumon non à petites cellules. Québec. Qc : INESSS;2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2018/Alecensaro_1ere_intention_2018_08.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Xalkori[MC] – Cancer du poumon non à petites cellules. Québec. Qc : INESSS;2015. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2016/Xalkori_2015_10_cav.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ).** Algorithme : Cancer du poumon. Rédigé par Gino Boily, Camille Lehuédé, Valérie Hindié et Jim Boulanger. Qc: INESSS et GEOQ; 2020.
- **Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, et coll.** Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. Ann Oncol 2020;31(8):1056-64.
- **Mok T, Shaw A, Camidge DR, et coll.** Final PFS, updated OS and safety data from the randomised, phase III ALEX study of alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. Ann Oncol 2019;30(5):v607.
- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN Clinical Pratice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer. 2020; Version 2.2021 [En ligne. Page consultée le 26 janvier 2021]. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
- **National Institute for Health and Care Excellence**. Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. décembre 2016
- **Pacheco JM, Gao D, Smith D, et coll.** Natural history and factors associated with overall survival in stage IV ALK-rearranged non–small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2019;14(4):691-700.
- **Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et coll.** Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017;377(9):829-38.
- **Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et coll.** Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. J Clin Oncol 2009;27(26):4247-53.
- **Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer - Rapport spécial de 2018 sur l'incidence du cancer selon le stade. 2018.
- **Williams AS, Greer W, Bethune D, et coll.** ALK+ lung adenocarcinoma in never smokers and long-term ex-smokers: Prevalence and detection by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. Virchows Arch 2016;469(5):533-40.
- **Zhou C, Kim SW, Reungwetwattana T, et coll.** Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): A randomised phase 3 study. Lancet Respir Med 2019;7(5):437-46.

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

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

ENSPRYNG[MC]

Traitement du trouble du spectre de la neuromyélite optique

Avis transmis au ministre en avril 2021

Marque de commerce : Enspryng
Dénomination commune : Satralizumab
Fabricant : Roche
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue)
Teneur : 120 mg/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 Enspryng[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du trouble du spectre de la neuromyélite optique (TSNMO), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions :

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

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement du trouble du spectre de la neuromyélite optique chez les personnes âgées de 12 ans ou plus porteuses d'anticorps anti-aquaporine-4 (AQP4)-IgG.

  À l'instauration du traitement, la personne doit avoir eu au moins un épisode dans les 12 derniers mois.

  L'autorisation est donnée pour une dose maximale de 120 mg aux semaines 0, 2 et 4, puis toutes les 4 semaines.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

  Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'une réduction du nombre des épisodes (rechutes), quantifiée de façon explicite et objective.

  Le renouvellement ne sera pas autorisé au-delà de deux rechutes survenues sur une période de deux années.

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le satralizumab est un anticorps monoclonal humanisé de la sous-classe des immunoglobulines G2 (IgG2) qui se lie aux récepteurs humains solubles et membranaires de l'interleukine-6 (IL-6) et qui inhibe ainsi l'activation de la voie de signalisation en aval de ces récepteurs. Il a été démontré que l'IL-6 participe aux mécanismes pro-inflammatoires associés au TSNMO. Ce mécanisme impliquerait une production réduite d'anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4), anticorps pathogènes, par l'inhibition de la voie de signalisation de l'IL-6. Le satralizumab est indiqué « en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur (TIS), pour le traitement du trouble du spectre de la neuromyélite optique (TSNMO) chez les patients adultes et adolescents séropositifs pour des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) ». Il s'agit de la première évaluation d'Enspryng[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le TSNMO est une maladie rare, qui touche majoritairement les femmes, dont la prévalence mondiale serait de 0,52 à 4,4 personnes par 100 000 habitants (Marrie 2013). L'âge d'apparition médian est habituellement vers la fin de la trentaine (Sellner 2010, Stratos 2020), bien que des cas en pédiatrie soient rapportés (Bradshaw 2017). La proportion de patients porteurs d'anticorps anti-AQP4 est estimée à environ 70 % (Stratos). Il s'agit d'une maladie auto-immune inflammatoire qui affecte principalement le nerf optique et la moelle épinière. La démyélinisation serait engendrée par une attaque contre l'AQP4, une protéine présente à la surface des cellules ayant un rôle de soutien dans le cerveau, la moelle épinière et le nerf optique. Toutefois, chez certaines personnes, la démyélinisation pourrait être attribuable à une attaque contre une autre protéine, la glycoprotéine myéline oligodendrocyte. Les personnes atteintes du TSNMO peuvent avoir des épisodes aigus et parfois graves de perte de vision, des troubles sensoriels et sphinctériens, un syndrome de l'*area postrema*, une faiblesse des membres, voire une paralysie (Wingerchuk 2015). Cette maladie est caractérisée généralement par une série de rechutes (épisodes aigus à plus de quatre semaines d'intervalle), suivie de périodes de rémission de durées variables accompagnées d'une récupération complète, partielle ou nulle. L'invalidité associée au TSNMO est donc séquentielle, imprévisible et parfois irréversible. Le nombre de rechutes et la gravité de chaque épisode, y compris le premier, contribuent au mauvais pronostic de la maladie. Finalement, la mortalité peut être attribuée au risque d'insuffisance respiratoire.

Le diagnostic du TSNMO repose notamment sur les manifestations cliniques ainsi que sur les résultats de l'analyse sanguine et de l'imagerie par résonance magnétique. L'anti-AQP4 est un biomarqueur hautement spécifique du TSNMO et permet d'exclure un diagnostic de sclérose en plaques, une maladie qui s'apparente au TSNMO. La présence à l'imagerie de longues lésions dans la moelle épinière s'étendant à au moins trois segments vertébraux est également un signe caractéristique de la maladie (Wingerchuk).

Aucun traitement curatif n'existe pour le TSNMO. Les médicaments utilisés en pratique visent à traiter les épisodes aigus, à réduire les symptômes et à prévenir les rechutes (Sellner, Kimborough 2012, Trebst 2014). Il importe de mentionner qu'outre le satralizumab et l'éculizumab (Soliris[MC]), il n'y a pas de traitement homologué au Canada pour cette maladie. Tout d'abord, les épisodes aigus sont traités principalement par des doses élevées de corticostéroïdes par voie intraveineuse et, lorsque nécessaire, par la plasmaphérèse. Un traitement chronique visant à prévenir des rechutes est généralement

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

commencé dès le diagnostic de la maladie. Il consiste notamment en des traitements permettant de réduire l'inflammation, tels des glucocorticoïdes et des immunosuppresseurs. L'utilisation de ces traitements est appuyée notamment par des rapports de cas, des séries de cas rétrospectives et quelques études prospectives à devis ouvert. Plusieurs immunosuppresseurs couramment utilisés dans la prise en charge du TSNMO sont inscrits sur les listes des médicaments, notamment l'azathioprine (Imuran[MC] et versions génériques) et le mycophénolate mofétil (Cellcept[MC] et versions génériques). Des anticorps monoclonaux, tels le rituximab (Rituxan[MC]) et le tocilizumab (Actemra[MC]) sont également recommandés, parfois même en première intention, mais ceux-ci ne sont pas inscrits pour cette condition. Cependant, ils peuvent être autorisés par la mesure du patient d'exception de la RAMQ. En ce qui concerne la pédiatrie, les traitements préventifs les plus couramment employés sont l'azathioprine, la prednisone, le mycophénolate mofétil et le rituximab (Bradshaw). Finalement, on a parfois recours à des médicaments symptomatiques, tels des antispasmodiques. Il importe de mentionner qu'un avis favorable à l'inscription de l'éculizumab a été émis par l'INESSS en septembre 2020, selon certaines conditions (INESSS 2020). En harmonie avec la population de l'étude pivot PREVENT (Pittock 2019), l'INESSS a recommandé l'inscription de ce médicament comme traitement du TSNMO chez les adultes porteurs d'anticorps anti-AQP4 ayant notamment eu au moins 2 épisodes dans les 12 derniers mois ou au moins 3 épisodes dans les 24 derniers mois, dont au moins un dans la dernière année.

Besoin de santé

Il n'existe pas de traitement curatif pour le TSNMO, qui peut être hautement invalidant. Bien que plusieurs traitements non spécifiques inscrits sur les listes, dont des immunosuppresseurs, soient utilisés en pratique afin de prévenir des rechutes, tant chez les adultes que les enfants, l'efficacité de ceux-ci n'a pas été évaluée dans des études de grande envergure et le taux de rechute observé est variable. De plus, ces traitements sont associés à des effets indésirables non négligeables. Ainsi, en l'absence d'un traitement curatif, il y a un besoin de traitements additionnels plus efficaces que les options thérapeutiques disponibles, pour prévenir les rechutes. De surcroît, la maladie nécessite généralement un traitement à vie; il importe donc d'avoir un traitement au profil d'innocuité à long terme acceptable. Finalement, les patients atteints du TSNMO ont généralement une certaine perte de fonctionnalité, d'autonomie et de qualité de vie. Ainsi, un traitement aux répercussions positives sur ces aspects est souhaitable.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études SAkuraSky (Yamamura 2019) et SAkuraStar (Traboulsee 2020) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

<u>En association</u>

L'étude SAkuraSky est un essai multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du satralizumab en association avec un traitement immunosuppresseur pour la prévention des rechutes chez des personnes atteintes du TSNMO. Cette étude a été réalisée sur 83 personnes, âgées de 12 à 74 ans, porteuses pour la majorité d'anticorps anti-AQP4 et qui reçoivent un traitement immunosuppresseur à dose stable depuis au moins 8 semaines. Au moins 2 crises, y compris le premier épisode, dans les 24 mois précédant la période de sélection de l'étude étaient requises dont au moins une dans la dernière année. Les patients devaient également avoir un score initial sur l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale)* de 6,5 points ou moins. Les patients admissibles ont été répartis pour recevoir 120 mg de satralizumab par injection sous-cutanée aux semaines 0, 2 et 4, puis à toutes les quatre semaines ou un placebo. Les patients des deux groupes

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

reçoivent tous un traitement concomitant soit avec l'azathioprine, le mycophénolate mofétil ou un corticostéroïde oral. Il y a eu stratification pour le taux de rechute annualisé à l'entrée de l'étude (1 ou plus de 1) et pour la région géographique (Asie ou autre).

Le paramètre d'évaluation principal est le délai avant la première rechute, comme établi par le Comité d'adjudication à l'aide de critères prédéfinis dans le protocole. L'analyse des résultats est réalisée lorsqu'un nombre prédéfini d'événements est atteint (*event-driven*), soit 26 rechutes. Pour contrôler l'erreur de type 1 pour la multiplicité des analyses, une analyse statistique hiérarchique est appliquée aux paramètres d'évaluation principal et secondaires, soit la variation de la douleur selon l'échelle visuelle analogue (EVA) et de la fatigue selon le *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F) à la 24e semaine. Les principaux résultats en matière d'efficacité selon l'analyse sur la population en intention de traitement (ITT) et après une durée médiane de 107,4 semaines de suivi pour le groupe recevant le satralizumab sont les suivants.

Principaux résultats de l'étude SAkuraSky (Yamamura 2019)

Paramètre	**Satralizumab[a] n = 41**	**Placebo[a] n = 42**	**RRI ou différence (valeur p)**
Première rechute[b] (%)	20	43	0,38[c] (p = 0,02)
Variation du score EVA (points)[d]	0,35	-3,73	4,08[e] (p = 0,52)
Variation du score FACIT-F (points)[d]	0,02	3,12	-3,10[e,f]

EVA : Échelle visuelle analogue de la douleur; FACIT-F : *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue;* RRI: Rapport des risques instantanés.

a En association avec une dose stable d'azathioprine, de mycophénolate mofétil ou d'un corticostéroïde oral.
b Première rechute, tel qu'établie par le Comité d'adjudication.
c Rapport des risques instantanés (RRI).
d Variation moyenne du score à 24 semaines comparativement à la valeur initiale.
e Différence ajustée selon le taux de rechute annualisé à l'entrée de l'étude et selon la région géographique.
f La valeur p n'est pas évaluée, car la stratégie d'analyse statistique hiérarchique a échoué.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- L'étude inclut un nombre suffisant de patients, considérant qu'il s'agit d'une maladie rare. De plus, l'analyse porte sur tous les patients répartis de l'étude (population ITT). Il importe de mentionner qu'il y a seulement sept adolescents inclus dans l'étude ce qui limite l'extrapolation des résultats à cette population.
- À l'entrée dans l'étude, les sujets sont âgés d'environ 42 ans en moyenne, la majorité est de sexe féminin (environ 92 %) et la durée moyenne du diagnostic est d'approximativement 5 années. Les patients des deux groupes reçoivent l'un des immunosuppresseurs permis, seuls ou en association avec un corticostéroïde oral. Il y a environ les deux tiers de la population à l'étude qui sont porteurs d'anticorps anti-AQP4. Il y a sept adolescents qui sont inclus dans l'étude, mais seulement trois sont séropositifs pour les anticorps anti-AQP4.
- Les patients sont généralement bien répartis entre les groupes et il y a eu stratification pour des variables pertinentes. Toutefois, il n'y a pas eu de stratification selon le statut sérologique d'anticorps anti-AQP4, mais une analyse prédéfinie a été effectuée afin d'évaluer l'effet du traitement dans les sous-groupes de patients avec et sans séropositivité. De plus, il y a certains

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

déséquilibres entre les groupes, notamment en ce qui concerne le traitement immunosuppresseur de base reçu par les sujets.

- Les scores initiaux sur les échelles évaluées suggèrent une invalidité, une fatigue et une douleur légères avec un score d'environ 3,8 points à l'EDSS, de 30 points sur l'EVA et de 34 points au FACIT-F. Les patients ont toutefois en moyenne 1,5 rechute par année dans les 24 mois qui précèdent le début de l'étude, ce qui suggère une maladie récidivante. Cependant, la gravité des rechutes n'est pas connue. Selon ces caractéristiques, la population de l'étude semble représentative de la population à traiter au Québec, mais les résultats obtenus ne peuvent être extrapolés à une population n'ayant pas une maladie récidivante.
- Le choix du placebo comme comparateur est adéquat, car le seul autre traitement homologué au Canada pour le TSNMO, l'éculizumab, n'est actuellement pas inscrit sur les listes des médicaments.
- Le paramètre principal de l'étude est jugé pertinent puisque la prévention des rechutes constitue un des objectifs thérapeutiques en pratique. La confirmation des cas de rechutes (identifiés par les médecins traitants) par un comité d'adjudication à l'insu permet de minimiser les variations subjectives. Les critères utilisés pour définir les rechutes selon le protocole sont cependant jugés plus restrictifs qu'en contexte de pratique réelle, limitant ainsi la généralisation des résultats obtenus.
- Les principaux paramètres secondaires, qui évaluent la douleur et la fatigue, sont appropriés bien qu'il aurait été plus pertinent de les évaluer après la phase de récupération d'une rechute et non à 24 semaines. La gravité des rechutes n'a pas été évaluée en analyse primaire bien qu'il s'agisse d'un paramètre cliniquement pertinent. Ce dernier a fait l'objet d'une analyse *post-hoc* sur la population regroupée des études SAkuraSky et SAkuraStar.
- La durée d'exposition au traitement pendant l'étude (durée médiane d'environ 107 et 33 semaines dans les groupes satralizumab et placebo, respectivement) est suffisante pour évaluer l'effet du traitement à court terme sur la prévention d'une rechute, mais insuffisante pour évaluer son efficacité et son innocuité à long terme, ce qui est déploré, car il s'agit d'un traitement dont les patients auront besoin généralement de façon chronique.

Il y a une différence statistiquement significative en faveur du satralizumab comparativement au placebo, tous deux en ajout à un traitement immunosuppresseur à dose stable, en ce qui concerne le paramètre d'évaluation principal. La diminution du risque de rechute définie selon le protocole de 62 % est considérée comme également cliniquement pertinente. La robustesse de l'analyse primaire s'appuie sur les résultats de plusieurs analyses de sensibilité. De plus, l'incertitude à propos des différences entre les groupes est atténuée par les résultats des diverses analyses de sous-groupes qui appuient globalement les conclusions de l'étude en faveur de satralizumab.

Au sein de la population globale, les proportions de patients qui n'avaient subi aucune rechute définie selon le protocole à la 48e et à la 96e semaine étaient de 89 et 66 %, respectivement, dans le groupe recevant le satralizumab, alors qu'elles étaient de 78 et de 59 %, respectivement, dans le groupe placebo. Au sein de la population de patients qui sont porteurs d'anticorps anti-AQP4, ces proportions se chiffraient à 92 % à la 48e ainsi qu'à la 96e semaine chez les patients traités avec le satralizumab, alors qu'elles s'élevaient à 60 et 53 %, respectivement, chez les patients qui recevaient le placebo. La diminution du risque de rechute définie selon le protocole est de 79 % [Rapport des risques instantanés (RRI) 0,21; Intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) 0,06 à 0,75] dans ce sous-groupe alors que l'intervalle de confiance croise la valeur nulle dans le sous-groupe de patients séronégatifs (RRI 0,66; IC95 % 0,20 à 2,24). Il importe

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 rappeler qu'il n'y a pas eu de stratification pour cette variable lors de la répartition aléatoire des patients, ce qui limite l'interprétation des résultats. Toutefois, nonobstant cette limite méthodologique, l'indication homologuée par Santé Canada vise uniquement les personnes qui sont porteuses d'anticorps anti-AQP4.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes en ce qui concerne un des deux paramètres d'évaluation secondaires clés, à savoir la douleur évaluée selon l'EVA. Ainsi, l'autre paramètre secondaire clé, soit la fatigue, évaluée au moyen du questionnaire FACIT-F, n'a pas fait l'objet d'analyse statistique puisque la stratégie hiérarchique a échoué. Toutefois, il est possible que la période d'évaluation pour ces paramètres ait été de trop courte durée, soit 24 semaines de traitement, étant donné que la récupération suivant une rechute peut prendre plusieurs mois. Plusieurs autres paramètres, dont ceux visant le degré d'invalidité, n'ont pas fait l'objet d'analyse statistique hiérarchique. Ainsi, leur nature exploratoire limite l'interprétation des résultats obtenus.

La taille de l'échantillonnage pédiatrique est jugée trop petite pour en tirer des conclusions. Toutefois, Santé Canada a accepté d'extrapoler les résultats d'efficacité et d'innocuité des patients adultes atteints de TSNMO aux patients adolescents pour les raisons suivantes : les symptômes et les mécanismes sous-jacents de la maladie sont semblables à ceux des adultes et des données provenant de cas cliniques ou d'études de toxicité soutiennent l'efficacité et l'innocuité des agents qui ciblent l'IL-6 chez cette population. De plus, cet organisme continuera de recueillir des données chez cette population pendant la période de prolongation des études SAkura (Santé Canada 2020). L'INESSS adhère aux conclusions des réviseurs de Santé Canada.

En ce qui concerne l'innocuité, 90 % des patients traités par le satralizumab ont rapporté au moins un effet indésirable, comparativement à 95 % de ceux du groupe qui recevait le placebo. Il importe de rappeler que tous les patients reçoivent également un traitement immunosuppresseur. Les effets les plus fréquemment rapportés avec l'utilisation du satralizumab comportent entre autres les infections des voies respiratoires hautes, les céphalées et la nasopharyngite. De plus, 17 % des patients traités par le satralizumab rapportent un effet indésirable grave, comparativement à 21 % de ceux qui reçoivent le placebo. Aucun décès ni réaction anaphylactique liés au traitement ne sont mentionnés. Finalement, 7 et 12 % des patients du groupe satralizumab et du groupe placebo, respectivement, ont abandonné le traitement à cause d'un effet indésirable. Il y a eu plus de réactions à l'injection dans le groupe satralizumab, soit 12 %, que dans celui avec le placebo, soit 5 %.

<u>En monothérapie</u>

L'étude SAkuraStar est un essai multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du satralizumab pour la prévention des rechutes chez des personnes atteintes du TSNMO. Cette étude a été réalisée sur 95 personnes, âgées de 18 à 74 ans, qui devaient avoir eu au moins un premier épisode ou une rechute dans les 12 mois précédant la période de sélection de l'étude. Les patients devaient également avoir un score sur l'échelle EDSS de 6,5 points ou moins. Ceux admissibles ont été répartis selon un ratio 2:1 pour recevoir 120 mg de satralizumab par injection sous-cutanée aux semaines 0, 2 et 4, puis à toutes les quatre semaines ou un placebo. L'usage d'autres immunosuppresseurs pendant l'étude était proscrite. Il y a eu stratification pour les traitements de base antérieurs (thérapie déplétant les cellules B contre immunosuppresseurs ou autres traitements) et la nature de la crise la plus récente, soit une première crise ou une rechute.

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

Le paramètre d'évaluation principal est le délai avant la première rechute, comme l'a établi le Comité d'adjudication. L'analyse des résultats est réalisée lorsqu'un nombre prédéfini d'événements est atteint, soit 26 rechutes ou à 1,5 année si ce nombre de rechutes n'était pas atteint après la répartition aléatoire du dernier patient inclus. Afin de contrôler l'erreur de type 1 pour la multiplicité des analyses, une analyse statistique hiérarchique est appliquée aux paramètres d'évaluation principal et secondaires, soit la variation de la douleur selon l'EVA et de la fatigue selon le FACIT-F, à la 24e semaine. Les principaux résultats sur l'efficacité, selon l'analyse sur la population en ITT et après une durée de 1,5 année après l'entrée à l'étude du dernier patient, sont les suivants.

Principaux résultats de l'étude SAkuraStar (Traboulsee 2020)

Paramètre	Satralizumab n = 63	Placebo n = 32	RRI ou différence (valeur p)
Première rechute[a] (%)	30	50	0,45[b] (p = 0,018)
Variation du score EVA (points)[c]	-2,74	-5,95	3,21[d] (p = 0,44)
Variation du score FACIT-F (points)[c]	5,71	3,60	2,11[d,e]

EVA : Échelle visuelle analogue de la douleur; FACIT-F : *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Première rechute, telle qu'établie par le Comité d'adjudication.
b Rapport des risques instantanés (RRI).
c Variation moyenne du score à 24 semaines comparativement à la valeur initiale.
d Différence ajustée selon les traitements de base antérieurs et la nature de la crise la plus récente.
e La valeur p n'est pas évaluée car la stratégie d'analyse statistique hiérarchique a échoué.

Il s'agit d'une étude ayant un devis similaire à celui de l'étude SAkuraSky. Ainsi, les éléments clés relevés précédemment sont les mêmes, hormis les suivants :

- Aucun patient ne reçoit d'immunosuppresseur durant l'étude, ce qui élimine un risque de biais confondant non négligeable. De plus, il y a environ 35 % des patients inclus qui sont naïfs aux traitements préventifs et près de 90 % des patients ont présenté, lors de leur plus récent épisode, une rechute alors que les autres ont eu leur première crise.
- Le choix du placebo comme comparateur est adéquat, car le seul autre traitement homologué au Canada pour le TSNMO, l'éculizumab, n'est actuellement pas inscrit sur les listes des médicaments. Toutefois, en pratique, les patients sont traités par des immunosuppresseurs, dont plusieurs sont inscrits sur les listes. Ainsi, une comparaison entre le satralizumab et les traitements usuels aurait été plus appropriée.

Il y a une différence statistiquement significative en faveur du satralizumab comparativement au placebo en ce qui concerne le paramètre d'évaluation principal. La diminution du risque de rechute définie selon le protocole de 55 % est considérée comme cliniquement pertinente. La robustesse de l'analyse primaire est appuyée par les résultats de plusieurs analyses de sensibilité. Toutefois, il importe de mentionner que, contrairement au paramètre principal qui est le délai avant une rechute définie selon le protocole, il n'y a pas de différence entre les groupes en ce qui concerne le délai avant une rechute clinique c'est-à-dire toute rechute identifiée par l'investigateur qu'elle soit confirmée par le Comité d'adjudication ou non (RRI 0,74; IC95 % 0,41 à 1,35).

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

Au sein de la population de patients qui sont porteurs d'anticorps anti-AQP4, la diminution du risque de rechute est de 74 % (RRI 0,26; IC95 % 0,11 à 0,63) alors que l'intervalle de confiance croise la valeur nulle dans le sous-groupe de patients séronégatifs (RRI 1,19; IC95 % 0,30 à 4,78). L'absence de stratification selon le statut sérologique limite toutefois l'interprétation des résultats obtenus. Or, ils corroborent ceux de l'étude SAkuraSky, renforçant ainsi la plausibilité de l'efficacité du traitement chez la population séropositive seulement. Il importe de mentionner également que l'indication homologuée par Santé Canada vise uniquement les personnes qui sont porteuses d'anticorps anti-AQP4.

Comme dans l'étude précédente, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes en ce qui concerne les deux principaux paramètres d'évaluation secondaires, à savoir la douleur évaluée selon l'EVA et la fatigue évaluée au moyen du questionnaire FACIT-F.

Pour ce qui est de l'innocuité, 92 % des patients traités par le satralizumab ont rapporté au moins un effet indésirable, comparativement à 75 % des patients du groupe placebo. Les infections des voies urinaires et respiratoires hautes ainsi que les nausées sont parmi les effets le plus fréquemment rapportés avec le satralizumab. De plus, 19 % des patients traités par le satralizumab rapportent un effet indésirable grave, comparativement à 16 % de ceux recevant le placebo. Finalement, un patient dans chaque groupe a abandonné le traitement à cause d'un effet indésirable. Il est intéressant de noter que l'innocuité du satralizumab administré seul ou en association à un traitement immunosuppresseur stable diffère peu.

Perspective du patient

Dans le cadre de l'évaluation présente, l'INESSS a reçu une lettre de la Société canadienne de la sclérose en plaques – division du Québec. Cet organisme a effectué un sondage nord-américain auprès de patients atteints du TSNMO et de leurs proches aidants. Les principaux éléments mentionnés sont résumés.

Le TSNMO est une maladie démyélinisante grave et récidivante du système nerveux qui touche principalement la moelle épinière et les nerfs optiques, provoquant des lésions neurologiques et des handicaps physiques irréversibles, notamment la cécité, une progression rapide de l'invalidité et, dans certains cas, la paralysie du bas du corps. Le nombre et la gravité des rechutes peuvent varier d'une personne à l'autre, mais celles-ci sont toujours imprévisibles. Les symptômes du TSNMO nuisent à la capacité des patients à travailler et à s'acquitter de leurs activités quotidiennes et domestiques. Les difficultés liées à la marche, à la perte de leur permis de conduire et à une dysfonction intestinale ou vésicale peuvent les rendre dépendants de leurs proches. De plus, les incertitudes quant à leur avenir engendrent fréquemment stress et dépression.

Aucun traitement indiqué spécifiquement pour le TSNMO n'était commercialisé jusqu'à récemment. Les traitements pour la prévention des poussées consistaient principalement en l'administration d'immunosuppresseurs ne possédant pas d'indication officielle pour le TSNMO, avec des bénéfices thérapeutiques variables. Dernièrement, un nouveau médicament, l'éculizumab (Soliris[MC]), a été commercialisé pour le traitement de cette maladie, mais son coût est important, son administration requiert une perfusion intraveineuse et il n'est pas facile d'y avoir accès par l'entremise des assureurs. Il est nécessaire de disposer de plusieurs options thérapeutiques afin de réduire les séquelles de cette maladie à long terme. L'arrivée du satralizumab constitue une étape importante, en tant que deuxième option thérapeutique spécifiquement indiquée pour les personnes atteintes du TSNMO. De plus, son administration sous-cutanée permet aux patients de demeurer à la maison pour recevoir leur 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).

Dans le cadre de ce sondage, la Société canadienne de la sclérose en plaques n'a pas reçu de rétroaction ou de commentaires de patients ayant expérimenté le satralizumab, car aucun n'en faisait usage.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Une consultation pancanadienne de médecins spécialistes a été menée conjointement par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) et l'INESSS auprès d'un panel d'experts canadiens. L'information recueillie a permis d'en savoir plus, notamment sur la maladie, son pronostic et sa prise en charge. Les principaux éléments mentionnés par les cliniciens qui ont participé à la consultation pancanadienne et les cliniciens québécois que l'INESSS a consultés sont :

- Au Canada, ce sont des spécialistes de la sclérose en plaques et des maladies démyélinisantes qui posent le diagnostic de TSNMO, selon les critères diagnostiques internationaux. Il est peu probable d'avoir de faux diagnostics à l'heure actuelle. Toutefois, il y a des faux négatifs avec le test sérologique d'anticorps anti-AQP4, ce qui pourrait empêcher certains patients d'avoir recours au satralizumab.
- Il s'agit d'une maladie invalidante grave caractérisée par des rechutes qui peuvent entraîner des séquelles neurologiques permanentes. Certains cliniciens soutiennent toutefois que la maladie a une évolution clinique hétérogène et la fréquence ainsi que la gravité des rechutes sont variables. Ainsi, elle n'est pas invalidante et mortelle dans tous les cas.
- Des patients rechutent malgré l'utilisation de traitements immunosuppresseurs, notamment l'azathioprine, le mycophénolate mofétil et le rituximab. Qui plus est, certains cliniciens sont d'avis que le taux de rechutes observé avec ces agents est important. Les traitements usuels ont également des effets indésirables non négligeables, particulièrement chez les jeunes patients et lors d'une utilisation à long terme.
- L'éculizumab est le premier médicament homologué au Canada pour traiter le TSNMO. Toutefois, son mode d'administration par voie intraveineuse est contraignant et il augmente le risque d'infection à méningocoques, ce qui n'est pas attendu avec le satralizumab.
- Les cliniciens soulignent qu'il y a ainsi un besoin pour des traitements préventifs supplémentaires, qui pourraient être débutés hâtivement afin de diminuer significativement le risque de rechutes sans engendrer des effets indésirables importants.
- Les cliniciens sont d'avis que le satralizumab pourrait être considéré comme traitement de première intention chez les porteurs d'anticorps anti-AQP4 malgré l'absence de données comparatives avec les traitements usuels. Le satralizumab pourrait également être utilisé lors d'échec ou d'intolérance aux traitements usuels et serait préconisé avant l'éculizumab, notamment pour des raisons d'innocuité.
- Le satralizumab pourrait être donné en monothérapie ou en ajout aux corticoïdes ou autres immunosuppresseurs.
- Les experts soulignent que le satralizumab est homologué également chez les adolescents (maladie encore plus rare en pédiatrie, mais l'impact d'une attaque peut être majeur et très débilitant).
- S'il fallait restreindre l'utilisation du satralizumab, les facteurs suivants pourraient être considérés : gravité de l'épisode initial, fréquence et gravité des rechutes ou rechute malgré l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur.
- Les cliniciens sont d'avis qu'une réponse favorable au traitement serait une absence de rechutes ou une diminution du nombre ou de la sévérité des rechutes. L'évaluation des rechutes s'effectue notamment selon les symptômes rapportés par le patient, un examen neurologique et parfois à

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

l'aide d'une résonance magnétique. Il est raisonnable, selon les cliniciens, d'évaluer la réponse initiale au satralizumab environ 3 à 4 mois après la première injection, puis tous les 6 à 12 mois. Certains soutiennent que la gravité d'une rechute est difficilement quantifiable en pratique et peut être sujette à interprétation.

- Une récurrence des rechutes, particulièrement de rechutes graves avec un changement cliniquement significatif du score EDSS ou de la fonctionnalité du patient, ou une intolérance pourraient nécessiter une modification de traitement. Toutefois, certains cliniciens suggèrent de maintenir le traitement pour les patients ayant une fonctionnalité résiduelle pouvant contribuer au maintien de leur autonomie. L'utilisation du score EDSS pour évaluer la réponse au traitement a des limites, car cette échelle ne permet pas de mesurer l'invalidité globale associée au TSNMO. Par exemple, les changements visuels ou la fonctionnalité des membres supérieurs, qui peuvent avoir des répercussions importantes sur la fonctionnalité et la qualité de vie des patients, ne sont pas évalués par l'EDSS. Les experts sont d'avis que l'établissement du diagnostic et la prescription du traitement devraient être circonscrits aux neurologues ayant une expertise en TSNMO ou à des spécialistes d'autres désordres démyélinisants, mais que, dans certaines circonstances, un neurologue généraliste pourrait prendre en charge le suivi subséquent.

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 satralizumab est démontrée pour le traitement du trouble du spectre de la neuromyélite optique (TSNMO) chez les adultes porteurs d'anticorps anti-aquaporine-4.

Motifs de la position unanime

- Les données proviennent de deux études de bonne qualité méthodologique, malgré certaines limites.
- Le satralizumab diminue de façon significative, tant statistiquement que cliniquement, le risque d'une rechute comparativement au placebo chez des personnes ayant eu au moins un épisode dans les derniers 12 mois, tant en monothérapie qu'en ajout à un traitement immunosuppresseur stable. Les études n'ont toutefois pas permis d'évaluer adéquatement l'effet du traitement sur la fonctionnalité et la qualité de vie des patients, notamment en raison d'un suivi trop court après une rechute.
- Les membres du Comité adhèrent aux conclusions de Santé Canada concernant la reconnaissance de l'efficacité du traitement seulement dans le sous-groupe de patients qui sont porteurs d'anticorps anti-AQP4. Ils reconnaissent également la valeur thérapeutique chez les adolescents basé sur la plausibilité de l'efficacité du satralizumab dans cette population.
- L'efficacité du traitement à long terme est inconnue.
- Le profil d'innocuité sur une courte durée de traitement est jugé acceptable. Une incertitude demeure quant à l'innocuité à long terme du satralizumab dans le traitement du TSNMO.
- Il y a peu de traitements préventifs qui sont homologués pour le TSNMO. Bien que l'utilisation de certains immunosuppresseurs oraux permette de diminuer la fréquence et la gravité des rechutes chez certains patients, leur emploi est généralement appuyé par des études aux devis comportant des limites méthodologiques importantes. De plus, les données actuelles

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

ne permettent pas de comparer l'efficacité et l'innocuité du satralizumab à celles des traitements usuels.
- Le mode et la fréquence d'administration du satralizumab sont considérés comme étant pratiques pour les patients ou leurs proches aidants.
- Le satralizumab représente un choix de traitement supplémentaire pour les patients nouvellement diagnostiqués ou pour ceux ayant une maladie récidivante, et pourrait combler en partie un grand besoin de santé.

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

Le prix soumis d'une fiole contenant 120 mg de satralizumab est de [redacted] $. Le coût d'acquisition du médicament, à raison de 120 mg toutes les deux semaines pour les trois premières administrations, puis toutes les quatre semaines, est de [redacted] $ la première année et de [redacted] $ les années subséquentes. Il est supérieur à celui des TIS (24 $ à 542 $). Dans certains cas, son coût s'ajouterait à celui de ces derniers.

Du point de vue pharmacoéconomique, deux analyses non publiées portant sur le traitement du TSNMO chez les patients porteurs d'anticorps anti-AQP4 ont été soumises par le fabricant. L'une a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du satralizumab en monothérapie comparativement aux meilleurs soins de soutien. Cependant, puisque tous les patients reçoivent actuellement un traitement actif dans le contexte de la pratique au Québec, cette analyse et les conclusions qui en découlent ne peuvent être retenues pour évaluer l'efficience du satralizumab. C'est pourquoi seule la seconde est abordée, à savoir celle qui estime le RCUI du satralizumab en ajout aux TIS comparativement aux TIS. Cette analyse :
- se base sur un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie en la décomposant en 10 états de santé, à savoir ceux qui représentent la progression de l'incapacité selon l'échelle EDSS (scores 0 à 9), ainsi que le décès;
- est réalisée selon un horizon temporel de 50 ans, couvrant la vie entière des patients;
- s'appuie notamment sur les données de vie réelle du registre *NMOBase* pour l'histoire naturelle de la maladie ainsi que sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'essai clinique SAkuraStar;
- inclut des valeurs d'utilité provenant d'une analyse de régression fondée sur les données obtenues avec le questionnaire *EuroQol Group 5-Dimension 3-Level* (EQ-5D-3L) administré chez les participants des études SAkuraStar et SAkuraSky (scores EDSS 1 à 6) ainsi que sur des données provenant de la documentation scientifique (scores EDSS 0 et 7 à 9);
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts directs des traitements et de leur administration ainsi que de la prise en charge de la maladie (avec ou sans invalidité à long terme), des rechutes ainsi que des effets indésirables liés au satralizumab. À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects en perte de productivité pour les patients et leurs proches aidants.

Selon une approche déterministe, le RCUI du satralizumab utilisé en association à un TIS comparativement à un TIS est estimé par le fabricant à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Selon une approche probabiliste, ce RCUI est estimé à [redacted] $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité que ce ratio soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] %.

<u>Comparaison aux traitements immunosuppresseurs pour l'usage du satralizumab en monothérapie</u>

Selon l'INESSS, pour l'usage en monothérapie, le traitement préventif standard actuel correspond à l'usage de différents TIS en monothérapie. Ainsi, il a jugé plus adéquat de comparer le satralizumab à ces derniers. En l'absence de données permettant d'apprécier adéquatement l'efficacité et l'innocuité du

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

satralizumab comparativement aux TIS, il a réalisé sa propre analyse coût-conséquences. Celle-ci a pour objectif de mettre en relation les différences cliniques et économiques du satralizumab comparativement aux TIS dans le traitement du TSNMO. Elle repose notamment sur des articles de revues et l'opinion d'experts.

Résultats de l'analyse coût-conséquences comparant le satralizumab en monothérapie à un TIS pour le traitement du trouble du spectre de la neuromyélite optique (INESSS)

Alternatives thérapeutiques	Satralizumab	Azathioprine	Mycophénolate mofétil	Prednisone[a]
DONNÉES CLINIQUES				
Efficacité	Aucune donnée comparative (notamment sur le délai avant la survenue d'une première rechute, le taux annualisé de rechute, la variation du score EDSS et la qualité de vie)			
Profil d'innocuité[b]	Infections des VRS et urinaires, réactions au site d'injection	↑ du risque de tumeurs malignes, cas rares de suppression de la moelle osseuse et hépatotoxicité	Tératogénicité, alopécie et cancers dermatologiques (rares)	Troubles G-I, diabète, HTA et ostéoporose
AUTRES DONNÉES				
Suivis requis[b]	Aucun suivi particulier lié au profil d'innocuité du traitement	Bilan sanguin complet et hépatique toutes les 2 semaines durant la titration, puis tous les 3 mois Dosage de l'enzyme TPMT avant de débuter le traitement	Bilan sanguin complet et hépatique mensuel durant 3 mois, puis tous les 3 mois	Mesure de la glycémie et de la pression artérielle tous les 3 à 6 mois, et de la DMO annuellement
Modalité d'administration	Sous-cutanée	Orale	Orale	Orale
Fréquence d'administration	1 fois toutes les 4 semaines, au-delà de l'induction	1 fois par jour	1 fois par jour	1 fois par jour
Utilisation des ressources	L'absence de données comparatives (ex. gravité des rechutes, taux d'hospitalisation, durée des rechutes) fait en sorte qu'aucun constat à cet égard n'est possible			
Coût annuel de traitement[c]	An 1 : [redacted] $ An 2 et + : [redacted] $	387 à 580 $	424 à 848 $	127 à 255 $

DMO : Densité minérale osseuse; EDSS : *Expanded Disability Status Scale*; G-I : Gastro-intestinaux; HTA : Hypertension artérielle; TPMT : Thiopurine méthyltransférase; VRS : Voies respiratoires supérieures.

a La prednisone est parfois prise en combinaison avec l'azathioprine. Elle est généralement titrée à la baisse après un an, en vue d'une cessation définitive.

b Les effets indésirables et les suivis présentés ont été jugés les plus pertinents selon les données de l'étude SAkuraStar (Traboulsee 2020), les articles de revue de Bruscolini (2018), de Levy (2021), de Liu (2013) ainsi que l'avis d'experts. Les informations disponibles sur le satralizumab portent sur des données à court terme, tandis que celles sur les immunosuppresseurs découlent d'un grand recul; des effets indésirables plus importants avec le satralizumab pourraient émerger à la suite d'une observation à long terme.

c Les estimations incluent les coûts d'acquisition en médicament, de la marge bénéficiaire du grossiste et des services professionnels du pharmacien.

Il ressort que, dans l'ensemble, les données disponibles ne permettent pas de reconnaître un bénéfice clinique net en faveur du satralizumab ou des immunosuppresseurs. Cependant, il appert que le coût

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

annuel du satralizumab serait au moins [redacted] fois plus élevé que celui des TIS, lorsque le coût d'acquisition en médicament, de la marge bénéficiaire du grossiste et des services professionnels du pharmacien sont tenus en compte. Il convient de mentionner que, selon les discussions tenues avec les experts, il est attendu que le satralizumab soit plus fréquemment utilisé en monothérapie, donc en remplacement des TIS.

Comparaison aux TIS pour l'usage du satralizumab en combinaison avec les TIS (bithérapie)

Selon l'INESSS, l'analyse coût-utilité soumise par le fabricant est jugée pertinente pour évaluer l'efficience de l'ajout du satralizumab à un immunosuppresseur comparativement à ce dernier seul. Cependant, il s'est interrogé sur certaines hypothèses pivots de la modélisation, notamment au regard de la progression de l'invalidité. Le fabricant estime que le satralizumab diminue le risque de progression du score EDSS (RRI de 0,21), en s'appuyant directement sur la réduction du risque de subir une première rechute, telle qu'observée dans l'étude SAkuraSky chez le sous-groupe de patients porteurs d'anticorps anti-AQP4. Cela implique que le risque de subir une première rechute serait un paramètre de substitution adéquat du risque de progresser à un score EDSS plus grave. Selon l'INESSS, cette hypothèse mise de l'avant par le fabricant est jugée comme étant plausible, bien que la démonstration d'un avantage pour le satralizumab sur le score EDSS n'ait pas été faite dans l'étude SAkuraSky. De fait, il est clairement établi et reconnu que certaines rechutes ont un effet permanent sur l'EDSS et il est attendu que si l'étude clinique avait été suffisamment longue, une différence sur le score EDSS moyen en faveur du satralizumab aurait été observée. Autrement, il aurait fallu que les poussées évitées soient spécifiquement celles ne laissant aucune séquelle, ce qui serait difficile à expliquer. Dans l'ensemble, malgré qu'il puisse demeurer une incertitude quant à l'ampleur exacte de la réduction de la progression de l'incapacité avec le satralizumab, il est jugé plausible de retenir une diminution proportionnelle à celle du risque de rechute.

Par ailleurs, l'INESSS a réalisé un ensemble de modifications, dont les principales portent sur les éléments suivants :

- Perte d'effet du satralizumab à long terme : Le fabricant estime que l'effet du traitement demeurerait stable dans le temps, sur l'horizon temporel du modèle. Bien que cette hypothèse puisse sembler plausible selon les experts consultés, son effet n'a pas été évalué au-delà d'un premier épisode dans l'essai SAkuraSky. Par ailleurs, le satralizumab est un anticorps monoclonal, donc sujet à un risque d'immunogénicité à long terme. Notons également que l'INESSS avait pris en considération la possibilité que l'effet de l'éculizumab s'atténue dans le temps lors de son évaluation (INESSS 2020). Sur la base de ces éléments, une modification est apportée à l'analyse du fabricant afin que l'effet devienne aboli à partir de la vingtième année de traitement. Le choix de ce seuil constitue une hypothèse relativement optimiste à l'égard du traitement, compte tenu que sa durée moyenne d'utilisation est estimée à [redacted] ans dans la modélisation. Cependant, puisqu'il existe une incertitude importante autour de ce paramètre, des analyses de sensibilité ont été réalisées dans lesquelles l'effet perdure ou l'effet est perdu à partir de la dixième année.
- Coût de gestion des effets indésirables : Le fabricant considère tous les effets indésirables graves ou de grade 3 ou plus observés durant l'étude clinique. Cependant, ceux-ci sont survenus chez un faible nombre de patients seulement et il apparaît peu plausible que les différences observées soient biologiquement associées au satralizumab. L'INESSS privilégie donc l'hypothèse selon laquelle ces différences sont le fruit du hasard et c'est pourquoi elles ne sont pas considérées.
- Mortalité : Le fabricant estime que le taux de mortalité s'accroît à mesure que l'invalidité progresse (augmentation du score EDSS), ce qui est jugé adéquat par l'INESSS. De fait, bien que la documentation scientifique à ce sujet ne porte pas précisément sur le TSNMO mais sur la sclérose

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 plaques, les observations qui en découlent ont été jugées transposables compte tenu des similarités entre les maladies et de la difficulté de conduire ce type d'étude pour la neuromyélite. Cependant, le fabricant suppose que, pour un même score EDSS, le taux de mortalité est plus élevé pour le TSNMO que pour la sclérose en plaques. Si les experts consultés appuient l'hypothèse générale d'une mortalité plus élevée en TSNMO, celle-ci s'expliquerait plutôt par la progression plus rapide vers des scores EDSS plus élevés et non en raison d'un risque de mortalité plus important à chaque score. En ce sens, l'étude observationnelle de Bichuetti (2013) suggère également une mortalité plus élevée en TSNMO par rapport à la sclérose en plaques, mais celle-ci est observée parallèlement à une plus grande proportion de patients ayant atteint un score EDSS de 6 ou plus. Ainsi, l'INESSS retient que, dans l'ensemble, le taux de mortalité est comparable à celui de la sclérose en plaques pour un même score EDSS.

- Valeurs d'utilité : Le fabricant a attribué des décréments d'utilité temporaires, pour représenter l'effet transitoire associé aux poussées, en s'appuyant sur une évaluation économique des interférons bêta dans le traitement de la sclérose en plaques (Prosser 2004). Bien que cette source puisse être adéquate, l'INESSS a plutôt retenu dans un souci de concordance les valeurs publiées par Orme et coll. (2007), lesquelles sont couramment retenues dans ses évaluations portant sur la sclérose en plaques, ainsi que pour l'éculizumab dans le traitement du TSNMO (INESSS 2020). Le fabricant a également attribué des valeurs d'utilité différentes pour un même score EDSS entre les traitements, à l'avantage du satralizumab en ajout aux TIS. Or, entre autres soutenu par l'absence de la démonstration d'un effet avec l'ajout du satralizumab quant à la fatigue et à la douleur, le bénéfice pour un même niveau d'invalidité a été aboli.

De plus, des limites à l'analyse ont été relevées, dont les plus importantes sont discutées ci-dessous.

- Modélisation des rechutes : Le TSNMO est une maladie dans laquelle la progression de l'invalidité, mesurée par le score EDSS, ne peut progresser indépendamment d'une poussée inflammatoire (Akaishi 2020). Ainsi, la modélisation proposée par le fabricant considère adéquatement qu'il y a systématiquement une poussée lorsqu'un patient progresse sur l'échelle EDSS entre deux cycles. Cependant, puisque seules ces poussées sont modélisées, cela fait en sorte que celles qui ne sont pas à l'origine d'une progression de l'incapacité ne sont pas représentées. Bien qu'il soit attendu que l'incidence de ces dernières poussées puisse être diminuée par le satralizumab, l'impact de cette sous-représentation demeure inconnu.
- Arrêt du traitement : Le modèle considère qu'un patient poursuivrait le satralizumab malgré la survenue de rechutes. Or, l'indication visée pour le paiement stipule que le remboursement du traitement ne serait pas autorisé au-delà de deux rechutes; la durée du traitement ainsi que les coûts et les bénéfices qui y sont liés sont donc surestimés.
- Registre *NMOBase* : Ce registre constitue un sous-ensemble du registre international *MSBase* qui vise à permettre le suivi longitudinal des patients atteints d'un TSNMO, en collectant des données à partir des dossiers médicaux lors de chaque visite de routine (Kister 2014). Des efforts ont été consentis par le manufacturier pour estimer l'évolution naturelle de la maladie pour des patients similaires à ceux de l'étude SAkuraSky et séropositifs aux anticorps anti-AQP4. Cependant, le nombre de patients participant à cette cohorte est très faible, ce qui peut grandement en limiter la précision.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le satralizumab en combinaison avec un immunosuppresseur à un immunosuppresseur seul pour le traitement du trouble du spectre de la neuromyélite optique positif aux anticorps anti-aquaporine-4

Perspective sociétale	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT (DÉTERMINISTE)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a]				
1. Perte d'effet du satralizumab à long terme				
a. À 20 ans	1,36	3,99	1 430 593	336 071
b. À 10 ans	0,69	2,80	1 338 261	478 511
2. Coûts de gestion des effets indésirables	1,53	4,74	1 644 327	347 088
3. Mortalité	1,52	4,96	1 394 729	281 316
4. Valeurs d'utilité				
a. Associées aux poussées	1,53	4,73	1 371 341	289 716
b. Associées aux traitements	1,53	4 42	1 371 341	303 498
SCÉNARIO DE BASE				
1a+2+3+4a+4b	1,10	3,79	1 648 571	434 693[b]
BORNE INFÉRIEURE				
2+3+4a+4b	1,53	4,62	1 678 765	363 304
BORNE SUPÉRIEURE				
1b+2+3+4a+4b	0,66	2,55	1 652 027	647 457
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de 0 % que le RCUI soit ≤ 100 000 $/QALY gagné.			

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

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

b La perspective de l'analyse a un impact marginal sur les résultats : le RCUI selon une perspective du système public de santé et de services sociaux est d'environ 451 833 $/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI le plus vraisemblable est de 434 693 $/QALY gagné. Ce résultat repose sur le fait que, pour les patients ayant reçu le satralizumab en ajout à un TIS comparativement à un TIS seul, le coût actualisé différentiel de traitement à vie par patient serait d'environ 1,6 M$, et ce, pour un peu plus d'une année de vie gagnée. Par ailleurs, selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, le RCUI pourrait varier de 363 304 à 647 457 $/QALY gagné, variation qui s'explique principalement par l'incertitude entourant la persistance dans le temps de l'effet du traitement.

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

Le TSNMO est caractérisé généralement par une série de rechutes suivies de périodes de rémission de durées variables, accompagnées d'une récupération complète, partielle ou nulle. L'invalidité associée au TSNMO est cumulative et parfois irréversible. L'évolution de la maladie peut avoir des répercussions importantes sur l'autonomie du patient dans les activités de la vie quotidienne. Les limitations découlant du TSNMO peuvent ainsi nuire à la qualité de vie du patient et à sa productivité, de même qu'avoir des répercussions sur ses proches. Le satralizumab diminue le risque de rechute; toutefois, on ne sait pas s'il

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

pourrait réduire les hospitalisations et la perte d'autonomie puisque des données à plus long terme sont requises à ce sujet.

Le satralizumab est homologué pour le traitement du TSNMO chez les adultes et les adolescents porteurs d'anticorps anti-AQP4. Son dosage sérologique doit être effectué afin de dépister les patients qui en sont porteurs. Ce test figure au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale. Le délai d'obtention des résultats est généralement de 28 jours ou moins et c'est le laboratoire d'hématologie-immunologie du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) qui est désigné pour effectuer l'analyse.

Analyse d'impact budgétaire

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

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Taux de prévalence du TSNMO (par 100 000 personnes)	3,5	3,5
Taux de diagnostic	[redacted] %	100 %
Proportion de personnes porteuses d'anticorps anti-AQP4	[redacted] %	73 %
Proportion de personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments	[redacted] %	36,7 %
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	81, 82 et 83[a]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du satralizumab (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	5, 10 et 20 %
Provenance des parts de marché[b] (sur 3 ans)		
Azathioprine	s. o.	37,5 %
Éculizumab	[redacted], [redacted] et [redacted] %	s. o.
Meilleurs soins de soutien[c]	[redacted], [redacted] et [redacted] %	s. o.
Mycophénolate mofétil	s. o.	17,5 %
Prednisone	s. o.	7,5 %
Rituximab	s. o.	27,5 %
En ajout aux immunosuppresseurs	s. o.	10 %
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Intégration des patients incidents et des changements de traitement	Instantanée	Mi-année
Coût annuel moyen de traitement par patient[d]		
Satralizumab	[redacted] et [redacted] $[e]	[redacted] et [redacted] $[e]
Azathioprine	s. o.	484 $
Éculizumab	[redacted] et [redacted] $[e]	s. o.
Meilleurs soins de soutien[c]	[redacted] $	0 $
Mycophénolate mofétil	[redacted] $	636 $
Prednisone	s. o.	191 $
Rituximab	s. o.	0 $[f]

Anti-AQP4 : Anti-aquaporine-4; s. o. : Sans objet; TSNMO : Trouble du spectre de la neuromyélite optique.

a En plus de l'approche épidémiologique, le nombre de patients admissibles a également été estimé à partir des données médico-administratives en incluant les patients avec un diagnostic de TSNMO, puis en excluant les patients avec un diagnostic de sclérose en plaques. En 2019, le nombre total de patients ayant au moins 1 journée d'assurabilité au régime public d'assurance-médicaments est de 82.

b Bien que le cyclophosphamide, le méthotrexate et le tocilizumab puissent être utilisés en pratique, le cas échéant via la mesure du patient d'exception de la RAMQ, il est présumé qu'aucune part de marché ne proviendrait de ces derniers.

c Le fabricant définit les meilleurs soins de soutien comme l'association de la prednisone avec l'azathioprine ou avec le mycophénolate mofétil.

d Les coûts estimés par le fabricant n'incluent pas le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, tandis que les estimations de l'INESSS en tiennent compte.

e Pour la première année et les années subséquentes, respectivement.

f Ce produit est remboursé par la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Dans l'analyse de référence, il est considéré à coût nul. Une analyse secondaire déduit de l'impact budgétaire net les coûts qui auraient été engagés par son remboursement.

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 satralizumab, et ce, pour le traitement de [redacted] patients.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. De fait, plusieurs des hypothèses mises de l'avant pour l'approche épidémiologique proviennent de sources

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

jugées fiables. Toutefois, il a apporté un ensemble de modifications et celles présentées ci-dessous ont le plus d'effet sur les résultats :

- Parts de marché : Le fabricant estime que les parts de marché du satralizumab atteindraient [redacted] % au terme de la troisième année suivant son inscription sur les listes. Pour sa part, l'INESSS les estime plutôt à 20 % sur la base de l'opinion d'experts consultés. En effet, les TIS ont une efficacité clinique reconnue par les cliniciens, laquelle est soutenue par des années d'utilisation en pratique réelle; ainsi, il n'est pas anticipé que les patients dont la condition est stable avec ces traitements, sans nouvelle rechute, se verront donner le satralizumab Cette modification a un effet à la baisse sur l'impact budgétaire.
- Provenance des parts de marché : Sur la base des résultats d'efficacité de l'étude SAkuraStar, de son profil d'innocuité ainsi que du faible suivi requis lors de son utilisation, les experts sont d'avis que l'utilisation principale du satralizumab serait en monothérapie (90 %). Ainsi, ses parts de marché proviendraient principalement des TIS, d'une manière proportionnelle au marché détenu par chacun. Bien que le rituximab soit actuellement utilisé en pratique clinique, aucun coût n'est considéré pour ce dernier dans l'analyse principale de l'INESSS puisqu'il est remboursé par le biais de la mesure du patient d'exception; une analyse additionnelle a cependant été réalisée afin d'estimer l'impact budgétaire net lorsque les coûts déboursés pour ce dernier sont pris en compte. Les autres utilisateurs du satralizumab (10 %) le recevraient quant à eux en ajout aux TIS plutôt qu'en remplacement. Cette stratégie de soins serait réservée aux patients ayant une présentation plus grave de la maladie ou ayant fait l'essai préalable de plusieurs options en monothérapie. Finalement, le fabricant suppose que jusqu'à [redacted] % des parts de marché proviendraient de l'éculizumab, soit l'hypothèse à l'origine des économies observées dans son analyse. L'INESSS ne peut abonder en ce sens ; malgré la recommandation favorable émise, il n'est actuellement pas inscrit sur les listes. L'ensemble de ces modifications a pour effet de générer des coûts sur le budget de la RAMQ.
- Intégration des patients dans l'analyse : L'analyse du fabricant tient compte que, pour tous les patients débutant le satralizumab à chaque année, ces derniers le recevraient pour une année complète. Par convention, l'INESSS considère plutôt qu'un nouveau patient amorçant un traitement chronique le commencerait en milieu d'année. Cette modification a un effet à la baisse sur l'impact budgétaire.

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

Impacts budgétaires de l'inscription d'Enspryng[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement des patients atteints du trouble du spectre de la neuromyélite optique et porteurs des anticorps anti-aquaporine-4 (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre de personnes	4	8	17	17[b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	269 649 $	797 809 $	1 592 449 $	2 659 907 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[d]			519 633 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[e]			4 986 044 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle tous les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre. En raison du faible nombre de patients traités annuellement, il est estimé qu'aucun abandon ne surviendrait au cours des trois années couvertes par la présente analyse.
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 des prises de parts de marché du satralizumab (4, 8 et 10 %) et en retenant uniquement les patients tirés de la base des données médico-administratives identifiées comme atteints du TSNMO et recevant un traitement immunosuppresseur (21, 23 et 35 patients sur 3 ans).
e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation des prises de parts de marché du satralizumab (10, 15 et 25 %) et d'un taux de prévalence plus élevé (4,4 au lieu de 3,5 par 100 000 personnes).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 2,7 M$ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription du satralizumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 17 patients seraient traités au cours de ces années. Il convient de rappeler que le rituximab, actuellement autorisé par la mesure du patient d'exception de la RAMQ, est utilisé chez plus de 25 % des patients aux prises avec un TSNMO. Lorsque les estimations déduisent les coûts engagés pour ceux-ci, lesquels sont estimés à 12 266 $ par patient pour une année complète de traitement, l'impact budgétaire net sur 3 ans est réduit d'environ 42 000 $.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Enspryng[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du trouble du spectre de la neuromyélite optique (TSNMO), si certaines conditions sont respectées.

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

Motifs de la position unanime

- Le satralizumab, en ajout à un traitement immunosuppresseur à dose stable ou en monothérapie, diminue de façon significative, tant statistiquement que cliniquement, le risque de rechute comparativement au placebo. L'absence de comparaison entre le satralizumab seul et les traitements utilisés en pratique est toutefois déplorée.
- Le profil d'innocuité sur une courte durée de traitement est jugé acceptable. Toutefois, une incertitude demeure quant à l'innocuité à long terme du satralizumab.
- Le satralizumab représente un choix supplémentaire pour les patients ayant eu au moins un épisode dans les 12 derniers mois et pourrait combler en partie un grand besoin de santé.

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

- Comparativement aux immunosuppresseurs, l'INESSS n'est pas en mesure d'évaluer l'efficience du satralizumab en monothérapie en raison de l'absence de données comparatives. Il note toutefois que le coût de ce dernier est significativement plus élevé que celui des immunosuppresseurs. De plus, il convient de noter que, selon les experts consultés, l'utilisation du satralizumab en pratique serait principalement en monothérapie.
- Comparativement aux immunosuppresseurs, le ratio coût-utilité incrémental du satralizumab administré en ajout à ces derniers (bithérapie) est jugé très élevé (434 693 $/QALY gagné), ce qui en fait une option non efficiente.
- Le satralizumab est un médicament très coûteux. Son usage engendrerait des coûts de l'ordre de 2,7 M$ sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années, et ce, pour le traitement de 17 patients.

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

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir des présentes analyses, chaque réduction de 1 % du prix du satralizumab diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de [redacted] $. En ce qui concerne le RCUI du satralizumab en ajout aux TIS comparativement à ces derniers seuls, il est diminué de 4 907 $/QALY gagné.
- Une méta-analyse en réseau non publiée ayant pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du satralizumab à celles de l'éculizumab et de l'inébilizumab chez les patients atteints de TSNMO a été soumise par le fabricant dans le cadre de ces travaux. Cette analyse n'a pas été retenue par l'INESSS étant donné que les comparateurs ne sont pas inscrits sur les listes; l'inébilizumab n'est par ailleurs pas homologué au Canada pour cette indication. Toutefois, à titre exploratoire, l'INESSS a souhaité apprécier cette comparaison indirecte afin de comparer le satralizumab à l'éculizumab, ce qui est jugé d'intérêt.

  Le principal paramètre évalué est le délai avant la première rechute. Les études retenues sont SAkuraSky et SAkuraStar pour le satralizumab ainsi que PREVENT, la principale étude évaluée par l'INESSS lors de l'appréciation de l'éculizumab (INESSS 2020).

  Les éléments clés relevés lors de l'analyse de cette méta-analyse en réseau sont les suivants :
  - Elle repose sur l'hypothèse selon laquelle les essais inclus dans le modèle sont suffisamment similaires pour que l'estimation de l'effet ne soit pas biaisée par des différences entre les populations. Or, les données des études SAkura ne pouvaient être regroupées pour les raisons suivantes : les critères qui désignent leurs données censurées diffèrent trop, l'usage ou non d'immunosuppresseurs en association au traitement variait d'une étude à l'autre, l'inclusion d'adolescents dans l'étude SAkuraSky. De plus, la définition du paramètre principal diffère entre les études SAkura et l'étude PREVENT.
  - Le manque de puissance statistique induit une grande incertitude quant aux résultats obtenus. En effet, les intervalles de crédibilité des résultats sont très larges, donc les résultats sont peu indicatifs. Cela peut être expliqué par le peu d'études présentes dans cette méta-analyse, le peu de patients dans ces études et la rareté des événements.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 nécessaire de comparer les patients qui sont porteurs d'anticorps anti-AQP4 entre eux, car la réponse au traitement diffère selon le statut sérologique. Or, les sous-groupes dans les études SAkura n'ont pas été stratifiés sur la base du statut sérologique d'anticorps anti-AQP4.
– Finalement, selon les résultats du scénario de base, il n'y aurait pas de différence entre le satralizumab et un placebo pour le paramètre principal, ce qui diffère des résultats obtenus dans les études pivots, suggérant ainsi une faible fiabilité des résultats obtenus.

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

Soliris[MC]

- Dans un souci de cohérence avec les présents travaux, et advenant une décision du ministre d'inscrire Soliris[MC] sur les listes des médicaments à la suite d'un processus de négociation d'entente d'inscription, l'INESSS recommande au ministre de modifier l'indication reconnue de Soliris[MC] proposée antérieurement (INESSS 2020) pour la suivante :

  - pour le traitement du trouble du spectre de la neuromyélite optique chez les adultes porteurs d'anticorps anti-aquaporine-4 (AQP4)-IgG.

    À l'instauration du traitement, la personne doit :

    - avoir eu au moins 2 épisodes dans les 12 derniers mois;
      ou
    - avoir eu au moins 3 épisodes dans les 24 derniers mois, dont au moins un dans la dernière année.

    L'autorisation est donnée pour une dose maximale de 1 200 mg toutes les 2 semaines.

    La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

    Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'une réduction du nombre ~~ou de la sévérité~~ des épisodes (rechutes), quantifiée de façon explicite et objective.

    Le renouvellement ne sera pas autorisé ~~suivant une rechute sévère ou~~ au-delà de deux rechutes survenues sur une période de deux années.

À noter que ces changements apportés à l'indication reconnue pour le paiement de l'éculizumab ne devraient pas avoir d'impact significatif sur les conclusions économiques et pharmacoéconomiques effectuées antérieurement pour ce dernier (INESSS 2020).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Akaishi T, Takahashi T, Fujihara K, et coll.** Risk factors of attacks in neuromyelitis optica spectrum disorders. J Neuroimmunol 2020;343:577236.

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

- **Bichuetti DB, Oliveira EM, Souza NA, et coll.** Patients with neuromyelitis optica have a more severe disease than patients with relapsingremitting multiple sclerosis, including higher risk of dying of a demyelinating disease. Arq Neuropsiquiatr 2013;71(5):275-79.
- **Bradshaw MJ, Vu N, Hunley TE, et coll.** Child Neurology: Neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology 2017;88(2):e10-3.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Soliris[MC] - Traitement du trouble du spectre de la neuromyélite optique. Québec, Qc: INESSS;2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2020/Soliris_2020_08_modifie.pdf
- **Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, et coll.** Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in multiple sclerosis: the costs and utilities of MS patients in Canada. J Popul Ther Clin Pharmacol 2012;19(1):e11-e25.
- **Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A, et coll.** Treatment of neuromyelitis optica: Review and recommendations. Mult Scler Relat Disord 2012;1(4):180–7.
- **Kister I.** NMOBase is a web-based, global observational registry for an 'orphan' disorder: neuromyelitis optica. ECTRIMS Annual Meeting, Boston, MA, U.S.A. Poster P219, 2014. [En ligne. Page consultée le 20 fév. 2021]. Disponible à : https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2014/ACTRIMS-ECTRIMS2014/63925/ilya.kister.nmobase.is.a.web-based.global.observational.registry.for.an.orphan.html?f=m1
- **Kunchok A, Malpas C, Nytrova P, et coll.** Clinical and therapeutic predictors of disease outcomes in AQP4-IgG+ neuromyelitis optica spectrum disorder. Mult Scler Relat Disord 2020;38:101868.
- **Liu D, Ahmet A, Ward L, et coll.**. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy Asthma Clin Immunol. 2013;9(1):30.
- **Levy M, Fujihara K, Palace J.** New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder. Lancet Neurol 2021;(20)1:60-7.
- **Marrie RA et Gryba C.** The incidence and prevalence of neuromyelitis optica: a systematic review. Int J MS Care 2013;15(3):113-8.
- **Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et coll**. Eculizumab in aquaporin-4–positive neuromyelitis optica spectrum Disorder. New Engl J Med 2019;381(7):614–25.
- **Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A et coll.** Cost-effectiveness of interferon beta-1a, interferon beta-1b, and glatiramer acetate in newly diagnosed non-primary progressive multiple sclerosis. *Value Health*. 2004;7(5):554-568.
- **Santé Canada**. Renseignements disponibles pour ENSPRYNG, numéro de contrôle de la présentation 233642. Ottawa, Canada. Gouvernement du Canada;2020. Disponible à : https://clinical-information.canada.ca/ci-rc-vu.pdf?file=m2/25-clin-over/clinical-overview-red.pdf&id=233642
- **Sellner J, Boggild M, Clanet M, et coll.** EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. Eur J Neurol 2010;17(8):1019–32.
- **Stratos K, Lee L, Dai D, et coll.** Evaluation of ethnicity as a predictor of diagnostic phenotype and prognosis in neuromyelitis optica spectrum disorder in Toronto, Canada. Mult Scler Relat Disord 2020;40:101950.
- **Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et coll**. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Neurol 2020;19:402-12.
- **Trebst C, Jarius S, Berthele A, et coll**. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica : Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). J Neurol 2014;261:1–16.
- **Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et coll.** International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology 2015;85(2):177–89.
- **Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et coll**. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. N Engl J Med 2019;381:2114-24.

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

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

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

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse et du psoriasis en plaques

Avis transmis au ministre en avril 2021

Marques de commerce : Hadlima et Hadlima PushTouch
Dénomination commune : Adalimumab
Fabricant : Merck
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue et 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'inscrire Hadlima[MC] et Hadlima[MC] PushTouch[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse et du psoriasis en plaques, si les conditions suivantes sont respectées.

Condition

- Médicament d'exception
- Atténuation du fardeau économique

Indications reconnues

♦ pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave et de l'arthrite psoriasique modérée ou grave de forme rhumatoïde.

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, 8 articulations ou plus avec synovite active, et l'un des 5 éléments suivants :
  - un facteur rhumatoïde positif pour la polyarthrite rhumatoïde seulement;
  - des érosions sur le plan radiologique;
  - un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
  - 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 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit 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).

pour la polyarthrite rhumatoïde :

- le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;

pour l'arthrite psoriasique de forme rhumatoïde :

- le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;
  ou
- la sulfasalazine à la dose de 2 000 mg par jour.

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 :

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
  - 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 0,20 du score au HAQ;
  - un retour au travail.

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

Pour la polyarthrite rhumatoïde, les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 40 mg aux 2 semaines. Cependant, après 12 semaines de traitement avec l'adalimumab en monothérapie, une autorisation pourra être donnée à raison de 40 mg par semaine.

Pour l'arthrite psoriasique de forme rhumatoïde, les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 40 mg aux 2 semaines.

♦ pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave, de forme autre que rhumatoïde.

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, au moins 3 articulations avec synovite active et un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
  et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être :
  - le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;
    ou
  - la sulfasalazine à la dose de 2 000 mg par jour.

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

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 permettant de démontrer les effets bénéfiques du traitement soit :

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
  - 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 0,20 du score de HAQ;
  - un retour au travail.

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 40 mg aux 2 semaines.

♦ pour le traitement des personnes souffrant de spondylite ankylosante modérée ou grave, dont le score au BASDAI est $\geq$ 4 sur une échelle de 0 à 10, chez qui l'usage séquentiel de 2 anti-inflammatoires non stéroïdiens à dose optimale pour une période de 3 mois chacun n'a pas permis un bon contrôle de la maladie, à moins de contre-indication :

- Lors de la demande initiale, le médecin doit fournir les éléments suivants :
  - le score au BASDAI;
  - le degré d'atteinte fonctionnelle selon le BASFI (échelle de 0 à 10).

La demande initiale sera 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 :
  - une diminution de 2,2 points ou de 50 % sur l'échelle BASDAI à partir du score prétraitement;
    ou
  - une diminution de 1,5 point ou de 43 % sur l'échelle BASFI;
    ou
  - un retour au travail.

Les demandes de poursuite de traitement seront autorisées pour des périodes maximales de 12 mois.

Les autorisations pour l'adalimumab sont données pour un maximum de 40 mg aux 2 semaines.

♦ pour le traitement de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, à moins d'intolérance importante ou de contre-indication aux corticostéroïdes. L'essai d'un immunosuppresseur doit avoir été d'au moins 8 semaines.

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

Lors de la demande initiale, le médecin devra mentionner l'immunosuppresseur utilisé ainsi que la durée du traitement. La demande initiale sera autorisée pour une période maximale de 3 mois qui comprend un traitement d'induction à raison de 160 mg initialement et de 80 mg à la deuxième semaine, suivi d'un traitement d'entretien à la dose de 40 mg aux deux semaines.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique.

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

Toutefois, si la condition médicale justifie d'augmenter la dose à 40 mg par semaine à partir de la 12e semaine de traitement, l'autorisation sera donnée pour une période maximale de 3 mois. Après quoi, le médecin devra démontrer les bénéfices cliniques obtenus à cette dose, pour le renouvellement des autorisations subséquentes, d'une durée maximale de 12 mois.

- pour le traitement de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes, à moins d'intolérance importante ou de contre-indication aux corticostéroïdes, lorsque les immunosuppresseurs sont contre-indiqués, non tolérés ou qu'ils ont été inefficaces dans le passé lors d'un épisode similaire après un traitement combiné avec des corticostéroïdes.

  Lors de la demande initiale, le médecin devra préciser la nature de la contre-indication ou de l'intolérance ainsi que l'immunosuppresseur utilisé. La demande initiale sera autorisée pour une période maximale de 3 mois qui comprend un traitement d'induction à raison de 160 mg initialement et de 80 mg à la deuxième semaine, suivi d'un traitement d'entretien de 40 mg aux deux semaines.

  Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique.

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

  Toutefois, si la condition médicale justifie d'augmenter la dose à 40 mg par semaine à partir de la 12e semaine de traitement, l'autorisation sera donnée pour une période maximale de 3 mois. Après quoi, le médecin devra démontrer les bénéfices cliniques obtenus à cette dose, pour le renouvellement des autorisations subséquentes, d'une durée maximale de 12 mois.

- 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

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

Les autorisations pour l'adalimumab sont données pour une dose d'induction de 80 mg suivie d'un traitement d'entretien commençant la deuxième semaine à la dose de 40 mg aux deux semaines.

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

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

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

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

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

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

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. Humira^MC est actuellement inscrit sur les listes des médicaments, sous certaines conditions, pour le traitement de plusieurs pathologies impliquant une réaction inflammatoire chronique, soit la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse et le psoriasis en plaques. Les indications d'Hadlima^MC et Hadlima^MC PushTouch^MC approuvées par Santé Canada sont les mêmes que celles d'Humira^MC. Le fabricant demande que ces deux produits soient inscrits selon les mêmes indications de paiement que celles qui sont actuellement en vigueur pour Humira^MC. D'autres biosimilaires d'adalimumab (Amgevita^MC, Hulio^MC, Hyrimoz^MC et Idacio^MC) sont inscrits sur les listes de médicaments pour ces mêmes indications. Il s'agit de la première évaluation d'Hadlima^MC et Hadlima^MC PushTouch^MC par l'INESSS.

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 trois produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. La valeur thérapeutique d'Hadlima^MCet Hadlima^MC PushTouch^MC est donc reconnue pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse et du psoriasis en plaques.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien concernant Hadlima^MC et Hadlima^MC PushTouch^MC.

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

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

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie d'Hadlima[MC] ou d'un stylo auto-injecteur d'Hadlima[MC] PushTouch[MC] à la teneur de 40 mg est de [redacted] $. À teneur équivalente (40 mg), il est supérieur à celui des autres biosimilaires d'adalimumab (471 $).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer Hadlima[MC] et Hadlima[MC] PushTouch[MC] à Humira[MC] sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Il ressort de cette analyse que les deux présentations d'Hadlima[MC] présentent un coût de traitement [redacted] à celui d'Humira[MC] pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse et du psoriasis en plaques ([redacted] $ comparativement à [redacted] $).

Toutefois, suivant l'inscription des biosimilaires d'adalimumab sur la *Liste des médicaments* et la désinscription d'Humira[MC], l'INESSS considère que seuls Amgevita[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC] et Idacio[MC] constituent des comparateurs pertinents pour l'analyse. Toujours sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires, une analyse de minimisation des coûts en comparaison à ces quatre biosimilaires a été réalisée pour ces six indications. Ainsi, selon l'analyse effectuée par l'INESSS, le coût de traitement annuel en maintien avec Hadlima[MC] ([redacted] $) est supérieur à celui de ses comparateurs (12 881 $).

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

L'INESSS a effectué une recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité lors du transfert des patients du produit de référence (Humira[MC]) vers Hadlima[MC] (*switch*). 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 termes d'efficacité, d'innocuité et d'immunogénicité chez les patients qui ont été transférés d'Humira[MC] à Hadlima[MC] comparativement à ceux qui ont reçu Hadlima[MC].

Puisque le dispositif du stylo auto-injecteur d'Hadlima[MC] PushTouch[MC] diffère de celui d'Humira[MC] (SureClick[MC]), une formation du patient par un professionnel de la santé est nécessaire lors des transferts 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 sont à l'effet que le recours à un nombre restreint de biosimilaires devrait être privilégié afin de minimiser les risques d'erreurs et faciliter la gestion des stocks. Toutefois, les caractéristiques spécifiques (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.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'impact sur le budget de la RAMQ de l'inscription d'Hadlima[MC] et d'Hadlima[MC] PushTouch[MC] pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse et du psoriasis en plaques. Elle repose notamment sur des données provenant de la base de données

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

RxDynamics d'*IQVIA*[MC] ainsi que sur différents postulats. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Patients admissibles	Patients naïfs et expérimentés à l'adalimumab	Nouveaux patients recevant de l'adalimumab
Nombre total d'ordonnances standardisées sur 30 jours (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	s. o.
Proportion de ces ordonnances associées aux patients naïfs[a]	[redacted] à [redacted] %	s. o.
Nombre cumulatif d'ordonnances standardisées (sur 3 ans)[a] pour les patients		
Naïfs ou nouveaux[b]	[redacted], [redacted] et [redacted]	8 215, 17 758 et 24 476
Expérimentés	[redacted], [redacted] et [redacted]	s. o.
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché cumulatives d'Hadlima[MC] ou d'Hadlima[MC] PushTouch[MC] parmi les patients		
Naïfs ou nouveaux[c]	[redacted] %	20, 20 et 20 %
Expérimentés	[redacted], [redacted] et [redacted] %	s. o.
Provenance des parts de marché	Humira[MC]	Amgevita[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC] et Idacio[MC]
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût par ordonnance[d]		
Hadlima[MC] ou Hadlima[MC] PushTouch[MC]	[redacted] $	[redacted] $
Humira[MC]	[redacted] $	s. o.
Amgevita[MC]	s. o.	991 $
Hulio[MC]	s. o.	991 $
Hyrimoz[MC]	s. o.	991 $
Idacio[MC]	s. o.	991 $

s. o. : Sans objet.

a Cette proportion varie en fonction de l'indication.

b Le fabricant présente un nombre d'ordonnances standardisées de 30 jours. Pour l'INESSS, le nombre total d'ordonnances standardisées de 28 jours chez les nouveaux patients recevant de l'adalimumab est estimé à partir d'une projection des données de facturation de la RAMQ, s'échelonnant de janvier 2017 à septembre 2020. Ces estimations tiennent compte d'un taux d'abandon annuel du traitement par les patients ainsi que d'un ajustement du nombre d'ordonnances en fonction de la persistance thérapeutique.

c Pour l'analyse du fabricant et de l'INESSS, respectivement.

d Le fabricant présente un coût par ordonnance standardisée de 30 jours alors que l'INESSS présente quant à lui un coût par ordonnance standardisée de 28 jours.

Selon le fabricant, des économies de [redacted] $ sur 3 ans sont à prévoir sur le budget de la RAMQ, en se basant sur l'hypothèse selon laquelle [redacted] ordonnances standardisées de 30 jours d'Hadlima[MC] et d'Hadlima[MC] PushTouch[MC] seraient remboursées au cours de ces années pour ces indications.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié quelques hypothèses et celles ayant le plus d'effet sur les résultats sont détaillées 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).

- Patients admissibles : Le fabricant émet l'hypothèse qu'une proportion de patients actuellement traités par Humira[MC] changerait pour Hadlima[MC] ou Hadlima[MC] PushTouch[MC]. De son côté, l'INESSS considère plutôt que les patients traités par Humira[MC] continueraient de le prendre et que seuls les patients commençant un traitement d'adalimumab seraient admissibles.
- Marché et traitements comparateurs : Actuellement, quatre biosimilaires d'adalimumab sont inscrits sur les listes des médicaments pour ces indications. Cependant, puisque leur inscription est très récente, le recul est insuffisant pour dégager une tendance du remboursement propre à chacun. Ainsi, en l'absence de telles statistiques de facturation, il est estimé dans l'analyse de l'INESSS que le marché des patients débutant un traitement d'adalimumab serait réparti de façon équivalente entre les biosimilaires disponibles, tant dans le scénario *statu quo* que dans le scénario suivant le remboursement d'Hadlima[MC]. Ainsi, des parts de marché de 20 % sont estimées pour Hadlima[MC] au cours des 3 années suivant son remboursement.

Impacts budgétaires de l'inscription d'Hadlima[MC] et d'Hadlima[MC] PushTouch[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse et du psoriasis en plaques (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre d'ordonnances[b]	1 643	3 552	4 895	10 090[c]
IMPACT NET[d]				
RAMQ	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[e]			[redacted] $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[f]			[redacted] $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le nombre total d'ordonnances par indication reconnue pour le paiement est réparti comme suit : polyarthrite rhumatoïde (38 %), arthrite psoriasique (7 %), spondylarthrite ankylosante (13 %), maladie de Crohn (29 %), colite ulcéreuse (6 %) et psoriasis en plaques (7 %).
c Ce nombre correspond à 20 180 seringues préremplies d'Hadlima[MC] ou de stylos auto-injecteurs d'Hadlima[MC] PushTouch[MC] à la teneur de 40 mg.
d Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une diminution de 25 % du nombre total attendu d'ordonnances standardisées d'adalimumab (6 661, 13 319 et 18 357 sur 3 ans).
f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 25 % du nombre total attendu d'ordonnances standardisées d'adalimumab (10 268, 22 197 et 30 594 sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de [redacted] $ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription d'Hadlima[MC] et d'Hadlima[MC] PushTouch[MC] pour le traitement de ces indications. Cela repose sur l'hypothèse selon laquelle l'équivalent de 10 090 ordonnances standardisées seraient remboursées au cours de ces années.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme 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 deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.

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

- Hadlima[MC] et Hadlima[MC] PushTouch[MC] représenteraient des options de traitements additionnelles pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse et du psoriasis en plaques.
- Pour des bénéfices de santé jugés comparables, le coût de traitement par Hadlima[MC] est supérieur au coût de ses comparateurs, les biosimilaires d'adalimumab, ce qui en fait une alternative non efficiente.
- Des coûts de [redacted] $ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant son remboursement pour les six indications demandées.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Une fois son évaluation complétée, l'INESSS a été informé d'un nouveau prix de vente pour Hadlima[MC] et Hadlima[MC] PushTouch[MC]. Ce dernier est de 471,27 $, soit identique au prix de vente garanti de Amgevita[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC] et Idacio[MC].
- En février 2020, l'INESSS a transmis à la ministre une recommandation de modification des indications reconnues sur les listes des médicaments des agents biologiques indiqués pour le traitement du psoriasis en plaques, dont Humira[MC] (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, à certaines conditions. Advenant que cette modification du critère soit acceptée, l'indication de paiement des biosimilaires de l'adalimumab, y compris Hadlima[MC] et Hadlima[MC] PushTouch[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
      - 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.

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

La demande 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.
(…)

- Advenant cette précédente modification de l'indication reconnue de l'adalimumab, les conclusions économiques de la présente évaluation ne seraient pas modifiées.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **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
- **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 références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires d'adalimumab évalués par l'INESSS (mars 2021)

Marque de commerce	**Humira**MC		**Amgevita**MC		**Hadlima**MC **et Hadlima**MC **PushTouch**MC		**Hulio**MC		**Hyrimoz** MC		**Idacio**MC	
Fabricant	AbbVie		Amgen		Merck		BGP		Sandoz		Fresenius	
Formats disponibles – Teneur 50 mg/ml												
Présentation	Seringue préremplie	Stylo (SureClick)	Seringue préremplie	Stylo (SureClick)	Seringue préremplie	Stylo (PushTouch)	Seringue préremplie	Stylo (Ypsomate	Seringue préremplie	Stylo (Sensoready	Seringue préremplie	Stylo
40 mg (0,8 ml)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie			✓						✓			
Formulation[a]												
	Avec citrate de sodium et acide citrique		Sans citrate		Avec citrate de sodium et acide citrique		Sans citrate		Avec acide citrique		Avec citrate de sodium et acide citrique	
Indications de paiement évaluées												
	APso, CU, MC, SA PAR, PSO		**AJIP,** APso, CU, MC,SA PAR, PSO		APso, CU, MC, SA PAR, PSO		**AJIP,** APso, CU, MC, SA PAR, PSO		APso, CU, MC, SA PAR, PSO		APso, CU, MC, SA PAR, PSO	
Présence de latex ou d'un dérivé du latex[b]												
	Non		Oui (capuchon d'aiguille)		Non		Non		Non		Non	
Prix unitaire[c]												
40 mg (0,8 ml)	714,24 $		471,27 $	471,27 $	[redacted] $	[redacted] $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	s. o.	471,27 $
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie	s. o.		235,64 $	s. o.	s. o.		s. o.		235,64 $	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 des problèmes de douleur et d'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 tirés de la *Liste des médicaments* du 3 mars 2021 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).

INCLUNOX[MC] ET INCLUNOX[MC] HP

Troubles thromboemboliques

Avis transmis au ministre en avril 2021

Marque de commerce : Inclunox
Dénomination commune : Énoxaparine
Fabricant : Sandoz
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue)
Teneurs : 100 mg/ml (0,3; 0,4; 0,6; 0,8 et 1 ml)

Marque de commerce : Inclunox HP
Dénomination commune : Énoxaparine
Fabricant : Sandoz
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue)
Teneurs : 150 mg/ml (0,8 et 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 Inclunox[MC] et Inclunox[MC] HP sur les listes des médicaments pour la prévention et le traitement des troubles thromboemboliques, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Inclunox[MC] et Inclunox[MC] HP sont des médicaments biosimilaires de l'énoxaparine dont les produits de référence sont Lovenox[MC] et Lovenox[MC] HP, respectivement. L'énoxaparine est une héparine de bas poids moléculaire utilisée comme agent antithrombotique. Elle est indiquée pour la thromboprophylaxie chirurgicale, la prévention de la thrombose veineuse profonde et le traitement de celle-ci en présence ou non d'une embolie pulmonaire, le traitement de certaines cardiopathies ischémiques ainsi que pour la prévention de la formation de thrombus au cours de l'hémodialyse. Lovenox[MC] et Lovenox[MC] HP sont actuellement inscrits sur les listes des médicaments. Il s'agit de la première évaluation d'Inclunox[MC] et d'Inclunox[MC] HP par l'INESSS. Cette évaluation a été réalisée en concomitance avec celle de Noromby[MC] et de Noromby[MC] HP qui sont également des biosimilaires de l'énoxaparine. Il est à noter que Redesca[MC] et Redesca[MC] HP sont d'autres biosimilaires de l'énoxaparine ayant été évalués antérieurement (INESSS 2020) et pour lesquels le ministre a sursis à sa décision.

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

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 5 novembre 2020. Il vient confirmer que Inclunox[MC] et Lovenox[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. La valeur thérapeutique d'Inclunox[MC] et d'Inclunox[MC] HP est donc reconnue.

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

Le prix de vente garanti des seringues préremplies d'Inclunox[MC] contenant 100 mg/ml d'énoxaparine ainsi que celui des seringues d'Inclunox[MC] HP contenant 150 mg/ml d'énoxaparine sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Prix unitaires des différentes formulations d'énoxaparine (INESSS)

	Inclunox[MC] et Inclunox[MC] HP	**Lovenox[MC] et Lovenox[MC] HP**	
	RAMQ et établissements de santé[a]	RAMQ[a]	Établissements de santé[b]
Sol. Inj. S.C. (100 mg/ml)			
30 mg	[redacted] $	6,29 $	[redacted] $
40 mg	[redacted] $	8,33 $	[redacted] $
60 mg	[redacted] $	12,50 $	[redacted] $
80 mg	[redacted] $	16,66 $	[redacted] $
100 mg	[redacted] $	20,83 $	[redacted] $
300 mg	s. o.	62,51 $	[redacted] $
Sol. Inj. S.C. (150 mg/ml)			
120 mg	[redacted] $	24,99 $	[redacted] $
150 mg	[redacted] $	31,24 $	[redacted] $

Sol. Inj. S.C. : Solution injectable sous-cutanée. s. o. : Sans objet.

a Prix soumis par le fabricant ou prix de vente garantis en vigueur sur la *Liste des médicaments* (2 février 2021). Il exclut celui des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste.

b Prix négociés par le Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour des établissements de santé de la région de Montréal (2 février 2021).

Lorsque la comparaison est réalisée sur la base des prix de la *Liste des médicaments* de la RAMQ, le prix des différents formats de Inclunox[MC] et de Inclunox[MC] HP est environ [redacted] % [redacted] que celui des produits de référence Lovenox[MC] et Lovenox[MC] HP. Comparativement aux prix pour certains établissements de santé, ils sont [redacted] de [redacted] %.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non-publiée. Celle-ci a pour objectif d'évaluer l'efficience de Inclunox[MC] et de Inclunox[MC] HP comparativement à Lovenox[MC] et à Lovenox[MC] HP, sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Le coût d'acquisition en médicament des différentes formulations d'énoxaparine, qui s'appuie sur les prix en vigueur sur la *Liste des médicaments* de la RAMQ, celui des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste sont considérés. Il apparaît que le coût de traitement annuel, lequel se base sur une durée moyenne de traitement, est [redacted] élevé avec Inclunox[MC] et Inclunox[MC] HP.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 son côté, l'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, puisque rien ne porte à croire que les différentes formulations ont une efficacité ou une innocuité différentielles. Cependant, il constate une utilisation plus importante de l'énoxaparine en établissements de santé par le biais des données de vente de produits pharmaceutiques du Canadian Drugstore & Hospital (CDH) d'IQVIA^MC. C'est pourquoi la présente analyse est réalisée selon deux perspectives. Selon celle de la RAMQ, il apparaît que toutes les seringues de Inclunox^MC et de Inclunox^MC HP sont moins coûteuses que celles respectives du produit de référence. Cependant, selon la perspective des établissements de santé, la conclusion est à l'inverse, à savoir que la nouvelle formulation serait plus coûteuse que le prix négocié par le Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour des établissements de santé de la région de Montréal.

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

L'INESSS a effectué une recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité chez des patients pour qui Inclunox^MC et Inclunox^MC HP remplaceraient le produit de référence (*switch*). Aucune publication n'a été répertoriée.

Inclunox^MC et Inclunox^MC HP sont disponibles en seringues préremplies aux mêmes teneurs que les seringues de Lovenox^MC et Lovenox^MC HP. Cependant, Lovenox^MC est également disponible en fiole à la teneur de 100 mg/ml (3 ml) ce qui n'est pas le cas pour Inclunox^MC. La fiole a l'avantage de permettre une flexibilité posologique lorsque celle-ci est requise. En effet, les cliniciens consultés mentionnent que la fiole est particulièrement utile lorsque la dose à administrer doit être ajustée selon le poids et ne correspond pas aux doses contenues dans les seringues préremplies.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de Inclunox^MC et Inclunox^MC HP pour les mêmes indications reconnues que celles de Lovenox^MC et Lovenox^MC HP. Elle repose notamment sur des données provenant d'IQVIA^MC (Pharmastat et données de vente de produits pharmaceutiques du Canadian Drugstore & Hospital). Les principales hypothèses du fabricant et de l'INESSS sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Quantité de Lovenox[MC] et Lovenox[MC] HP remboursée par la RAMQ (sur 3 ans)	Quantité en mg [redacted] M, [redacted] M et [redacted] M	Nombre de seringues[a] 30 mg : 19 434, 18 079 et 16 867 40 mg : 55 309, 55 626 et 55 910 60 mg : 9 037, 8 493 et 8 006 80 mg : 15 729, 15 390 et 15 051 100 mg : 18 123, 16 304 et 14 485 120 mg : 15 096, 14 760 et 14 459 150 mg : 5 227, 4 584 et 3 941
Croissance de marché annuelle RAMQ Établissements de santé	[redacted] % [redacted] %	s. o.
Quantité de Lovenox[MC] et Lovenox[MC] HP utilisées par les établissements de santé (sur 3 ans)	Quantité en mg [redacted] M, [redacted] M et [redacted] M	Nombre de seringues[b] 30 mg : 277 813, 279 562 et 281 311 40 mg : 869 925, 949 565 et 1 029 205 60 mg : 33 259, 35 688 et 38 118 80 mg : 42 796, 46 579 et 50 362 100 mg : 31 461, 32 321 et 33 066 120 mg : 10 298, 10 649 et 11 000 150 mg : 5 629, 5 655 et 5 678
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de Inclunox[MC] et Inclunox[MC] HP (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	100 %
Provenance des parts de marché	Lovenox[MC] et Lovenox[MC] HP	Lovenox[MC] et Lovenox[MC] HP

COÛT UNITAIRE DES TRAITEMENTS					
Prix d'une seringue préremplie	Inclunox[MC]	Lovenox[MC]	Inclunox[MC]	Lovenox[MC] (RAMQ)	Lovenox[MC] (Établ.)
30 mg	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	6,29 $	[redacted] $
40 mg	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	8,33 $	[redacted] $
60 mg	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	12,50 $	[redacted] $
80 mg	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	16,66 $	[redacted] $
100 mg	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	20,83 $	[redacted] $
120 mg	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	24,99 $	[redacted] $
150 mg	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	31,24 $	[redacted] $

Établ. : Établissements de santé; M : million; s. o. : Sans objet.

a Cette estimation est effectuée à partir des données de facturation de la RAMQ du 1er décembre 2013 au 30 novembre 2020, spécifique aux patients commençant un traitement à l'énoxaparine (nouveaux patients).

b Le nombre de seringues préremplies est estimé à partir des données de vente de produits pharmaceutiques du Canadian Drugstore & Hospital d'IQVIA[MC].

Selon le fabricant, au cours des trois premières années suivant l'inscription de Inclunox[MC] et Inclunox[MC] HP pour le traitement des troubles thromboemboliques, des économies de l'ordre de [redacted] $ sont attendues pour le système de santé ([redacted] $ sur le budget de la RAMQ et [redacted] $ sur le budget des établissements de santé).

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a apporté des modifications à quelques hypothèses. Le fabricant émet l'hypothèse selon laquelle Inclunox[MC] et Inclunox[MC] HP obtiendraient la [redacted] ([redacted], [redacted] et [redacted] %) des parts de l'ensemble du marché du produit de référence dans les trois premières années suivant leur inscription. L'INESSS présume que, de manière semblable aux autres évaluations de biosimilaires, il y aurait désinscription des seringues Lovenox[MC] et Lovenox[MC] HP; seules les personnes ayant déjà commencé ce traitement pourraient les recevoir. Ainsi, seuls les nouveaux patients sont considérés et il est attendu que 100 % d'entre eux recevront les biosimilaires. De plus, à partir du volume de ventes de Lovenox[MC] et Lovenox[MC] HP, le fabricant estime la consommation des produits sur la base d'un coût moyen par milligramme. Toutefois, étant donné que le coût par milligramme n'est pas identique pour l'ensemble des teneurs, l'INESSS a pour sa part extrapolé le nombre de seringues préremplies de chacune des teneurs séparément, à partir des données de facturation de la RAMQ. Dans l'ensemble, ces modifications diminuent les économies pour la portion publique du régime général d'assurance médicaments.

En ce qui concerne l'utilisation de l'énoxaparine en établissements de santé, l'impact budgétaire a été réalisé en s'appuyant sur l'utilisation antérieure de l'énoxaparine provenant de la base de données Canadian Drugstore & Hospital (CDH) d'IQVIA[MC]. En raison de la nature principalement aiguë du traitement des troubles thromboemboliques, il est supposé, aux fins de la présente analyse, que 100 % des utilisateurs des seringues de Lovenox[MC] et Lovenox[MC] HP recevraient les biosimilaires. L'effet d'une utilisation moindre a toutefois été testé en analyse de sensibilité. Pour ce qui est du coût de traitement de l'énoxaparine, l'INESSS retient le prix négocié par le Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour des établissements de santé de la région de Montréal. Cette modification augmente les coûts sur le budget des établissements.

Impacts budgétaires de l'inscription d'Inclunox[MC] et d'Inclunox[MC] HP sur les listes des médicaments pour le traitement des troubles thromboemboliques (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre d'unités[a]	1 271 180	1 360 018	1 448 739	4 079 937
RAMQ[b]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre d'unités[a]	137 955	133 236	128 719	399 910
IMPACT NET				
Établissements	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[c]			[redacted] $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[d]			[redacted] $
RAMQ[e]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles[c]			[redacted] $
	Sur 3 ans, économies les plus élevées[d]			[redacted] $

a Nombre de seringues préremplies.
b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une diminution de 25 % du nombre d'unités.
d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 25 % du nombre d'unités.
e Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

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

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, si les seringues de Lovenox[MC] et Lovenox[MC] HP devaient être remplacées par Inclunox[MC] et Inclunox[MC] HP, des économies d'environ [redacted] $ pourraient être générées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant leur inscription sur la *Liste des médicaments*, tandis que des coûts supplémentaires de près de [redacted] $ seraient engendrés sur le budget des établissements en santé après leur inscription sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Ainsi, [redacted] $ sont attendus sur le budget du système de santé.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Inclunox[MC] et Inclunox[MC] HP sont respectivement semblables à Lovenox[MC] et Lovenox[MC] HP sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- Bien que Inclunox[MC] et Inclunox[MC] HP soient jugés efficients dans le contexte de remboursement de la RAMQ, ils ne le sont pas dans le contexte d'une utilisation en établissements de santé. En raison d'un usage près de 10 fois plus important en établissements, il est globalement considéré que les seringues de la nouvelle formulation d'énoxaparine ne sont pas efficientes.
- Des économies d'environ [redacted] $ pourraient être générées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription, tandis que des coûts supplémentaires de [redacted] $ seraient engendrés sur le budget des établissements de santé.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Les analyses économiques réalisées selon la perspective des établissements de santé sont basées sur les prix négociés de Lovenox[MC] et Lovenox[MC] HP d'un seul regroupement d'achats des établissements de santé, spécifique à la région de Montréal. Considérant les prix négociés des contrats de celui-ci, si le produit de référence n'est plus disponible sur la *Liste des médicaments – Établissements*, des coûts supplémentaires [redacted] seraient engendrés sur le budget des établissements de santé.
- À partir des présentes analyses, chaque baisse de prix de 1 % du prix de vente garanti de chacune des seringues préremplies de la nouvelle formulation d'énoxaparine a pour effet de diminuer de [redacted] $ l'impact budgétaire net total sur le système de santé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Redesca[MC] et Redesca[MC] HP**–Troubles thromboemboliques. Québec, QC, INESSS : Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Janvier_2021/Redesca_2020_12.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).

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires de l'énoxaparine évalués par l'INESSS

Marque de commerce	**Lovenox/Lovenox[MC] HP**		**Redesca/Redesca[MC] HP**	**Noromby/Noromby[MC] HP**	**Inclunox/Inclunox[MC] HP**
Fabricant	SanofiAven[MC]		Valeo[MC]	Juno[MC]	Sandoz[MC]
Formats disponibles					
Teneur de 100 mg/ml	**Lovenox[MC]**		**Redesca[MC]**	**Noromby[MC]**	**Inclunox[MC]**
Seringue de 0,3 ml	✓		✓	✓	✓
Seringue de 0,4 ml	✓		✓	✓	✓
Seringue de 0,6 ml	✓		✓	✓	✓
Seringue de 0,8 ml	✓		✓	✓	✓
Seringue de 1 ml	✓		✓	✓	✓
Fiole de 3 ml	✓ (stabilité de 28 jours une fois entamée)		✓ (stabilité de 28 jours une fois entamée)		
Teneur de 150 mg/ml	**Lovenox[MC] HP**		**Redesca[MC] HP**	**Noromby[MC] HP**	**Inclunox[MC] HP**
Seringue de 0,8 ml	✓		✓	✓	✓
Seringue de 1 ml	✓		✓	✓	✓
Prix unitaires[a]					
Teneur de 100 mg/ml	**Lovenox[MC]**		**Redesca[MC]**	**Noromby[MC]**	**Inclunox[MC]**
	RAMQ	**Établ.**			
Seringue de 0,3 ml	6,29 $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Seringue de 0,4 ml	8,33 $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Seringue de 0,6 ml	12,50 $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Seringue de 0,8 ml	16,66 $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Seringue de 1 ml	20,83 $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Fiole de 3 ml	62,51 $	[redacted] $	[redacted] $	s. o.	s. o.
Teneur de 150 mg/ml	**Lovenox[MC] HP**		**Redesca[MC] HP**	**Noromby[MC] HP**	**Inclunox[MC] HP**
Seringue de 0,8 ml	24,99 $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Seringue de 1 ml	31,24 $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $

s. o. : Sans objet;

a Prix soumis par les fabricants, prix de vente garantis en vigueur sur la *Liste des médicaments* (2 février 2021) ou prix négociés par le Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour des établissements de santé de la région de Montréal (2 février 2021). Il exclut celui des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste.

b La fiole a l'avantage de permettre une flexibilité posologique lorsque la dose doit être ajustée selon le poids. L'utilisation des biosimilaires disponibles en seringues seulement serait ainsi limitée dans ce contexte.

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

JORVEZA[MC]

Œsophagite à éosinophiles

Avis transmis au ministre en avril 2021

Marque de commerce : Jorveza
Dénomination commune : Budésonide
Fabricant : Avir
Forme : Comprimé à dissolution orale
Teneurs : 0,5 mg et 1 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 Jorveza[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de maintien des patients souffrant d'œsophagite à éosinophiles (OeE), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

L'INESSS recommande de modifier l'indication de paiement proposée antérieurement lors de l'évaluation de Jorveza[MC] comme traitement d'induction de la rémission clinico-pathologique chez les adultes atteints d'OeE (INESSS 2020) pour y inclure le traitement de maintien. L'indication proposée deviendrait la suivante :

- pour le traitement des adultes souffrant d'œsophagite à éosinophiles.

  À l'instauration du traitement, la personne doit :

  - présenter des symptômes de dysphagie ou de la douleur à la déglutition, nuisant à sa qualité de vie;
    et
  - présenter un infiltrat d'au moins 15 éosinophiles par champ à fort grossissement sur au moins une biopsie de l'œsophage;
    et
  - avoir fait l'essai d'au moins un inhibiteur de la pompe à protons d'une durée d'au moins 4 semaines;

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

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

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

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

Les autorisations sont accordées à raison d'une dose maximale de 2 mg par jour.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le budésonide est un corticostéroïde utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoires locales qui résultent de sa fixation aux récepteurs des glucocorticostéroïdes. Le mécanisme d'action exact dans le traitement de l'OeE n'est pas complètement élucidé. Il agirait en inhibant la sécrétion stimulée par les antigènes de molécules pro-inflammatoires, ce qui entraîne une réduction des effets d'infiltrats inflammatoires d'éosinophiles présents dans l'œsophage des personnes atteintes. Jorveza[MC] est indiqué pour « l'induction et le maintien de la rémission clinico-pathologique chez les adultes atteints d'œsophagite à éosinophiles ». Il s'agit de la première évaluation de Jorveza[MC] comme traitement de maintien chez les adultes atteints d'OeE par l'INESSS, laquelle a commencée avant l'octroi de l'avis de conformité. Jorveza[MC] a toutefois précédemment été évalué comme traitement d'induction de la rémission de l'OeE, or ce produit n'est pas inscrit sur les listes, le ministre ayant sursis à sa décision.

BREF HISTORIQUE

Traitement d'induction de la rémission clinico-pathologique de l'OeE :

Mai 2020 Jorveza[MC] – Inscription- Avec conditions

Décision du ministre : Surseoir à la décision (juillet 2020)

L'indication reconnue pour le paiement qui avait été proposée pour le traitement d'induction était la suivante:

♦ pour le traitement des adultes souffrant d'œsophagite à éosinophiles.

À l'instauration du traitement, la personne doit :

- présenter des symptômes de dysphagie ou de la douleur à la déglutition, nuisant à sa qualité de vie;
  et
- présenter un infiltrat d'au moins 15 éosinophiles par champ à fort grossissement sur au moins une biopsie de l'œsophage;
  et
- avoir fait l'essai d'au moins un inhibiteur de la pompe à protons d'une durée d'au moins 4 semaines;

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

Les autorisations sont accordées pour une durée maximale de 12 semaines par épisode à raison d'une dose maximale de 2 mg par jour. Lors d'une demande de retraitement, le médecin doit attester d'une récidive des symptômes.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'OeE est une maladie chronique de l'œsophage de nature allergique, dont la cause n'est pas totalement élucidée. Elle semble résulter de l'interaction de facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux. L'altération de l'intégrité de la muqueuse de l'œsophage et la présence d'infiltrats locaux d'éosinophiles (≥ 15 par champ à haute puissance) qui caractérisent l'OeE favoriseraient une exposition d'antigènes principalement alimentaires au système immunitaire. Cela occasionne des réactions d'hypersensibilité et entretient une réaction inflammatoire chronique. En l'absence de traitement, ces mécanismes pathologiques conduisent à un remodelage de la muqueuse œsophagienne caractérisé par la formation de tissus fibreux et l'apparition de dommages structuraux perturbant les fonctions de l'œsophage. La dysphagie aux aliments solides est le symptôme le plus fréquemment associé à l'OeE; l'odynophagie (douleur à la déglutition), l'impaction alimentaire et les douleurs thoraciques sont également communes. Généralement, les personnes atteintes acquièrent des stratégies compensatoires comme manger lentement, mâcher longuement, éviter les aliments à texture (la viande, par exemple). L'OeE nuit de façon plus ou moins marquée à leur qualité de vie. Les traitements de l'OeE incluent des modifications du régime alimentaire, notamment des diètes d'élimination, des traitements médicamenteux, voire des interventions endoscopiques.

La prise en charge médicamenteuse repose souvent en premier lieu sur l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Le mécanisme qui sous-tend leur efficacité chez certains patients atteints d'OeE demeure incertain. Chez la majorité des patients, un recours à des corticostéroïdes topiques utilisés hors indications est nécessaire pour réduire l'inflammation responsable des manifestations de la maladie (Dellon 2013, Dellon 2018). Selon les plus récentes lignes directrices américaines (Hirano 2020), l'utilisation de corticostéroïdes topiques à faibles doses combinées ou non à une restriction alimentaire devrait être envisagée chez tous les patients, en particulier ceux atteints de dysphagie grave ou d'impaction alimentaire, de sténose œsophagienne ou encore chez ceux présentant des récidives précoces ou fréquentes. Il s'agit de la fluticasone sous forme d'aérosol oral (Flovent^MC HFA), pulvérisée dans la bouche puis avalée, ainsi que la solution visqueuse de budésonide préparée à partir de solutions pour nébulisation mélangées dans du sucralose (Splenda^MC) ou un autre agent visqueux comme le miel afin de permettre une adhérence accrue à la muqueuse œsophagienne. Les éosinophiles sont très sensibles aux corticostéroïdes, d'où l'important taux de réponse observé sur le plan histologique avec ces préparations. L'observance est toutefois souvent problématique avec ces agents, notamment en raison de leur administration peu aisée et du goût de l'édulcorant avec lequel le budésonide est mélangé.

Plusieurs facteurs peuvent justifier la pertinence d'instaurer un traitement de maintien chez des patients souffrant d'OeE. Parmi les plus importants figurent le caractère inflammatoire et chronique de la maladie, la récidive fréquente des symptômes à l'arrêt du traitement et le potentiel de progression de l'atteinte vers des complications comme la fibrosténose (Hirano 2020, Philpott 2018). Pour ces raisons, la poursuite de la corticothérapie chez les personnes ayant obtenu une rémission est recommandée, cependant, chez les patients soucieux des effets secondaires à long terme, elle pourrait être cessée, à condition qu'un suivi clinique soit maintenu (Hirano 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).

Mentionnons finalement que les patients symptomatiques qui présentent des sténoses malgré l'essai des traitements pharmacologiques peuvent subir une dilatation œsophagienne, qui a pour but de rétablir la lumière œsophagienne et de réduire les manifestations de l'OeE, particulièrement celles liées à la dysphagie et aux blocages alimentaires. Cette dernière est toutefois associée à certaines complications pouvant aller jusqu'à la perforation de l'œsophage, événement indésirable rare, mais pouvant être fatal.

Besoin de santé

Peu de données sont disponibles sur l'efficacité du traitement de maintien de l'OeE, notamment avec des corticostéroïdes topiques (Hirano 2020). De plus, les formulations de corticostéroïdes utilisées en pratique ne sont pas approuvées pour le traitement de cette condition. Le recours à ces préparations peut s'accompagner d'une observance réduite et d'une adhésion moindre au traitement, ce qui peut être problématique dans un contexte de chronicité. Il existe donc un besoin pour des traitements efficaces, bien tolérés et faciles d'administration permettant de maintenir les effets bénéfiques d'une rémission tant histologique que clinique de la maladie afin de réduire le risque de récidives ainsi que la formation de lésions fibrotiques, à l'origine des complications.

Analyse des données

Lors de l'évaluation du budésonide orodispersible comme traitement d'induction de la rémission de l'OeE, les résultats de l'étude EOS-1 (Lucendo 2019) ont démontré qu'un traitement de six semaines de budésonide orodispersible augmente de façon significative, tant statistiquement que cliniquement, la probabilité d'induire une rémission histologique et clinique de la maladie par rapport au placebo. Le profil d'innocuité du budésonide avait par ailleurs été considéré comme acceptable.

Dans le cadre des présents travaux, l'étude EOS-2 (Straumann 2020) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Straumann est un essai multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à double insu. D'une durée de 48 semaines, elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du budésonide sous forme de comprimés orodispersibles à celles d'un placebo pour maintenir la rémission clinico-pathologique chez des adultes atteints d'OeE. Cette étude regroupe 204 patients âgés de 18 à 75 ans, qui ont reçu un diagnostic confirmé d'OeE sur les plans histologique et symptomatologique selon les critères établis par Liacouras et coll (Liacouras 2011). Les patients devaient avoir fait l'essai documenté d'un traitement d'inhibiteurs de la pompe à protons pour exclure les cas d'OeE sensibles aux IPP. De plus, à leur inclusion, ils devaient être en rémission clinique et histologique confirmée après avoir terminé l'étude EOS-1 ou avoir reçu un traitement d'induction de six semaines de budésonide orodispersible à devis ouvert. La rémission histologique est objectivée par un décompte maximal d'éosinophiles inférieur à 16 / mm^2 dans un champ à fort grossissement (correspondant à moins de cinq éosinophiles par champ à l'endoscopie de base), tel que mesuré dans un total de six champs dérivés de six biopsies. La gravité de la dysphagie et de l'odynophagie égale ou inférieure à 2 points sur des échelles allant de 0 à 10 définissaient la rémission clinique. Parmi les critères d'exclusion d'intérêt figurent un antécédent de dilatation œsophagienne dans les huit semaines précédant le traitement d'induction, la présence d'une infiltration pathologique éosinophile dans les biopsies gastriques ou duodénales et la prise concomitante de glucocorticoïdes systémiques, d'immunosuppresseurs ou d'agents biologiques. Les patients ont été

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

répartis selon un ratio 1:1:1 pour recevoir le budésonide sous forme de comprimé orodispersible à raison d'une dose de 0,5 mg deux fois par jour, de 1 mg deux fois par jour, ou un placebo pendant 48 semaines.

Le paramètre d'évaluation principal est le maintien de la rémission après 48 semaines entre les deux doses de budésonide et le placebo. Ce critère est défini par le pourcentage de patients qui ne répondent à aucun des cinq critères d'échec énumérés ci-dessous :

- la rechute clinique (dysphagie ou douleur lors de la déglutition d'une gravité égale ou supérieure à 4 points sur des échelles numériques allant de 0 à 10, respectivement);
- la rechute histologique (décompte maximal d'éosinophiles égal ou supérieur à 48 /mm^2 dans au moins un champ à fort grossissement, ce qui correspond à au moins 15 éosinophiles par champ);
- l'impaction alimentaire nécessitant une intervention endoscopique;
- la nécessité d'une dilatation endoscopique;
- la sortie prématurée de l'étude endoscopique.

Une analyse statistique hiérarchique est réalisée pour tous les paramètres secondaires clés à 48 semaines, de même qu'une comparaison descriptive entre les deux teneurs de budésonide. Une analyse de supériorité est effectuée pour tous ces paramètres. Le critère de supériorité est satisfait lorsque la différence entre les traitements est supérieure à zéro. Les principaux résultats, selon l'analyse sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats de l'étude EOS-2 (Straumann 2020)

Paramètre d'évaluation à la semaine 48[a]	**Budésonide 0,5 mg BID (n = 68)**	**Budésonide 1 mg BID (n = 68)**	**Placebo BID (n = 68)**
Maintien de la rémission[b] (%) Différence (IC97,5 %)	73,5 % 69,1 % (55,9 à 82,3) p < 0,001[c]	75,0 % 70,6% (57,6 à 83,6) p < 0,001[c]	4,4 % s. o.
Rechute histologique[d,g] Différence (IC97,5 %)	13,2 % -76,5 % (-88,8 à -64,1) p < 0,001[c]	10,3 % -79,4 % (-91,1 à -67,7) p < 0,001[c]	89,7 % s. o.
Variation moyenne du décompte maximal d'éosinophiles par mm^2 de champ par rapport au début (écart-type)[g]	38 (112,6) p < 0,001[c]	21 (64,0) p < 0,001[c]	262 (216,3)
Rechute clinique[e,g] (%) Différence (IC97,5 %)	10,3 % -50,0 % (-65,7 à -34,3) p < 0,001[c]	7,4 % -52,9 % (-68,0 à -37,9) p < 0,001[c]	60,3 % s. o.
Patients ayant un score EEsAI-PRO hebdomadaire total ≤ 20[f,g] (%) Différence (IC97,5 %)	72,1 % 51,5% (35,1 à 67,9) p < 0,001[c]	73,5 % 52,9 % (39,4 à 66,5) p < 0,001[c]	20,6 % s. o.

BID : Deux fois par jour; EEsAI-PRO : *Eosinophilic Esophagitis Activity Index -Patient Reported Outcome*; IC97,5 % : Intervalle de confiance à 97,5 %.; OeE: œsophagite à éosinophiles; s. o. : sans objet.

a Résultats exprimés en proportion de patients.

b Proportion de patients ayant maintenu la rémission après 48 semaines de traitement.

c Valeur p par rapport au placebo, test unilatéral ajusté avec la correction de Bonferroni au seuil alpha de 0,0125.

d Définie par un décompte maximal d'éosinophiles ≥ 48/mm^2, ce qui correspond à un décompte d'éosinophiles ≥ 15 par champ à l'endoscopie.

e Définie par une dysphagie ou douleur lors de la déglutition d'une gravité ≥ 4 points sur l'échelle d'évaluation numérique allant de 0 à 10 au cours des 7 derniers jours, confirmée par une gravité ≥ 4 points sur au moins 1 jour au cours de la semaine suivante.

f Patient ayant un score ≤ 20 sur l'échelle validée EEsAI-PRO. Le score EEsAI-PRO permet d'évaluer l'activité de l'OeE chez les patients adultes. Il varie de 0 à 100 points ; une élévation du score indique une augmentation dans la gravité de la maladie, tandis qu'une baisse du score traduit une amélioration.

g Paramètres secondaires hiérarchisés.

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

- Il s'agit d'une étude de bonne qualité méthodologique. Le nombre de sujets et la répartition aléatoire sont adéquats et le double insu est respecté. De plus, la durée de l'étude est considérée comme adéquate.
- Les caractéristiques de base des patients sont généralement comparables entre les groupes. Les patients sont majoritairement des hommes d'origine caucasienne, âgés en moyenne de 36 ans avec un diagnostic d'OeE établi depuis environ 4 ans. À leur inclusion, plus de 90 % de patients avaient des antécédents de dysphagie et de blocage alimentaire, tandis que 12,3 % avaient déjà subi une dilatation œsophagienne.
- La proportion de patients qui recevaient de façon concomitante un IPP durant l'étude est plus élevée dans les groupes de patients recevant le budésonide aux doses faible ou élevée (23,5 % et 17,6 %, respectivement) que dans celui ayant reçu le placebo (13,2 %). Seule une faible proportion (18,1 %) des participants avait un traitement concomitant avec un IPP à leur inclusion à l'étude. Or,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 experts, la majorité des patients (80 %) qui consultent en clinique reçoivent un IPP. De plus, l'information sur la prise en charge alimentaire de l'OeE notamment par la diète d'élimination n'est pas documentée dans l'étude alors que selon les experts consultés environ 25 % des patients l'ont déjà essayé en pratique clinique. Il est toutefois difficile d'apprécier les répercussions éventuelles de ces constats sur les résultats de l'étude. Mis à part tous ces faits, la population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec pour cette condition.

- Il aurait été souhaitable que le comparateur soit un traitement actif plutôt qu'un placebo, notamment un des corticostéroïdes topiques utilisés en pratique, puisque le budésonide orodispersible serait appelé à remplacer leur utilisation pour le traitement de maintien d'une rémission clinico-histologique.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent puisqu'il vise à objectiver l'effet du traitement de maintien tant au niveau histologique que symptomatique.
- Environ 30,9 % des patients ont abandonné l'étude en raison d'un manque d'efficacité, soit 45 patients essentiellement dans le groupe ayant reçu le placebo. Ces abandons peuvent avoir influencé les résultats. Cependant, les analyses des résultats d'efficacité ont été réalisées sur la population en intention de traiter, les données manquantes étant considérées comme des échecs au traitement de maintien.

Les résultats de l'étude EOS-2 démontrent que l'efficacité du budésonide orodispersible aux teneurs de 0,5 mg et 1 mg, est statistiquement et cliniquement supérieure à celle d'un placebo pour maintenir la rémission tant clinique qu'histologique de la maladie à 48 semaines de traitement. L'ampleur de l'effet est jugée importante.

La supériorité du budésonide est également démontrée par rapport au placebo pour l'ensemble des paramètres secondaires hiérarchisés (rechute clinique, rechute histologique), et ce, pour les deux teneurs. La différence est statistiquement significative et jugée cliniquement importante.

La rechute clinique survient plus rapidement dans le groupe de patients traités avec le placebo que dans celui des patients qui ont reçu le budésonide. En effet, le délai médian avant la survenue d'une rechute clinique est de 87 jours avec le placebo alors qu'il est d'environ 354 et 350 jours respectivement pour le budésonide à doses faible et élevée. Bien que de nature exploratoire, les experts sont d'avis que ce résultat obtenu avec le budésonide orodispersible est comparable à l'effet observé en pratique où le délai de récidive des symptômes à la suite d'une corticothérapie se situe entre 6 et 12 mois.

Bien que l'étude n'ait pas été conçue pour comparer les deux teneurs de budésonide, les résultats démontrent que les proportions de patients ayant maintenu une rémission clinique et histologique avec ces deux dosages sont numériquement similaires (70,6 % pour le budésonide 0,5 mg contre 73,5 % pour le budésonide 1 mg).

Des analyses de sous-groupe prédéfinies ont été réalisées selon la localisation et l'étendue de l'inflammation, le temps écoulé depuis l'apparition des premiers symptômes ou l'usage concomitant d'IPP. Bien qu'ils soient exploratoires, les résultats indiquent que le taux de rémission obtenu avec les deux teneurs de budésonide est supérieur à celui du placebo dans ces différents sous-groupes.

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

Malgré qu'ils soient aussi de nature exploratoire, les résultats sur la qualité de vie évaluée au moyen du questionnaire *Eosinophilic Esophagitis Quality of Life Scale for Adults* (*EoE-QoL-A),* outil validé et standardisé, suggèrent une différence numérique entre les groupes de patients ayant reçu le budésonide et celui traité avec le placebo. Toutefois, aucune conclusion ne peut être tirée en l'absence d'un seuil de pertinence clinique établi pour ce score. Selon les experts, les patients traités par corticothérapie ont une meilleure qualité de vie. Il est par ailleurs mentionné que ce questionnaire sur la qualité de vie ne permet pas d'avoir d'informations détaillées pour évaluer adéquatement les symptômes dont la dysphagie.

En ce qui concerne l'innocuité, la proportion de patients ayant subi des effets indésirables liés au traitement était plus élevée dans les groupes de patients ayant reçu le budésonide (32,4 %) que dans celui ayant reçu le placebo (4,4 %). La quasi-totalité d'entre eux étaient d'intensité légère à modérée. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez les patients assignés au budésonide aux doses faible ou élevée est la candidose (17,6 et 13,2 % contre 0 % dans le groupe placebo). Celle-ci est principalement localisée au niveau de la muqueuse buccale et de l'œsophage. Moins de 5 % des patients ayant reçu le budésonide, toutes doses confondues, présentaient une diminution du cortisol sanguin. Étant donné le caractère chronique de l'OeE et la longue durée de traitement avec le budésonide, il aurait été pertinent, selon les experts consultés, de documenter l'ostéopénie et l'ostéoporose en effectuant une ostéodensitométrie avant et après le traitement. Le pourcentage de patients ayant cessé le traitement en raison d'effets indésirables était plus élevé dans le groupe de patients sous placebo (61,8 %) que dans ceux recevant le budésonide 0,5 mg (10,3 %) et 1 mg (11,8 %).

Données complémentaires

Bien qu'ils soient utilisés hors indication, les corticostéroïdes topiques constituent actuellement les standards de soins dans le traitement de l'OeE. Or, il y a peu de données probantes sur l'usage de la corticothérapie en traitement de maintien avec le budésonide visqueux et la fluticasone. Mentionnons également l'absence de comparaison directe ou indirecte entre ces corticostéroïdes topiques et le budésonide orodispersible en traitement de maintien de l'OeE. Au cours de cette évaluation, l'INESSS a effectué un survol de la littérature afin de valider l'efficacité de ces médicaments en traitement de maintien chez des adultes atteints d'OeE.

En ce qui concerne l'efficacité de la préparation visqueuse de budésonide comme traitement de maintien, une seule étude (Straumman 2011) de qualité méthodologique acceptable a été répertoriée. C'est un essai à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de 50 semaines. Son objectif était de comparer l'efficacité et l'innocuité du budésonide administré à la dose de 0,5 mg par jour, par rapport à celles d'un placebo. L'étude regroupait 28 patients adultes en rémission histologique après un traitement d'induction avec 2 mg de budésonide par jour. Le paramètre d'évaluation principal est le maintien de la rémission après 50 semaines. Les résultats de cette étude montrent que le budésonide est plus efficace que le placebo pour maintenir la rémission clinique. Par ailleurs, le décompte maximal d'éosinophiles est augmenté dans les deux groupes, cependant, l'ampleur est moindre chez les patients traités avec le budésonide. Aucun cas d'infection à *Candida* n'a été signalé.

L'essai de Greuter est une étude de cohorte rétrospective effectuée à partir d'une base de données suisse. Il a pour objet d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation à long terme de corticostéroïdes topiques (budésonide ou fluticasone) administrés à la dose de 0,5 mg par jour sur l'activité clinique, endoscopique et histologique de l'OeE. Les résultats indiquent, après un suivi médian de cinq ans, que les taux 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).

rémission clinique et histologique sont plus élevés chez les patients traités par un corticostéroïde que chez ceux sans traitement (Greuter 2019).

Les conclusions de trois études rétrospectives observationnelles, réalisées chez des adultes atteints d'OeE suggèrent que l'utilisation fréquente des corticostéroïdes topiques comme traitement de maintien est associée à un faible taux de risque d'impaction alimentaire (Kuchen 2014), que le pourcentage de rechute est d'environ 81 % à l'arrêt de la corticothérapie (Greuter 2017) et que le taux de perte de réponse est élevé en présence de faibles doses de corticothérapie (Eluri 2017).

Outre les limites en lien avec la nature rétrospective de la majorité de ces données, les essais cliniques portant sur l'efficacité d'utilisation hors indication de la fluticasone et du budésonide en solution visqueuse comme traitement de maintien présentent des différences quant à la dose quotidienne utilisée, à la taille de la population étudiée, à la durée du traitement, à l'âge des patients inclus et à la définition de la réponse clinique et histologique. Dans ce contexte, une comparaison indirecte est difficilement réalisable. L'ensemble des données appuient toutefois l'efficacité des corticostéroïdes topiques à long terme pour maintenir la rémission chez des patients aux prises avec une OeE.

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

Perspective du clinicien
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien portant sur l'utilisation du comprimé à dissolution orale de budésonide en traitement de maintien de la rémission de l'OeE. Mentionnons cependant que lors des travaux d'évaluation de Jorveza[MC] pour le traitement d'induction de l'OeE, l'INESSS avait reçu une lettre d'un médecin gastro-entérologue. De plus, une consultation pancanadienne de médecins spécialistes avait été menée conjointement par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) et l'INESSS auprès d'un panel d'experts canadiens (gastroentérologues et allergologues-immunologues), ce qui a permis de recueillir des informations sur la maladie, son pronostic et sa prise en charge. Les principaux éléments mentionnés par les cliniciens étaient :

- l'absence de médicaments spécialement destinés au traitement de l'OeE;
- l'utilisation hors indications à long terme des IPP chez une proportion de patients et les préoccupations relatives à l'utilisation à long terme de cette classe de médicaments;
- le maintien des diètes à long terme chez des patients adultes, peu envisageables en raison de leur coût élevé, de leur faible attractivité et de leur incidence négative sur la qualité de vie des personnes atteintes. Selon leur expérience, seule une poignée de patients se résigne à accepter de suivre des diètes d'élimination après avoir épuisé toutes les autres options thérapeutiques;
- l'utilisation hors-indications de corticostéroïdes topiques qui procurent une réponse significative, mais variable. Selon ces cliniciens, l'efficacité des différentes formulations topiques utilisées hors indications est équivalente. Toutefois, leur utilisation comporte certains inconvénients. Certaines personnes ont de la difficulté à suivre les instructions de façon adéquate, tant pour la fluticasone en aérosol que pour la préparation du budésonide visqueux à mélanger avec 8 à 10 grammes de sucralose deux fois par jour. Certains patients se plaignent du goût sucré et s'inquiètent des effets possibles de l'utilisation à long terme d'édulcorants. Le temps de contact avec l'œsophage est un facteur important pour l'atteinte d'une réponse optimale; l'utilisation de préparations maison peut

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

nuire à l'efficacité du traitement. L'effet d'autres agents de viscosité utilisés par les patients pour remplacer le sucralose n'a pas vraiment été étudié.

- de nouvelles préparations permettant d'améliorer l'observance et de simplifier l'administration sont nécessaires.
- l'observance en pratique courante est moins impressionnante que celle observée dans les essais cliniques;
- la dilatation œsophagienne permet de résoudre les symptômes de dysphagie, mais n'agit pas sur l'inflammation sous-jacente responsable du développement des symptômes ni sur les symptômes fibrotiques. Par ailleurs, cette intervention s'accompagne d'un risque de complications. Bien que le risque de perforation puisse être réduit par dilatation progressive débutant avec des dilatateurs de faible diamètre, cela nécessite la réalisation de plusieurs endoscopies et dilatations successives pour atteindre le diamètre souhaité.

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 des comprimés à dissolution orale de budésonide est démontrée pour le maintien d'une rémission clinico-histologique de l'œsophagite à éosinophiles (OeE).

Motifs de la position unanime

- Le budésonide orodispersible est plus efficace que le placebo pour maintenir une rémission tant clinique qu'histologique chez des patients en rémission après un traitement d'induction.
- Le profil d'innocuité est celui attendu avec cette classe thérapeutique. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est la candidose orale et œsophagienne.
- Les bénéfices cliniques que pourraient procurer les comprimés orodispersibles de budésonide par rapport aux formulations de corticostéroïdes topiques actuellement utilisées ne peuvent être établis en raison de l'absence de données comparatives. Contrairement au budésonide visqueux et à la fluticasone dont l'emploi est généralement appuyé par des études aux devis comportant des limites méthodologiques importantes, l'efficacité et l'innocuité du budésonide orodispersible sont bien documentées, ce qui donne du poids au vote unanime.
- L'inscription de budésonide sous forme de comprimés à dissolution orale représenterait une option de traitement supplémentaire chez des patients pour qui le goût des solutions visqueuses de budésonide et les étapes supplémentaires de préparation avant l'administration pourraient être un obstacle à l'observance du traitement.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé orodispersible de 0,5 mg et 1 mg de budésonide est de [redacted] $ et [redacted] $, respectivement. En considérant une prise biquotidienne, son coût d'acquisition mensuel varie de [redacted] $ à [redacted] $. Il est supérieur à celui de ses principaux comparateurs, soit la solution visqueuse de budésonide produite à partir d'ampoules de 2 ml à la teneur de 0,5 mg/ml (82 $) et le propionate de fluticasone en aérosol oral (76 $). La posologie considérée pour ces deux produits est de 1 mg deux fois par jour pour le budésonide et de deux pulvérisations de 250 mcg deux fois par jour pour la fluticasone.

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

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental du budésonide orodispersible comparativement au placebo pour le traitement de maintien de l'OeE chez les patients adultes ayant préalablement répondu au traitement d'induction avec le budésonide en comprimés orodispersibles. Toutefois, dans le contexte clinique actuel, l'INESSS ne considère pas le placebo comme un comparateur adéquat. En effet, selon les lignes directrices précitées et les experts consultés, la solution visqueuse de budésonide et le propionate de fluticasone sont les standards de soins pour le traitement de maintien de l'OeE. De plus, en raison de l'absence de données comparatives entre le budésonide orodispersible et ces autres options thérapeutiques, l'INESSS juge inadéquat de retenir l'étude de coût-utilité présentée par le fabricant.

Pour faire état des différences cliniques et économiques entre le budésonide orodispersible et ses principaux comparateurs pour le traitement de maintien de l'OeE, l'INESSS a réalisé une analyse coût-conséquences. Il retient pour comparateurs la solution visqueuse de budésonide et le propionate de fluticasone, deux options de traitements inscrites à la section régulière des listes. L'analyse porte sur un horizon temporel de un an et le calcul des coûts suppose une adhésion et une persistance parfaites à ces traitements.

Analyse coût-conséquences comparant le budésonide orodispersible à la solution visqueuse de budésonide et au propionate de fluticasone pour le traitement de maintien de l'œsophagite à éosinophiles (INESSS)

Médicament	**Budésonide (comprimés orodispersibles)**	**Budésonide (solution visqueuse)**	**Propionate de fluticasone (aérosol oral)**
Données cliniques			
Efficacité	Impossible de statuer sur l'efficacité différentielle		
Profil d'innocuité	Impossible de statuer sur le profil d'innocuité différentiel		
Autres données			
Préparation et modalité d'administration	Comprimé placé sur le bout de la langue et légèrement pressé contre le palais, où il se dissoudra, puis avalé petit à petit	Solution pour nébulisation mélangée par le patient dans un agent pour en accroître la viscosité	Solution pour inhalation pulvérisée dans la bouche, puis avalée (ne doit pas être inhalée)
Fréquence d'administration	Deux fois par jour		
Adhérence/observance	L'absence de préparation avant l'administration pourrait donner un avantage au budésonide orodispersible comparativement à la solution visqueuse en matière d'adhésion au / d'observance du traitement[a]		
Données économiques			
Coûts annuel moyen de traitement[b]	[redacted] $[c]	1 175 $	1 098 $

a Cette hypothèse n'est pas appuyée par des données probantes.
b Les estimations incluent les coûts d'acquisition en médicament, ceux en service professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c L'estimation est basée sur l'hypothèse que 75 % des patients prendront la dose de 0,5 mg et 25 % celle de 1 mg.

Il ressort de cette analyse qu'en l'absence de données comparatives entre le budésonide orodispersible et la solution visqueuse de budésonide ou le propionate de fluticasone, l'INESSS n'est pas en mesure 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).

conclure sur leur efficacité et leur innocuité différentielles. Selon les experts consultés, en ce qui a trait à l'adhésion au traitement ou à l'observance de celui-ci, l'absence de préparation avant l'administration pourrait donner un avantage au budésonide orodispersible par rapport à la solution visqueuse. Pour ce qui est du coût de traitement, celui des comprimés orodispersibles est près de [redacted] ceux 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 (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du budésonide en comprimé orodispersible pour le traitement de maintien de l'OeE. Elle repose principalement sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses se retrouvent dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Prévalence de l'OeE (par 100 000 personnes)	42,2	42,2
Incidence de l'OeE (par 100 000 personnes)	7,7	7,7
Patients réfractaires aux IPP		
Proportion de patients réfractaires aux IPP	[redacted] %	39,2 %
Proportion de patients ne répondant pas aux corticostéroïdes topiques	s. o.	36 %[a]
Patients non réfractaires aux IPP		
Proportion de patients non réfractaires aux IPP, qui subissent une rechute	[redacted] %	20 %
Patients admissibles au traitement d'induction et de maintien		
Proportion de patients assurés par le régime public d'assurance médicaments	[redacted] % (18-64 ans) [redacted] % (65 ans ou plus)	33,9 %
Patients admissibles au traitement d'induction		
Proportion de patients utilisant le budésonide orodispersible en induction	[redacted] %	100 %
Nombre de patients admissibles au traitement d'induction (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	355, 95 et 96
Patients admissibles au traitement de maintien		
Proportion de patients en rémission clinico-histologique après induction avec le budésonide orodispersible	[redacted] %[b]	57,6 %[b]
Nombre de patients admissibles au traitement de maintien (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	205, 259 et 315
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Marché des comparateurs Solution visqueuse de budésonide Fluticasone	 s. o. s. o.	 33 % 67 %
Parts de marché du budésonide orodispersible (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	50, 80 et 90 %

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

Provenance de ses parts de marché	s. o.	Proportionnelle au marché de chacun des comparateurs
Intégration des patients dans l'analyse	Intégration au début de l'année	Intégration au début et en milieu d'année
COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)		
Pourcentage de patients maintenant leur rémission		
Budésonide orodispersible	s. o.	74 %[c]
Corticostéroïdes topiques	s. o.	64 %[d]
Proportion de patients utilisant chaque teneur de budésonide orodispersible en traitement de maintenance		
0,5 mg	[redacted] %	75 %
1 mg	[redacted] %	25 %
Coût annuel de traitement[e]		
Budésonide orodispersible	[redacted] $	[redacted] $
Solution visqueuse de budésonide	s. o.	998 $
Fluticasone	s. o.	926 $

BID : Deux fois par jour; IPP : Inhibiteur de la pompe à protons; OeE : œsophagite à éosinophiles; s. o. : Sans objet.

a Calculée à partir de la proportion de patients en rémission annuelle pour l'indication de maintien traitée à l'aide de corticostéroïdes topiques (64 %) (Straumann 2011).

b Basée sur la proportion des patients en rémission clinico-histologique à 6 semaines de l'étude EOS-1 (Lucendo 2019).

c Basée sur la proportion de patients en rémission clinico-histologique à 48 semaines dans l'étude EOS-2 (Straumann 2020).

d Basée sur la proportion de patients en rémission clinique à 50 semaines (Straumann 2011).

e Excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon le fabricant, le traitement de maintien de [redacted] patients engendrerait un impact budgétaire net sur trois ans de [redacted] $ sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, pour réaliser son analyse en traitement de maintien, l'INESSS s'est appuyé sur l'évaluation des comprimés orodispersibles de budésonide pour le traitement d'induction, puisque les patients doivent l'avoir reçu au préalable. Notons néanmoins que des différences sont observables entre la population admissible au budésonide orodispersible en traitement d'induction estimée dans cette évaluation (355, 95 et 96) et celle estimée lors de la première évaluation (306, 378 et 450) (INESSS 2020). Plusieurs raisons expliquent ces différences :

- Premièrement, lors de l'évaluation du traitement d'induction, une proportion de patients ne répondant pas aux corticostéroïdes topiques de 61 % avait été appliquée dans l'ancienne évaluation. Toutefois, dans cette analyse, une source de meilleure qualité méthodologique a été retenue. Selon cette source, cette proportion est plutôt de 36 % (Straumann 2011). Ce changement a pour effet de réduire le nombre de patients admissibles au traitement.
- Deuxièmement, un nouveau paramètre a été considéré dans le calcul de la population admissible au budésonide orodispersible. Il s'agit de la proportion de patients non réfractaires aux IPP et qui subissent une rechute. Selon les experts consultés, ces patients devraient également être inclus dans l'analyse, puisqu'en pratique, ceux-ci seront admissibles à un traitement d'induction au budésonide orodispersible. Cet ajout augmente le nombre de patients admissibles au traitement.
- Finalement, lors de l'évaluation antérieure, sur la base que le budésonide orodispersible n'avait l'indication que pour le traitement d'induction, une hypothèse avait été posée, soit que tous les patients admissibles pouvaient amorcer à nouveau le traitement d'une année à l'autre. Cependant,

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

dans le cadre de la présente évaluation, les patients ne continueront pas le traitement d'induction chaque année, mais passeront plutôt au traitement de maintien. Ainsi, cette modification réduit le nombre de patients admissibles au traitement d'induction aux années 2 et 3.

De plus, par rapport aux hypothèses retenues par le fabricant, l'INESSS a apporté des modifications sur un ensemble de valeurs et celles présentées ci-après ont le plus d'effet sur les résultats :

- Proportion de patients ne répondant pas aux corticostéroïdes topiques : Dans son analyse, le fabricant n'inclut pas la proportion de patients ne répondant pas aux corticostéroïdes topiques. Cependant, lors de l'évaluation du traitement d'induction avec le budésonide orodispersible, cette hypothèse avait été incluse dans le calcul de la population admissible au traitement. La rationnelle est que les patients actuellement traités et stables après un an sur corticostéroïde topique ne recevront pas le budésonide orodispersible. Selon l'INESSS, cette hypothèse est également adéquate pour le traitement de maintien. L'INESSS l'a donc considérée dans son analyse pour les patients déjà traités pour l'OeE. Cette modification diminue l'impact budgétaire.
- Marché des comparateurs et provenance des parts de marché : Le fabricant considère qu'actuellement aucun traitement n'est disponible sur le marché avec l'indication de maintien de la rémission pour le traitement de l'OeE. Par conséquent, aucun comparateur n'a été inclus dans son analyse. Toutefois, selon les lignes directrices et les experts consultés, la solution visqueuse de budésonide et le propionate de fluticasone sont les standards de soins pour le traitement de maintien de l'OeE. Ainsi, l'INESSS retient que les parts de marché du budésonide orodispersible proviendraient de la solution visqueuse de budésonide et du propionate de fluticasone dont les parts de marché actuelles seraient respectivement de 33 et 67 %. Cette modification diminue l'impact budgétaire net.
- Parts de marché du budésonide orodispersible (sur 3 ans) : Selon l'INESSS, les parts de marché du budésonide orodispersible en traitement de maintien seront semblables à celle du traitement d'induction. Ainsi, l'INESSS retient des parts de marché moins importantes que celles retenues par le fabricant. Cette modification diminue l'impact budgétaire.
- Intégration des patients dans l'analyse : Dans l'analyse du fabricant, l'ensemble des patients commencent leur traitement en début d'année. Or, pour tenir compte de l'amorce du maintien progressive des patients au courant de celle-ci, il est supposé par l'INESSS que les nouveaux patients débuteraient leur traitement au milieu de l'année. Cette modification diminue l'impact budgétaire.
- Pourcentage de patients ayant maintenu leur rémission : Le fabricant suppose que tous les patients débutant leur médication de maintien seront traités d'une année à une autre. Toutefois, dans l'étude EOS-2, environ 74 % des patients ont une rémission suivant le traitement de maintien avec le budésonide orodispersible. Ainsi, l'INESSS considère que 26 % des patients changeront de traitement à la fin de l'année. Cette approche a aussi été appliquée au traitement de maintien par des corticostéroïdes topiques. Il est supposé, sur la base de l'étude de Straumann (2011) et l'avis d'experts, qu'environ 64 % des patients recevant des corticostéroïdes topiques en maintien auront une rémission clinique. Pour des fins de simplification de l'analyse, la durée de ces études n'étant pas d'une année, il est supposé que les taux de rémission observés à 48 semaines pour le budésonide orodispersible et à 50 semaines pour les corticostéroïdes topiques seraient semblables à ceux que l'on observerait à 52 semaines. Cette modification diminue l'impact budgétaire.

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

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement de Jorveza[MC] sur la *Liste des médicaments* pour le traitement de maintien de l'œsophagite à éosinophiles (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	153 218 $	498 985 $	692 521 $	1 344 724 $
Nombre de personnes	51	143	198	198[b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	122 268 $	327 388 $	456 418 $	906 074 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[d]			662 509 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[e]			1 332 369 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction des prises de parts de marché de 25 % du budésonide orodispersible (38, 60 et 68 % au lieu de 50, 80 et 90 %).
e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un pourcentage plus élevé de patients en rémission clinico-histologique, correspondant à la proportion après 12 semaines de traitement d'induction avec le budésonide orodispersible (84,7 au lieu de 57,6 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 906 074 $ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription du budésonide orodispersible. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 198 patients recevraient le traitement au cours de ces 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 d'inscrire le budésonide sous forme de comprimés à dissolution orale sur les listes des médicaments, pour le traitement de maintien de l'œsophagite à éosinophiles (OeE), à certaines conditions.

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

Motifs de la position unanime

- Le budésonide orodispersible permet de maintenir un taux de rémission clinico-histologique statistiquement et cliniquement supérieur à celui obtenu avec un placebo.
- L'effet indésirable le plus fréquent avec le budésonide est la candidose orale et œsophagienne.
- L'absence de données comparatives ne permet pas de conclure sur l'efficacité du budésonide orodispersible par rapport aux formulations de corticostéroïdes topiques actuellement utilisées, notamment en ce qui a trait aux effets des bénéfices cliniques possibles.
- La formulation en comprimé orodispersible de budésonide pourrait être une option de traitement supplémentaire chez des patients pour qui le goût des solutions visqueuses de budésonide et les étapes supplémentaires de préparation avant l'administration pourraient réduire 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).

- En l'absence de données comparatives robustes, l'efficience du budésonide orodispersible comparativement à la solution visqueuse de budésonide ou au propionate de fluticasone n'a pas pu être évaluée adéquatement. De fait, rien jusqu'à présent ne peut justifier son coût [redacted] que ses principaux comparateurs.
- Son remboursement engendrerait des coûts d'environ 906 000 $ sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Jorveza[MC] pour le traitement de maintien de l'OeE constitue une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation est encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Chaque réduction de 1 % du prix des deux teneurs de budésonide orodispersible diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 12 531 $.
- Il convient de rappeler que l'INESSS a récemment émis une recommandation pour Jorveza[MC] dans le traitement en induction de l'œsophagite à éosinophiles (INESSS 2020). Considérant que les patients qui recevront le budésonide orodispersible en maintien l'auront reçu en induction, il convient donc de préciser l'impact budgétaire du traitement d'induction et de maintien de l'OeE avec le budésonide en comprimés orodispersibles. Ainsi, pour l'ensemble du traitement de l'OeE, des coûts de 1 083 547 $ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription des comprimés orodispersibles de budésonide. Sur la base de cette analyse, chaque réduction de 1 % du prix des deux teneurs de budésonide en comprimés orodispersibles diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 14 855 $.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Dellon ES, Gondalves N, Hirano I, et coll.** ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). Am J Gastroenterol 2013;108(5):679-92.
- **Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, et coll.** Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic sophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. Gastroenterology 2018;155(4):1022-33.
- **Eluri S, Runge TM, Hansen J, et coll**. Diminishing effectiveness of long-term maintenance topical steroid therapy in PPI non-responsive eosinophilic esophagitis. Clin. Transl. Gastroenterol. 2017;8, e97.
- **Greuter T, Alexander JA, Straumann A, et coll.** Diagnostic and therapeutic long-term management of eosinophilic esophagitis— current concepts and perspectives for steroid use. clin transl. Gastroenterol 2018;9:212.
- **Greuter T, Bussmann C, Safroneeva E, et coll.** Long-term treatment of eosinophilic esophagitis with swallowed topical corticosteroids: development and evaluation of a therapeutic concept. Am. J. Gastroenterol. 2017;112:1527–35.
- **Greuter T, Safroneeva E, Bussmann C, et coll.** Maintenance treatment of eosinophilic esophagitis with swallowed topical steroids alters disease course over a 5-year follow-up period in adult patients. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:419–428.
- **Hirano I, Chan ES, Rank MA, et coll.** AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters clinical guidelines for the management of eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2020;158:1776–1786.
- **Kuchen T, Straumann A, Safroneeva E, et coll**. Swallowed topical corticosteroids reduce the risk for long-lasting bolus impactions in eosinophilic esophagitis. Allergy 2014;69:1248–54.

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

- **Liacouras CA., Furuta GT, Hirano I, et coll.** Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. J Allergy Clin Immunol 2011;128 (1):3-20.e6.
- **Lucendo AJ, Miehlke S, Schlag C, et coll**. Efficacy of budesonide orodispersible tablets as induction therapy for eosinophilic esophagitis in a randomized placebo-controlled trial. Gastroenterology 2019;157(1):74-86.
- **Philpott H, Dellon ES**. The role of maintenance therapy in eosinophilic esophagitis: who, why and how? J.Gastroenterol 2018;53(2):165-71.
- **Straumann A, Conus S, Degen L, et coll.** Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. clin gastroenterolo hepatol 2011;9:400-9.
- **Straumann A, Lucendo AJ, Miehlke S, et coll**. Budesonide orodispersible tablets maintain remission in a randomized, placebo-controlled trial of patients with eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2020;159:1672–85.

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

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

LYNPARZA[MC]

Cancer de la prostate

Avis transmis au ministre en avril 2021

Marque de commerce : Lynparza
Dénomination commune : Olaparib
Fabricant : AZC
Forme : Comprimé
Teneurs : 100 mg et 150 mg

Refus d'inscription (Cancer de la prostate présentant une mutation du gène ATM)
Inscription – Avec conditions (Cancer de la prostate présentant une mutation d'un gène *BRCA*)

RECOMMANDATION - Cancer de la prostate présentant une mutation du gène *ATM*

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Lynparza[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) porteur d'une mutation du gène *ATM*, car la valeur thérapeutique n'est pas démontrée.

RECOMMANDATION - Cancer de la prostate présentant une mutation d'un gène *BRCA*

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'INESSS recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Lynparza[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du CPRCm porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Introduction du test diagnostic compagnon;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

♦ en monothérapie, pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, chez les personnes :

- porteuses d'une mutation germinale ou somatique d'un gène *BRCA*;
  et
- dont la maladie a progressé pendant ou à la suite d'un traitement par un inhibiteur de la synthèse des androgènes ou un inhibiteur du récepteur des androgènes de deuxième génération;
  et
- dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

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

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus par la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'olaparib est un inhibiteur sélectif des enzymes 1, 2 et 3 de la famille des poly (ADP-ribose) polymérases (PARP). Ces dernières sont notamment impliquées dans une étape de la réparation des cassures simple brin de l'ADN et dans le maintien de la stabilité génomique. La liaison de l'olaparib à ces enzymes perturbe ce processus et mène ultimement à la formation de cassures double brin de l'ADN, lesquelles sont principalement réparées par recombinaison homologue (RRH). La RRH est assurée par diverses protéines, dont *Breast Cancer* 1 (BRCA1), *Breast Cancer* 2 (BRCA2) et *Ataxia-Telangiectasia Mutated* (ATM). En présence d'une déficience dans ces deux systèmes de réparation de l'ADN, d'autres voies davantage sujettes à erreurs peuvent prendre la relève. Il s'ensuit de l'instabilité génomique qui, après un certain nombre de cycles de réplication, entraîne la mort des cellules tumorales.

L'olaparib s'administre par voie orale et il est notamment indiqué « en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique, porteurs d'une mutation germinale ou somatique délétère ou présumée délétère d'un gène *BRCA* ou *ATM* et dont la maladie a progressé à la suite d'un traitement par un nouvel agent hormonal ». Il s'agit de la première évaluation de Lynparza[MC] par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer de la prostate est une maladie fréquente et grave. De fait, il représente le type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué ainsi que la troisième cause de décès par cancer chez les hommes, au Québec. En 2020, la Société canadienne du cancer a estimé qu'environ 4 300 nouveaux cas de cancer de la prostate ont été diagnostiqués au Québec et que 900 personnes en sont décédées. Le taux de survie relative du cancer de la prostate à cinq ans, tous stades confondus, est de 98 %, tandis qu'il est de seulement 30 % lorsque la maladie est métastatique au diagnostic (Siegel 2021).

Jusqu'à 10 et 30 % environ des patients atteints d'un cancer de la prostate localisé ou métastatique résistant à la castration respectivement sont porteurs de mutations délétères, germinales ou somatiques dans les gènes impliqués dans la réparation des dommages à l'ADN (Abida 2019a, Armenia 2018, Mateo 2018, Pritchard 2016). Selon le type de dommages observés, différentes voies de réparation 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'ADN peuvent être sollicitées, notamment celle de la RRH. *BRCA2* est le gène le plus fréquemment muté, mais des altérations sont également notées dans plusieurs autres gènes dont *ATM, BRCA1, CDK12* (*Cyclin-dependent kinase 12*), *PALB2* (*Partner and localizer of BRCA2*) et *CHEK2* (*Checkpoint kinase 2*) (Nizialek 2020). Des mutations menant à la perte de fonction dans certains de ces gènes, particulièrement *BRCA2*, ou d'autres ayant un rôle direct ou indirect dans la RRH, seraient associées à une maladie à évolution plus rapide et agressive par rapport aux tumeurs de type sauvage (Castro 2019, Nombela 2019).

La majorité des cancers de la prostate sont diagnostiqués à un stade relativement précoce et ils sont efficacement traités par chirurgie ou radiothérapie. Malgré ces traitements, environ 20 à 30 % des patients auront une récidive, laquelle se présente sous la forme d'une progression biochimique caractérisée par l'élévation du taux sérique d'antigène prostatique spécifique (APS); elle peut être accompagnée d'une aggravation des symptômes ou d'une progression de la tumeur (Crona 2017, Huang 2018). À ce stade, le traitement consiste en une privation androgénique par castration chirurgicale ou en une administration d'agonistes ou d'antagonistes de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH). Chez la plupart des patients, le cancer va initialement répondre au blocage androgénique. Une récidive de la maladie surviendra toutefois dans les 18 à 36 mois environ, malgré une castration efficace (Crona, Huang). Le cancer est dès lors désigné comme résistant à la castration (CPRC) et considéré comme incurable. S'ils n'ont jamais été exposés à ce type de traitement, les patients se voient offrir un nouvel agent hormonal (NAH) tel que l'abiratérone (Zytiga[MC] et versions génériques) en association avec la prednisone ou l'enzalutamide (Xtandi[MC]). Chez les patients symptomatiques qui peuvent le tolérer, une chimiothérapie à base de docetaxel en association avec la prednisone peut être administrée en première ou deuxième intention après l'échec d'un NAH. Une chimiothérapie à base de cabazitaxel (Jevtana[MC] et versions génériques) ou un traitement par radium-223 (Xofigo[MC]) chez les patients avec des métastases osseuses, sans atteinte viscérale, peuvent également être proposés aux patients ayant déjà reçu du docetaxel, à moins d'une contre-indication.

Besoin de santé

Actuellement, aucun traitement ciblant spécifiquement les voies de réparation de l'ADN n'est disponible au Québec pour les patients atteints d'un CPRCm porteur d'une mutation des gènes *BRCA1/2* ou *ATM*. Après l'échec d'un NAH, une chimiothérapie à base d'une taxane, notamment le docetaxel ou le cabazitaxel, est l'option privilégiée pour ces patients. Toutefois, la toxicité importante des taxanes ainsi que leur administration par voie intraveineuse peuvent limiter leur utilisation, particulièrement chez des patients âgés. Le radium-223 est également une option chez les patients présentant des métastases osseuses seulement, mais il doit également être administré en milieu hospitalier. Les meilleurs soins de soutien sont offerts aux patients ne pouvant ou ne voulant pas recevoir ces traitements. La survie médiane globale pour une population non sélectionnée de patients atteints d'un CPRCm après l'échec d'un NAH de première intention est estimée entre 11 et 16 mois (Azad 2014, Swami 2020). Elle pourrait être inférieure chez une population atteinte d'un CPRCm présentant une mutation dans un gène de la voie RRH (Castro, Nombela). Ainsi, des options de traitements supplémentaires qui pourraient prolonger la survie, avec un profil de toxicité acceptable et qui s'administrent par voie orale, sont souhaitables. Il existe donc un besoin pour des traitements plus efficaces, d'autant plus s'ils sont ciblés, mieux tolérés et qu'ils améliorent la qualité de vie.

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

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude PROfound (de Bono 2020, Hussain 2020) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Des comparaisons indirectes, non publiées, ont également été considérées.

L'étude PROfound est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'olaparib à celles d'un NAH (abiratérone ou enzalutamide) au choix de l'investigateur. Elle inclut 387 hommes atteints d'un CPRCm ayant progressé pendant un traitement avec un NAH et porteurs d'une mutation somatique ou germinale dans un gène en cause dans la voie RRH. Ils devaient également présenter un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2. Des antécédents de chimiothérapie à base d'une taxane n'étaient pas un critère d'exclusion. Les sujets étaient divisés en deux cohortes selon la nature de la mutation présente. La cohorte A regroupait les patients avec une mutation dans les gènes *BRCA1*, *BRCA2* ou *ATM* (n = 245) et la cohorte B, ceux présentant une mutation dans l'un des 12 autres gènes sélectionnés impliqués dans la voie RRH (n = 142).

La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 2:1 et par stratification selon l'administration antérieure d'une taxane et la présence d'une maladie mesurable. L'olaparib était administré par voie orale à raison d'une dose bijournalière de 300 mg. L'enzalutamide ou l'abiratérone en association avec la prednisone (5 mg deux fois par jour) étaient quant à eux administrés à raison de 160 mg et 1 000 mg par jour, respectivement. Les traitements se poursuivaient jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs, leur administration pouvait être interrompue ou les doses pouvaient être réduites. À la progression de la maladie, les patients du groupe comparateur pouvaient recevoir l'olaparib.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression radiologique dans la cohorte A évaluée par un comité indépendant. L'analyse finale de ce paramètre a été réalisée après la survenue d'un événement chez 71 % des patients (174 événements). Si l'olaparib s'avérait supérieure à un NAH, une analyse hiérarchique des paramètres secondaires clés était réalisée. L'analyse de la survie globale était alors intermédiaire et le seuil de signification statistique établi à 0,01 pour cette analyse et 0,047 pour l'analyse finale, avec la méthode d'O'Brien-Flemming. Le tableau suivant fait état des principaux résultats de l'analyse principale, obtenus sur la population en intention de traitement et correspondant à l'indication homologuée par Santé Canada (cohorte A).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 PROfound (de Bono 2020)

Paramètre d'efficacité[a]	Olaparib (n = 162)	Abiratérone ou enzalutamide (n = 83)	RRI (IC95 %) valeur p
Survie médiane sans progression radiologique[b,c]	7,4 mois	3,6 mois	0,34 (0,25 à 0,47) p < 0,001
Survie médiane sans progression radiologique[c,d]	9,8 mois	3,6 mois	0,24 (0,17 à 0,34) p < 0,001
Réponse tumorale objective[b,c,e]	33 %	2 %	p < 0,001
Survie médiane sans progression radiologique[b,f]	5,8 mois (n = 256)	3,5 mois (n = 131)	0,49 (0,38 à 0,63) p < 0,001
Délai médian écoulé avant la progression de la douleur[c,d]	Non estimable	9,9 mois	0,44 (0,22 à 0,91) p = 0,0192
Survie médiane globale[c]	18,5 mois	15,1 mois	0,64 (0,43 à 0,97) p = 0,02[g]

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

a Le paramètre principal ainsi que les paramètres secondaires clés ont été évalués selon l'ordre hiérarchique suivant : survie sans progression radiologique (SSPr, cohorte A), réponse tumorale objective (cohorte A), SSPr (cohorte A + B), délai écoulé avant la progression de la douleur (cohorte A) et survie globale (cohorte A).

b Selon le comité indépendant.

c Paramètre évalué dans la population de la cohorte A, soit celle dont la tumeur présente une mutation somatique ou germinale des gènes *BRCA1, BRCA2* ou *ATM*.

d Selon les investigateurs.

e Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) (tissus mous, Eisenhauer 2009) ou *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3* (PCWG3) (lésions osseuses, Scher 2016).

f Paramètre évalué dans la population totale de l'étude (cohortes A + B). La cohorte B est composée des patients présentant une mutation dans l'un des 12 gènes sélectionnés, autres que *BRCA1, BRCA2* et *ATM*, impliqués dans la voie de la réparation de l'ADN par recombinaison homologue.

g Le seuil de significativité prédéfini pour l'analyse intermédiaire de 0,01, calculé selon la méthode d'O'Brien-Flemming, n'est pas atteint.

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 et des investigateurs, ce 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.
- Un biais de sélection ne peut être totalement écarté, car même si les sujets semblent généralement bien répartis entre les groupes, des déséquilibres (≥ 5 %) en faveur de l'olaparib ont été observés dans la cohorte A. Ces différences concernent le pourcentage de patients qui ont plus de 65 ans (67 % contre 72 %), un ECOG de 0 (52 % contre 41 %) et des métastases viscérales (28 % contre 39 %). Des disparités sont également perceptibles quant à la proportion de patients qui ont une mutation dans les gènes *BRCA2* (49 % contre 57 %) ou *ATM* (37 % contre 29 %). Selon les experts consultés, le groupe témoin semble un peu plus malade que le groupe sous olaparib. Bien que l'INESSS ne puisse évaluer l'effet réel de ces déséquilibres, il ne peut exclure qu'ils aient pu influencer les résultats d'efficacité.
- Les risques de biais de performance et d'attrition sont jugés faibles. L'étude comporte un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée selon une méthode adéquate et une

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

stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents. De plus, aucun sujet n'a été perdu de vue au suivi et les déviations majeures au protocole, ainsi que le pourcentage d'abandons, sont globalement similaires entre les groupes.

- Bien que le pronostic des patients soit plutôt défavorable à ce stade de la maladie, le paramètre principal est jugé acceptable. Notons que le devis de l'étude permet également d'évaluer la survie globale de façon adéquate.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme importants.

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

- L'abiratérone et l'enzalutamide ne sont pas jugés adéquats comme comparateurs, car plusieurs études montrent qu'il existe une résistance croisée entre ces molécules et que leur efficacité est très modeste lorsqu'elles sont administrées après un autre NAH (Azad 2015, Lebdai 2016, Lombard 2018, Yamada 2016, Zhang 2015). D'ailleurs, le remboursement de deux NAH de façon séquentielle n'est pas autorisée au Québec, ce qui est une limite à la validité externe. Notons également que cette séquence de traitement ne figure pas dans les guides de pratique canadiens (Saad 2021). Actuellement, ce sont des chimiothérapies à base d'une taxane qui sont les plus utilisées à ce stade de la maladie. Une étude ayant comme comparateur le docetaxel ou le cabazitaxel au choix de l'investigateur aurait donc été plus pertinente considérant la réalité québécoise. Le choix du comparateur dans l'étude PROfound peut toutefois s'expliquer par l'autorisation d'un usage séquentiel de l'abiratérone et de l'enzalutamide dans certaines juridictions à l'extérieur du Québec.
- Les caractéristiques initiales des patients de la cohorte A sont suffisamment détaillées. Ceux-ci, d'un âge médian de 68 ans, étaient principalement atteints d'un CPRCm porteur d'une mutation d'un gène *BRCA2* (52 %), *ATM* (34 %) ou *BRCA1* (5 %) et présentaient un ECOG de 0 (48 %) ou 1 (46 %). Le délai médian écoulé entre le diagnostic du CPRCm et la répartition aléatoire était de 23 mois. Environ 59 % des patients avaient déjà reçu au moins deux traitements, notamment une immunothérapie (8 %), du docetaxel (43 %) ou du docetaxel et du cabazitaxel (20 %). Environ 55 et 98 % des patients ont respectivement reçu une taxane ou un NAH au stade métastatique.
- Bien que la population étudiée semble un peu plus jeune que celle rencontrée en pratique clinique, les cliniciens consultés estiment qu'elle correspond globalement à celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.

Les résultats de l'analyse principale démontrent que l'olaparib prolonge de 3,8 mois la survie sans progression radiologique des hommes atteints d'un CPRCm avec une mutation dans les gènes *BRCA1/2* ou *ATM*, comparativement à un NAH (cohorte A). Cela correspond à une diminution de 66 % du risque de progression ou de décès. Bien que l'ampleur de ce gain soit jugée cliniquement significative, il a été obtenu par rapport à un traitement dont l'efficacité après l'échec d'un autre NAH est jugée très modeste. Notons toutefois que le bénéfice sur la survie sans progression est corroboré par l'évaluation des investigateurs et qu'il est également observé dans presque tous les sous-groupes évalués. À cet égard, l'effet bénéfique en faveur de l'olaparib ne semble pas être influencé par l'origine de la mutation (germinale ou somatique) ou l'administration antérieure d'une taxane, mais des doutes sont soulevés en ce qui concerne les analyses selon la mutation génique en cause.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 démontrent également que l'olaparib permet à un pourcentage élevé de patients de la cohorte A d'obtenir une réponse tumorale objective et de retarder de façon importante la progression de la douleur, comparativement à un NAH. Très peu de réponses complètes ont cependant été détectées dans le groupe sous olaparib (1,2 %). Un gain de survie sans progression radiologique en faveur du traitement à l'étude a aussi été observé pour l'ensemble de la population (cohortes A + B), mais l'ampleur de ce dernier est plus modeste (2,3 mois) que ce qui a été constaté chez les patients de la cohorte A, ce qui suggère une efficacité moindre en présence de mutations autres que *BRCA* et *ATM*. D'ailleurs, aucune différence n'a pu être décelée entre les groupes chez les patients de la cohorte B (médianes de 4,8 contre 3,3 mois, rapport des risques instantanés (RRI) de 0,88 [IC95 % : 0,58 à 1,36]). En ce qui concerne la survie globale, les données étaient immatures (38 % de maturité) au moment de l'analyse et aucune différence statistiquement significative n'a pu être mise en évidence. Toutefois, l'estimation ponctuelle du RRI va dans le même sens que celle du paramètre principal. Des données à plus long terme sont nécessaires pour bien évaluer ce paramètre.

Des effets indésirables de grade 3 ou plus sont survenus chez 51 % des patients traités par l'olaparib comparativement à 38 % de ceux ayant reçu un NAH (cohortes A + B). Les principaux, par rapport aux NAH, sont l'anémie (21,5 % contre 5,4 %), les neutropénies (3,9 % contre 0 %), les thrombocytopénies (3,5 % contre 0 %) et la dyspnée (2,3 % contre 0 %). La fréquence des abandons en raison des effets indésirables est supérieure dans le groupe ayant reçu l'olaparib (18 % contre 8 %) et le pourcentage de patients chez lesquels une réduction de dose (22 % contre 4 %) ou un arrêt temporaire du traitement (45 % contre 18 %) a été requis est également plus élevé dans ce groupe. Même s'il provoque des effets indésirables significatifs, l'olaparib est acceptable sur le plan de la toxicité selon les experts consultés. La plupart des effets indésirables sont attribuables à cette classe de médicaments (anti-PARP) et peuvent être pris en charge.

Les résultats de l'analyse finale (Hussain) réalisée après un suivi médian d'environ 21 mois montrent que l'usage de l'olaparib prolonge de 4,4 mois la survie globale des sujets de la cohorte A, par rapport à un NAH. Ce gain, d'ampleur cliniquement significative, correspond à une diminution de 31 % du risque de décès. Même s'il a été obtenu par rapport à un traitement peu efficace, il est rassurant, car il a été observé malgré le fait que 67 % des patients du groupe témoin ont reçu l'olaparib à la progression de la maladie (médianes de 19,1 contre 14,7 mois; RRI de 0,69 [IC95 % : 0,50 à 0,97]; p = 0,02). Lorsque l'effet de ce *crossover* est corrigé dans une analyse de sensibilité à l'aide de la méthode *Rank Preserving Strutural Failure Time* (RPSFT), une diminution du risque de décès de 58 % (RRI de 0,42 [IC95 % : 0,19 à 0,91]) est constatée. L'analyse de survie globale n'est toutefois pas parvenue à montrer de bénéfice en faveur de l'olaparib dans la population totale de l'étude (médianes de 17,3 contre 14 mois ; RRI de 0,79 [IC95 % : 0,61 à 1,03]) ni chez les patients de la cohorte B (médianes de 14,1 contre 11,5 mois ; RRI de 0,96 [IC95 % : 0,63 à 1,49]). Pour ce qui est de l'innocuité, aucun nouveau signal n'est apparu.

Efficacité de l'olaparib selon la mutation génique

Les résultats de survie sans progression radiologique obtenus des analyses de sous-groupes de l'étude PROfound selon la présence d'une mutation des gènes *BRCA* ou *ATM* semblent indiquer que l'effet bénéfique de l'olaparib, par rapport à un NAH, serait principalement attribuable à une mutation dans l'un des gènes *BRCA*, et plus particulièrement *BRCA2*. En effet, malgré la présence d'un comparateur sous-optimal et de déséquilibres entre les groupes en défaveur de ce comparateur, ces sous-analyses ne sont pas parvenues à mettre en évidence des bénéfices de survie sans progression radiologique chez les

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

patients qui ont une mutation du gène *ATM*. De plus, contrairement aux résultats obtenus chez les sujets présentant une mutation des gènes *BRCA*, le taux de réponse tumorale observé avec l'olaparib chez ceux porteurs d'une mutation du gène *ATM* est modeste et aucune donnée n'indique que ce traitement pourrait prolonger la survie globale de ces patients, et ce, même après correction pour le *crossover*. Le tableau qui suit fait état des principaux résultats des analyses de sous-groupes selon la mutation génique.

Principaux résultats des analyses de sous-groupes de l'étude PROfound selon la mutation génique (de Bono 2020, de Bono 2021, EMA 2020, Hussain 2020)

Paramètre d'efficacité[a]	Olaparib	Abiratérone ou enzalutamide	RRI (IC95 %)
PRÉSENCE D'UNE MUTATION SOMATIQUE OU GERMINALE DANS LES GÈNES *BRCA1* OU *BRCA2* (N = 102 ET 58)			
Survie médiane sans progression radiologique	9,8 mois	3,0 mois	0,22 (0,15 à 0,32)
Réponse tumorale objective[b,c,d]	44 % (n = 57)	0 % (n = 33)	s. o.
Survie médiane globale[d]	20,1 mois	14,4 mois	0,63 (0,42 à 0,95)[e]
PRÉSENCE D'UNE MUTATION DANS LE GÈNE *ATM* (N = 62 ET 24)			
Survie médiane sans progression radiologique	5,4 mois	4,7 mois	1,04 (0,61 à 1,87)
Réponse tumorale objective[b,c]	10 % (n = 30)	10 % (n = 10)	s. o.
Survie médiane globale	18,0 mois	15,6 mois	0,93 (0,53 à 1,75)[e] 0,84 (0,19 à 3,75)[f]

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés; s. o. : Sans objet.

a Selon le comité indépendant.

b 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 (tissus mous, Eisenhauer 2009) ou *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3* (PCWG3) (lésions osseuses, Scher 2016).

c Paramètre mesuré sur la population évaluable, soit celle avec une maladie mesurable selon les critères RECISTv1.1, ayant pu être évaluée.

d Ces données proviennent du rapport d'évaluation de l'European Medicine Agency (EMA 2020).

e Sans correction pour le *crossover*.

f Calculé après une correction pour le *crossover* effectuée à l'aide de la méthode du *Rank-Preserving Structural Failure Time* (RPFST).

Bien que l'INESSS admette que l'étude PROfound n'a pas été conçue dans cette optique, que les analyses de sous-groupes sont exploratoires, que la stratification effectuée pour la répartition aléatoire n'inclut pas les altérations géniques et que l'ampleur des résultats est incertaine en raison des limites inhérentes à ce type de sous-analyses, il se questionne sur l'efficacité réelle de l'olaparib chez les patients avec une mutation du gène *ATM*.

À cet égard, les résultats de l'étude de phase II TOPARP-B réalisée chez des patients atteints d'un CPRCm ayant reçu antérieurement du docetaxel (100 %) et un NAH (90 %) sont sensiblement comparables à ceux de l'étude PROfound et pointent vers un bénéfice moindre chez les hommes présentant des mutations sur le gène *ATM* par rapport à ceux porteurs de mutations sur les gènes *BRCA1/2* (Mateo 2020). Cet effet est également étayé par les données d'études rétrospectives qui suggèrent un bénéfice modeste chez les hommes atteints d'un CPRCm présentant des mutations sur le gène *ATM* (Lotan 2021, Marshall 2020). 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).

surcroît, des tendances similaires ont été observées avec l'utilisation d'autres inhibiteurs de la PARP chez les hommes atteints d'un CPRCm. Dans les essais de phase II GALAHAD (Smith 2019a 2019b), TRITON2 (Abida 2020a et 2020b) et TALAPRO-1 (de Bono 2021) portant respectivement sur le niraparib, le rucaparib et le talazoparib, les taux de réponses tumorales objectives et de réponses selon l'APS sont modestes et la survie sans progression est plus courte en présence de mutations dans les gènes RRH autres que *BRCA* par rapport à ce qui est obtenu avec les mutations des gènes *BRCA1/2*.

Résultats d'efficacité des inhibiteurs de la PARP selon la mutation génique

	TOPARP-B (Mateo 2020)		**GALAHAD** (Smith 2019a, 2019b)		**TRITON2** (Abida 2020a et 2020b)		**TALAPRO-1** (de Bono 2021)	
Traitement	Olaparib		Niraparib		Rucaparib		Talazoparib	
Devis	Phase II comparant 2 doses d'olaparib		Phase II non comparative		Phase II non comparative		Phase II non comparative	
Traitements antérieurs	Docetaxel (100 %), NAH (90 %)		NAH + CT (100 %)		NAH + CT (100 %)		NAH + CT (100 %)	
Paramètre d'évaluation principal	Réponse confirmée[a]		Réponse tumorale objective		Réponse tumorale objective		Réponse tumorale objective	
Biomarqueurs	BRCA1/2 (n = 30)	ATM (n = 19)	BRCA1/2 (n = 46)	Sans BRCA (n = 35)	BRCA1/2 (n = 115)	ATM (n = 49)	BRCA1/2 (n = 46)	ATM (n = 18)
Réponse tumorale objective[b]	52,4 % (n = 21)	8,3 % (n = 12)	41,4 % (n = 29)	9 %[c] (n = 22)	43,5 % (n = 62)	10,5 % (n = 19)	43,9 % (n = 41)	11,8 % (n = 17)
Réponse selon l'APS[d]	76,7 %	5,3 %	50 %	3 %	54,8 %	4,1 %	nd	nd
Survie médiane sans progression radiologique	8,3 mois	5,8 mois	8,2 mois	5,3 mois	9,0 mois	nd	9,3 mois	5,5 mois

APS : Antigène prostatique spécifique; ATM : *Ataxia-Telangiectasia Mutated;* BRCA : *Breast Cancer*; CT : Chimiothérapie; NAH : Nouvel agent hormonal; nd : Non disponible.

a Paramètre composite défini par l'un des résultats suivants : la réponse tumorale objective déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (tissus mous, Eisenhauer 2009) ou *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2* (PCWG2) (lésions osseuses), la réponse selon l'APS (diminution de 50 % ou plus par rapport à la valeur de départ), ou la diminution de la numération des cellules tumorales circulantes de 5 cellules ou plus pour 7,5 mL de sang au départ à moins de 5 cellules pour 7,5 mL de sang.

b Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation RECIST v1.1 (Eisenhauer) ou PCWG3 (Scher 2016).

c Les deux patients ayant obtenu une réponse tumorale étaient porteurs d'une mutation dans le gène *FANCA*.

d Pourcentage de patients présentant une diminution du taux d'APS d'au moins 50 % par rapport à la valeur initiale.

En somme, les données disponibles ne permettent pas de statuer quant à l'efficacité de l'olaparib en présence d'une mutation du gène *ATM*. Cependant, un faisceau d'indices porte à croire que les inhibiteurs de la PARP pourraient avoir un effet antitumoral modeste chez les patients présentant une mutation d'un gène RRH autre que *BRCA*.

Comparaison entre l'olaparib, le cabazitaxel, le docetaxel et le radium-223

Dans le contexte québécois actuel, les principales options thérapeutiques offertes aux patients atteints d'un CPRCm après l'échec d'un NAH sont le cabazitaxel, le docetaxel et le radium-223. Étant donné que la recension des écrits scientifiques réalisée par l'INESSS n'a pas permis de répertorier d'études comparant

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

directement l'efficacité de l'olaparib à ces traitements, une méta-analyse en réseau (MAenR) ainsi que deux comparaisons indirectes ajustées par appariement (MAIC) non publiées, réalisées par le fabricant, ont été appréciées. Notons que la présence d'une mutation dans un gène RRH n'était ni requise ni recherchée dans les études évaluant le cabazitaxel, le docetaxel et le radium-223. De plus, l'innocuité différentielle n'a pas été évaluée dans ces comparaisons.

Olaparib contre cabazitaxel

L'évaluation de l'efficacité différentielle de l'olaparib et du cabazitaxel a été réalisée à l'aide d'une MAenR et d'une MAIC, toutes deux ancrées par l'intermédiaire d'un NAH. Les études utilisées pour documenter l'efficacité de l'olaparib et du cabazitaxel sont respectivement les études de phase III PROfound (de Bono 2020, Hussain) et de phase IV CARD (de Wit 2019). La qualité méthodologique de ces analyses a été jugée globalement acceptable, malgré certaines limites importantes, notamment l'hétérogénéité des populations en raison de différences notables dans les critères d'inclusion des deux études. L'absence de recherche du statut mutationnel des gènes *BRCA* et *ATM* dans l'étude CARD ainsi que la variation importante du nombre de patients ayant reçu une taxane dans les deux études contribuent à cette hétérogénéité. Étant donné ces limites, l'INESSS juge qu'une MAIC est une méthode plus appropriée et rigoureuse pour évaluer l'efficacité différentielle de l'olaparib par rapport au cabazitaxel.

Les résultats (ajustés et non ajustés) de la MAIC indiquent une réduction du risque de progression de la maladie ou de décès en faveur de l'olaparib comparativement au cabazitaxel. En ce qui concerne la survie globale, aucune différence n'a pu être mise en évidence entre les traitements lorsqu'aucune correction n'est appliquée pour le *crossover*. En revanche, après correction, l'olaparib est associé à une réduction du risque de décès plus importante que le cabazitaxel. Bien que la proportionnalité du risque ait été vérifiée par une méthode appropriée, que l'appariement ait été effectué selon des covariables pertinentes (usage antérieur d'une taxane et présence de métastases viscérales) et qu'une pondération adéquate ait été réalisée pour chaque patient de l'étude PROfound afin de permettre leur appariement à ceux de l'étude CARD, celui-ci fait réduire de façon importante la taille de l'échantillon provenant de l'étude PROfound (158 à [redacted] patients). Cela provoque alors une diminution du nombre d'événements évaluables, réduit la puissance de cette comparaison et entraîne des biais ainsi qu'une perte de précision qui pourraient influencer les résultats.

À la demande de l'INESSS, le fabricant a réalisé une analyse supplémentaire portant sur le sous-groupe de patients de l'étude PROfound qui présentent une mutation des gènes *BRCA*. Bien que l'intervalle de confiance soit très étendu et que le résultat ne soit pas significatif possiblement en raison de la taille restreinte de l'échantillon, cette analyse suggère que la diminution du risque de progression ou de décès, par rapport au cabazitaxel, serait plus importante dans ce sous-groupe que ce qui a été observé pour l'ensemble de la cohorte A. Il en est de même pour la survie globale, où la réduction du risque de décès en faveur de l'olaparib est plus importante (après le *crossover*) lorsque seuls les patients porteurs d'une mutation des gènes *BRCA* sont considérés. Toutefois, étant donné les limites énumérées, l'INESSS est d'avis que l'ampleur du bénéfice en faveur de l'olaparib est empreinte d'incertitudes et qu'elle ne peut être déterminée avec précision.

Olaparib contre docetaxel

La MAenR utilisée pour évaluer l'efficacité différentielle de l'olaparib et du cabazitaxel a également servi à comparer l'olaparib au docetaxel. Afin de documenter l'efficacité du docetaxel, l'étude de phase III

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

FIRSTANA (Oudard 2017) a été ajoutée, comme analyse de sensibilité, au réseau principal comparant l'olaparib (PROfound, de Bono 2020, Hussain) au cabazitaxel (CARD, de Wit). La comparaison entre l'olaparib et le docetaxel repose sur un réseau ouvert qui comprend au moins trois liens entre les traitements d'intérêt.

Les résultats indiquent une absence de différence de survie globale entre l'olaparib et le docetaxel (après correction pour le *crossover*). Bien que la qualité méthodologique de cette MAenR soit jugée globalement acceptable, plusieurs limites relevées incitent à la prudence. Notons, entre autres, les paramètres d'évaluation principaux qui diffèrent dans les études PROfound, CARD et FIRSTANA ainsi que l'hétérogénéité des populations et des traitements antérieurs en raison, respectivement, de différences notables dans les critères d'inclusion et du début des études à des années différentes. Par ailleurs, un modèle à effet fixe a été employé pour l'analyse principale. Toutefois, étant donné l'hétérogénéité des caractéristiques examinées, l'évaluation de la robustesse des résultats est difficilement réalisable avec ce type de modèle. Mentionnons également qu'en plus des limites inhérentes à la comparaison entre les études CARD et FIRSTANA s'ajoutent celles relevées de la comparaison entre les études CARD et PROfound. L'interprétation des résultats est donc hasardeuse d'autant plus que l'on ne connaît pas l'efficacité du docetaxel chez les patients porteurs de mutations des gènes *BRCA* ou *ATM*. En raison des limites énumérées, les résultats sont très incertains et aucune conclusion ne peut être tirée de cette analyse. Elle n'a donc pas été retenue par l'INESSS.

<u>Olaparib contre radium-223</u>
Une MAIC non ancrée par l'intermédiaire d'un comparateur commun a été utilisée afin de comparer ces deux traitements. Les études utilisées pour documenter l'efficacité de l'olaparib et du radium-223 sont respectivement les études de phase III comparative PROfound (de Bono 2020, Hussain) et non comparative iEAP (Heidenreich 2019). Notons que de nombreuses et importantes sources d'hétérogénéité sont observées entre ces études, notamment en ce qui concerne les critères d'inclusion et d'exclusion. Par ailleurs, la comparaison indirecte porte sur un sous-groupe non planifié de patients de l'étude PROfound (patients de la cohorte A aux prises avec des métastases osseuses) et n'a pas été ajustée pour pallier les différences entre les deux populations, ce qui restreint fortement la portée des résultats. De plus, elle comporte plusieurs limites méthodologiques importantes, notamment la réduction substantielle de la taille de l'échantillon des patients de l'étude PROfound après l'appariement, les paramètres d'évaluation principaux différents et l'absence d'un comparateur commun. Les résultats des comparaisons non ancrées sont sujets à des biais en raison de variables pronostiques inaperçues. Enfin, on ne connaît pas l'efficacité du radium-223 chez les patients porteurs de mutations des gènes *BRCA* ou *ATM* puisqu'elles n'étaient pas dépistées dans l'étude iEAP. En raison des limites méthodologiques trop importantes, aucune conclusion ne peut être tirée de cette comparaison. Elle n'a donc pas été retenue par l'INESSS.

Perspective du patient
L'INESSS a reçu une lettre de l'association québécoise PROCURE ainsi qu'une lettre du Réseau canadien des survivants du cancer au cours de l'évaluation de l'olaparib. Les éléments mentionnés proviennent de cette correspondance.
Les patients atteints d'un CPRCm sont confrontés à un sombre pronostic à moyen terme, leur espérance de vie étant estimée entre 24 et 48 mois. À cet égard, ceux-ci témoignent des effets physiques et psychologiques liés à la progression de leur maladie et aux traitements et interventions chirurgicales qu'ils

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

ont subis, dont l'épuisement, les troubles intestinaux, l'incontinence urinaire, la dysfonction érectile ainsi que les effets indésirables liés à l'hormonothérapie, y compris les changements des caractères masculins, les bouffées de chaleur et la perte de libido. Ils mentionnent que ces symptômes sont difficiles à accepter et qu'ils aimeraient qu'ils soient contrôlés, car ils peuvent nuire à leur capacité à remplir leurs obligations familiales ainsi qu'à accomplir leurs activités quotidiennes. De plus, les métastases sont souvent osseuses et peuvent entraîner des douleurs importantes et des fractures qui compromettent également la qualité de vie. S'ajoutent à cela les incertitudes liées au futur et la peur que leur condition s'aggrave, qui engendrent fréquemment stress et dépression. Par conséquent, l'accès à un médicament s'administrant oralement, facile à utiliser, qui permet de diminuer ou de maintenir les taux d'APS à long terme, de retarder la progression de la maladie ou des symptômes ainsi que le besoin d'avoir recours à une chimiothérapie ou qui prolonge la survie sont jugés importants pour ces patients. Bien qu'ils se disent prêts à tolérer certains effets indésirables pouvant survenir, un traitement peu toxique est toutefois recherché. Finalement, pour le patient, l'accès à une option qui lui permettrait de préserver sa qualité de vie plus longtemps ou d'améliorer sa condition est très important.

Perspective du clinicien

Aucune lettre de clinicien n'a été reçue au cours de l'évaluation de l'olaparib. Les éléments mentionnés proviennent de l'opinion de ceux que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens font remarquer qu'au moment où un cancer de la prostate devient réfractaire à la castration, il ne peut plus être guéri. Les traitements qu'ils proposent alors à leurs patients permettent de prolonger leur vie et d'améliorer leur qualité de vie. Les NAH sont les principaux médicaments qu'ils offrent en première intention et ceux-ci permettent généralement de retarder la progression de la maladie d'environ un à deux ans. Après l'échec d'un NAH, seules des chimiothérapies à base d'une taxane ou du radium-223 sont des options possibles. Ces traitements bien qu'avérés avoir une certaine efficacité, doivent être administrés en milieu hospitalier et sont soit toxiques ou nécessitent un plateau technique et du personnel qualifié. Aussi d'autres options thérapeutiques sont-elles nécessaires.

Les cliniciens jugent que les résultats de l'étude PROfound démontrent que l'olaparib permet de retarder de façon cliniquement significative la progression du CPRCm et de prolonger la vie chez un groupe de patients combinant ceux ayant une mutation des gènes *BRCA1/2* et ceux porteurs d'une mutation du gène *ATM*, par rapport à un NAH. Les cliniciens insistent sur le fait que le gain de survie les rassure, car il a été obtenu malgré un *crossover* élevé. Ils tiennent toutefois à préciser que la séquence selon laquelle les traitements sont administrés dans l'étude PROfound ne pourrait pas être reproduite au Québec puisqu'étant donné l'existence d'une résistance croisée, le remboursement d'un NAH après un autre NAH n'est pas autorisé. D'après eux, l'efficacité très modeste du comparateur doit être prise en compte dans l'évaluation de ce traitement.

Bien qu'ils soient d'avis qu'en raison du devis de l'étude PROfound, l'on ne puisse pas tirer de conclusions sur l'efficacité de l'olaparib selon les mutations spécifiques des patients inclus dans la cohorte A (*BRCA1/2* et *ATM*), la plupart des cliniciens considèrent que ce traitement n'est pas prouvé efficace en présence d'une mutation dans le gène *ATM*. D'après eux, les résultats observés dans ce sous-groupe sont similaires à ceux obtenus dans la cohorte B et contrastent avec le bénéfice incontestable constaté en présence d'une mutation d'un gène *BRCA*. Ils estiment que des études supplémentaires sont nécessaires pour les patients porteurs d'une mutation dans le gène *ATM*, mais ils ne croient toutefois pas que l'olaparib puisse 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).

délétère pour ces patients, comparativement à un NAH. Par ailleurs, certaines agences réglementaires, notamment l'*European Medecines Agency*, n'ont pas autorisé l'usage de l'olaparib chez les patients porteurs d'une mutation du gène *ATM* en raison de l'insuffisance de preuves de son efficacité dans cette population. Les cliniciens se questionnent également sur la pertinence d'avoir regroupé ces patients avec ceux présentant une mutation d'un gène *BRCA* et non avec ceux porteurs des autres mutations RRH ainsi que sur les raisons ayant motivé ce choix. Enfin, ils font ressortir que la toxicité de ce traitement est acceptable. La plupart des effets indésirables sont attendus, car similaires à ce qui a été observé pour le cancer de l'ovaire. Ils considèrent que ce traitement constitue une nouvelle option thérapeutique, qui leur semble moins toxique que les taxanes actuellement administrées à ce stade de la maladie. Il pourrait répondre à un besoin de santé principalement pour les patients atteints d'un CPRCm chez lesquels l'efficacité semble avérée, soit ceux porteurs d'une mutation d'un gène *BRCA1/2*.

Les cliniciens déplorent qu'actuellement au Québec, aucune mutation génique n'est recherchée pour le cancer de la prostate. En conséquence, aucun traitement ciblant à proprement dit les mutations dans les gènes RRH n'est disponible. Les patients reçoivent les traitements standards. Selon les cliniciens, si l'olaparib était inscrit sur les listes des médicaments pour cette indication, il serait probablement offert, au début, après le docetaxel ou le cabazitaxel. Toutefois, ils sont d'avis qu'après un certain temps cette thérapie ciblée serait rapidement offerte après l'échec d'un NAH, soit dès la deuxième intention dans la majorité des cas.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Mutation dans l'un des gènes *BRCA*

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'olaparib est démontrée pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) présentant une mutation des gènes *Breast Cancer* 1 ou 2 (*BRCA1/*2).

Motifs de la position unanime

- Les données proviennent d'une étude de bonne qualité méthodologique, malgré des limites.
- L'olaparib améliore de façon cliniquement significative la survie sans progression et la survie globale des patients de la cohorte A de l'étude PROfound, soit ceux avec une mutation des gènes *BRCA1/2* combinés à ceux porteurs d'une mutation du gène *Ataxia-Telangiectasia Mutated* (*ATM*), par rapport à un nouvel agent hormonal (NAH).
- L'olaparib permet à une proportion élevée de patients de la cohorte A d'obtenir une réponse tumorale objective et de retarder de façon importante la progression de la douleur, par rapport à un NAH.
- Malgré leur nature exploratoire, les analyses de sous-groupes selon la mutation génique suggèrent que l'olaparib entraînerait un bénéfice de survie sans progression et de survie globale cliniquement important chez les patients porteurs d'une mutation dans l'un des gènes *BRCA* et plus particulièrement *BRCA2*, ce qui en ferait le principal vecteur de l'efficacité observée dans la cohorte A. Qui plus est, le taux de réponse objective obtenu dans ce sous-groupe surpasse celui de la cohorte A dans son ensemble.
- Même si l'utilisation de l'olaparib est associée à des effets indésirables significatifs, particulièrement en début de traitement, ceux-ci sont connus et peuvent être atténués au moyen d'une prise en charge adéquate par l'équipe traitante.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'olaparib constitue une nouvelle option thérapeutique par voie orale moins toxique que les chimiothérapies à base d'une taxane principalement administrées à ce stade de la maladie. Il pourrait répondre à un besoin de santé chez les patients atteints d'un CPRCm porteur d'une mutation des gènes *BRCA1/2*.

Mutation dans le gène *ATM*

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote et qui s'en sont prévalus sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de l'olaparib n'est pas démontrée pour le traitement du CPRCm présentant une mutation dans le gène *ATM*.

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

Motifs de la position majoritaire

- Bien que l'étude PROfound n'ait pas été conçue à cet effet, que les analyses de sous-groupes soient exploratoires et que leurs résultats soient incertains et doivent être interprétés avec précaution, l'absence de démonstration d'un bénéfice de survie sans progression et de survie globale en faveur de l'olaparib chez les patients porteurs d'une mutation du gène *ATM* soulève des doutes importants quant à l'efficacité de ce traitement dans cette population et incite à la prudence, d'autant plus que cette absence de bénéfice a été observée par rapport à un traitement peu efficace à ce stade de la maladie.
- Peu de patients qui ont une mutation du gène *ATM* ont obtenu une réponse tumorale objective avec l'olaparib par rapport à ceux aux prises avec une mutation des gènes *BRCA1/2*.
- Malgré la faiblesse de la preuve, l'ensemble des données disponibles avec les inhibiteurs de la PARP est cohérent avec les résultats de l'étude PROfound et portent à croire que l'effet antitumoral de ces médicaments est modeste en présence d'une mutation dans le gène *ATM*.
- D'autres traitements sont disponibles à ce stade de la maladie, mais l'efficacité différentielle de l'olaparib et de ces médicaments chez les patients ayant une mutation du gène *ATM* est inconnue. En conséquence, étant donné l'absence de preuve démontrant son efficacité, il est difficile de déterminer si l'administration de l'olaparib pourrait causer un préjudice à ces patients.
- Un besoin de thérapie ciblée est présent pour le CPRCm, mais les données chez les patients avec une mutation du gène *ATM* ne permettent pas de dire que l'olaparib comblerait ce besoin.
- Des données supplémentaires sont nécessaires pour étayer l'efficacité de l'olaparib dans cette population. Dans l'attente de telles données, il apparaît raisonnable d'adopter une position prudente.

Motifs de la position minoritaire

- Bien que les analyses de sous-groupes semblent indiquer que l'olaparib n'aurait pas d'effet bénéfique chez les patients porteurs d'une mutation du gène *ATM*, l'étude PROfound n'a pas été conçue pour discriminer l'efficacité de ce traitement selon les mutations présentes dans la cohorte A (*BRCA1/2* et *ATM*).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 analyses de sous-groupes sont exploratoires, leur puissance statistique est déficiente et elles n'ont pas été ajustées pour leur multiplicité. En conséquence, aucune conclusion différente de celle de la population totale de la cohorte A ne peut en être tirée.

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

Le prix de vente garanti d'une capsule de 100 mg ou de 150 mg d'olaparib est de 65,89 $. Le coût d'acquisition par période de 21 jours, à la dose recommandée de 300 mg deux fois par jour, est de 5 535 $. Il est plus élevé que celui des autres traitements remboursés et administrés aux intentions de traitement visées par l'indication reconnue de l'olaparib, soit le docetaxel à 75 mg/m^2/dose tous les 21 jours ([redacted] $ par cycle), le cabazitaxel à 20 mg/m^2/dose tous les 21 jours ([redacted] $ par cycle) ou le radium-223 à 55 kBq/kg/dose tous les 28 jours ([redacted] $ par 21 jours, ajusté aux fins de comparaison). À l'exception du radium-223 (6 cycles) et du docetaxel (10 cycles), les traitements sont généralement donnés jusqu'à la progression de la maladie à moins d'apparition d'une toxicité inacceptable. Les coûts sont calculés pour une personne de sexe masculin d'un poids corporel moyen de 84 kg ou d'une surface corporelle moyenne de 1,98 m^2 et les pertes en médicament sont considérées pour le radium-223 en raison de la stabilité du produit. Malgré qu'il s'agisse du comparateur de l'étude clinique pivot, il n'est pas possible, selon les critères en vigueur de la *Liste des médicaments*, qu'un patient dont la maladie a progressé à la suite d'un traitement avec un NAH se voit rembourser un deuxième NAH par la RAMQ. Les experts consultés par l'INESSS ont mentionné que certains patients ont actuellement épuisé toutes les intentions de traitements actifs et donc, ceux-ci reçoivent les meilleurs soins de soutien.

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'olaparib comparativement à l'usage séquentiel d'un deuxième NAH, au cabazitaxel, au docetaxel ainsi qu'au radium-223 (sous-population ayant des métastases osseuses) pour le traitement du CPRCm chez les patients porteurs d'une mutation des gènes *BRCA1/2* ou *ATM* et dont la maladie a progressé à la suite d'un traitement par un NAH. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans, représentant un horizon à vie pour ces patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de la cohorte A de l'étude PROfound ainsi que sur des comparaisons indirectes précitées;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir de données récoltées au moyen du questionnaire EQ-5D-5L administré aux sujets de l'étude PROfound (pour l'état sans progression de la maladie), ajustées pour le temps avant le décès (approche *time-to-death*), et à partir de la documentation scientifique (pour l'état après la progression de la maladie) (Sandblom 2004). Des décréments d'utilité sont appliqués pour tenir compte des conséquences des effets indésirables;
- est réalisée selon la perspective sociétale, dans laquelle sont inclus notamment les coûts d'acquisition des médicaments et de leur administration, des tests permettant l'identification de mutation des gènes *BRCA1/2* et *ATM*, du suivi médical, de la prise en charge des effets indésirables, des traitements subséquents, des soins de fin de vie, des pertes de productivité des patients et de leurs proches aidants ainsi que ceux déboursés par les patients.

Selon le fabricant, le RCUI de l'olaparib, selon une approche probabiliste, est estimé en moyenne à 115 420 $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) comparativement à l'usage séquentiel d'un

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

deuxième NAH. La probabilité que son RCUI soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] %. Selon les analyses de sensibilité univariées effectuées, il pourrait varier de [redacted] à [redacted] $/QALY gagné. De plus, le RCUI de l'olaparib est en moyenne de 147 396 $/QALY gagné comparativement au docetaxel. Selon les analyses de sensibilité univariées réalisées, il pourrait varier de [redacted] à [redacted] $/QALY gagné. Enfin, le RCUI de l'olaparib est en moyenne de 60 541 $/QALY gagné comparativement au cabazitaxel. Selon les analyses de sensibilité univariées exécutées, il pourrait varier de [redacted] à [redacted] $/QALY gagné.

Selon l'INESSS, le cabazitaxel, le docetaxel, le radium-223 ainsi que les meilleurs soins de soutien représentent de bons comparateurs. En effet, comme l'indication de l'olaparib vise différentes intentions de traitement du CPRCm, ceux-ci sont tous considérés comme pertinents. De l'avis des experts consultés, trois comparateurs sont incontournables, soit le docetaxel, le cabazitaxel et les meilleurs soins de soutien. Compte tenu d'une utilisation moins fréquente du radium-223, aucune analyse n'a été effectuée par rapport à ce traitement. Notons enfin qu'avec le temps, il est plausible que l'olaparib soit l'option thérapeutique privilégiée suivant un échec avec un NAH ; le docetaxel constituerait donc le principal traitement comparateur. Sur la base de ces constats, trois analyses ont été réalisées par l'INESSS.

Comparaison avec le docetaxel

En raison des limites énumérées, les résultats des comparaisons indirectes sur lesquelles se basent l'analyse du fabricant contre le docetaxel sont très incertains et aucune conclusion ne peut être tirée. L'analyse coût-utilité n'a donc pas été retenue par l'INESSS. En l'absence d'une telle analyse, une autre de type coût-conséquences descriptive est donc mise de l'avant. Il est estimé qu'il n'est pas possible de conclure sur l'efficacité de l'olaparib comparativement au docetaxel. Quant à l'innocuité, le fabricant n'a pas soumis de comparaison indirecte sur cet aspect et aucune n'a été répertoriée par l'INESSS. Selon les cliniciens consultés par l'INESSS, le profil d'innocuité du docetaxel serait plus défavorable que celui attendu de l'olaparib. Pour ce qui est du coût d'acquisition du traitement, celui de l'olaparib est supérieur (5 535 $ par 21 jours contre [redacted] $ par cycle de 21 jours pour le docetaxel).

Comparaison avec l'utilisation séquentielle d'un autre nouvel agent hormonal (meilleurs soins de soutien) et le cabazitaxel

Pour ces deux comparaisons, l'INESSS estime que le modèle soumis par le fabricant est somme toute adéquat. Toutefois, pour ce qui est de la comparaison contre l'utilisation séquentielle d'un autre NAH, compte tenu que cet usage n'est pas remboursé par la RAMQ, notamment en raison d'une efficacité très modeste, l'analyse de l'INESSS repose sur l'hypothèse que l'efficacité et l'innocuité d'un deuxième NAH sont présumées comparables à celles des meilleurs soins de soutien. De plus, à la demande de l'INESSS, afin d'être en mesure d'évaluer l'efficience de l'olaparib chez la population pour laquelle la valeur thérapeutique a été reconnue, le fabricant a accepté de soumettre des analyses additionnelles. Celles-ci se basent sur les données d'efficacité du sous-groupe de la cohorte A incluant seulement les patients porteurs d'une mutation des gènes *BRCA1/2,* ainsi que sur une mise à jour des comparaisons indirectes soumises contre le cabazitaxel. Les analyses et résultats de l'INESSS s'appuient ainsi sur les données d'efficacité pour ce sous-groupe.

L'INESSS a également relevé des éléments susceptibles d'influer sur l'estimation des résultats de ces deux comparaisons et il a, notamment, apporté les modifications suivantes :

- Coûts des traitements : Les coûts d'acquisition des médicaments ont été modifiés. Tout d'abord, le coût des NAH dans la comparaison contre les meilleurs soins de soutien a été retiré, afin de leur

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

attribuer un coût nul. Ensuite, les coûts de la prednisone, du docetaxel, du cabazitaxel et du radium-223 ont été modifiés pour correspondre aux coûts en vigueur pour les centres hospitaliers québécois, c'est-à-dire ceux calculés à partir des prix tirés des contrats négociés par le centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé de la région de Montréal ou des données d'achats contenus dans la base *Canadian Drug Store and Hospital* (IQVIA[MC]). De plus, des hypothèses relatives aux calculs ont été modifiées : partage des fioles (aucune perte) pour le docetaxel et le cabazitaxel, la dose de cabazitaxel utilisée en pratique au Québec fixée à 20 mg/m^2 (au lieu de 25 mg/m^2) et l'inclusion de la marge bénéficiaire du grossiste (6,5 % jusqu'à un maximum de 39 $) et du coût des services professionnels du pharmacien (9,28 $ par mois) pour l'olaparib (dispensation en milieu ambulatoire).

- Efficacité :
  - Comparativement aux meilleurs soins de soutien : Les courbes (distributions paramétriques) de survie sans progression retenues par le fabricant ont été jugés adéquates. Toutefois, concernant la survie globale, celles-ci tendent vers une surestimation de l'effet de l'olaparib à long terme et une sous-estimation de l'effet pour le groupe comparateur. Afin d'améliorer leur correspondance et l'extrapolation qui s'en suit, des distributions paramétriques différentes ont été retenues. Cette modification, qui amoindrit la différence d'effet anticipée entre les deux groupes, s'appuie entre autres sur un rapport de données de vie réelles non publié accompagnant la demande d'inscription.
  - Comparativement au cabazitaxel : Afin de quantifier son ampleur (survie sans progression et survie globale), le fabricant utilise les RRI provenant des comparaisons indirectes. Pour ce faire, il utilise les RRI de la comparaison entre le cabazitaxel et l'utilisation séquentielle d'un autre NAH. L'INESSS retient plutôt les RRI provenant des comparaisons entre l'olaparib et le cabazitaxel. À cet effet, en considérant les limites importantes de ces comparaisons indirectes, l'ampleur des bénéfices de l'olaparib a été jugée hautement incertaine. Afin de prendre en compte cette incertitude, l'INESSS a effectué deux sous-analyses :
    - 2a : Cette analyse s'appuie sur les données de la comparaison indirecte ajustée chez la population ayant une mutation du gène *BRCA1/2* ayant déjà reçu une taxane (RRI de survie sans progression : [redacted] [IC95 % : [redacted] à [redacted]] et RRI de survie globale : [redacted] [IC95 % : [redacted] à [redacted]]). Des gains de survie sans progression et de survie globale sont ainsi considérés, et ce, malgré le large intervalle de crédibilité associé au RRI de survie sans progression, ce dernier probablement dû à la réduction de la taille de la population effective de cette analyse.
    - 2b : Cette analyse s'appuie notamment sur les données de la méta-analyse en réseau chez l'ensemble de la population ayant une mutation du gène *BRCA1/2* (RRI de survie sans progression : [redacted] [IC95 % : [redacted] à [redacted]] et RRI de survie globale : [redacted] [IC95 % : [redacted] à [redacted]]). Seulement un gain de survie sans progression est considéré dans cette analyse. Un bénéfice de survie globale n'a pas été retenu étant donné l'intervalle de crédibilité large sur ce paramètre.
- Traitements subséquents : Dans sa comparaison contre les meilleurs soins de soutien, l'INESSS estime le pourcentage de patients recevant un traitement subséquent dans le groupe recevant les meilleurs soins de soutien à 10 %, ce qui correspond majoritairement à l'utilisation du radium-223. Pour sa comparaison avec le cabazitaxel, le pourcentage de patients recevant un traitement subséquent après du cabazitaxel (estimé à [redacted] % dans l'analyse du fabricant) a été jugé surestimé selon la pratique clinique actuelle au Québec et a été réduit (35 %). Enfin, pour ces deux

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

comparaisons, l'INESSS a jugé inadéquat de considérer l'usage d'un autre NAH lors de la progression de la maladie, puisque ces patients ont déjà reçu de tels traitements antérieurement et que le remboursement d'un second NAH n'est pas autorisé par la RAMQ.

- Analyses biomédicales : Le coût du test a été réduit à 548 $, en fonction de la valeur pondérée d'un test estimé similaire, soit celui du dépistage des mutations germinales *BRCA* en cancer du sein et de l'ovaire, qui est inscrit au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (MSSS 2020). Le fabricant utilise le taux de prévalence inverse des mutations de la cohorte A (1 divisé par 0,171) afin d'estimer le nombre de tests réalisés pour un patient traité, ce qui donne en moyenne environ 5,8 tests par patient traité. Selon l'INESSS, cette approche pourrait grandement sous-estimer le nombre de tests étant donné qu'il est possible que certains patients qui ont obtenu un résultat positif à une mutation ne reçoivent jamais l'olaparib, notamment s'ils décèdent entre-temps, refusent tout traitement rendu à cette intention ou ne se font pas offrir le traitement. Malgré l'incertitude au sujet de cet élément, l'INESSS préfère retenir un nombre de tests deux fois plus élevé, notamment en se basant sur les hypothèses qu'il émet dans son analyse d'impact budgétaire. De plus, compte tenu que la valeur thérapeutique a été reconnue seulement chez les patients porteurs d'une mutation des gènes *BRCA*, l'INESSS retient une prévalence attendue de 11,0 % (*BRCA1* et *BRCA2*) au lieu de 17,1 % (cohorte A) (de Bono 2019). De fait, son analyse tient compte de 18,2 tests réalisés pour un patient traité.
- Valeur d'utilité : Les valeurs utilisées dans le scénario de base du fabricant n'ont pas été jugées adéquates, car celles-ci proviennent de sources différentes pour chaque état de santé du modèle. L'INESSS a réalisé deux sous-analyses différentes, soit une (5a) avec les valeurs tirées du questionnaire EQ-5D de l'étude PROfound pour les deux états de santé et une autre (5b), avec les valeurs de la documentation scientifique, ayant été ciblés préalablement par le fabricant (Sandblom 2004 et Sullivan 2007). D'ailleurs, ces dernières valeurs d'utilité sont d'autant plus pertinentes qu'elles concordent, approximativement, avec les valeurs d'utilité qui ont été retenues dans les évaluations antérieures de l'enzalutamide et de l'abiratérone en deuxième intention ou plus du CPRCm (INESSS 2014, INESSS 2012).
- Horizon temporel : Un horizon temporel de cinq ans a été analysé, par concordance avec les évaluations de l'enzalutamide et de l'abiratérone dans le traitement du CPRCm. Ce changement a toutefois peu d'incidence sur les résultats, car la grande majorité des patients sont décédés au terme des 5 années.
- Durée de traitement : Le traitement est présumé administré jusqu'à la progression de la maladie. Toutefois, comme il a été constaté dans l'étude PROfound, il peut y avoir un délai entre la progression du CPRCm et l'arrêt du traitement, notamment en raison des tests nécessaires pour confirmer la progression de la maladie. Sur cette base, une analyse de sensibilité a été effectuée en utilisant plutôt les données de délai avant l'arrêt du traitement, en moyenne plus longs, provenant de l'étude PROfound.

Des limites aux l'analyse ont de plus été relevées. Celles-ci sont discutées ci-dessous.

- Statut de mutation des gènes *BRCA1/2* : Les données utilisées pour quantifier l'ampleur de l'effet de l'olaparib comparativement au cabazitaxel ne prennent pas en compte le statut mutationnel, car celui-ci n'est pas disponible. En effet, cela n'était pas une caractéristique considérée lors de la réalisation d'études antérieures en CPRCm, dont l'étude CARD. L'efficacité du cabazitaxel chez les patients qui ont une mutation *BRCA* repose donc sur l'efficacité de la population totale, y compris des patients sans ces mutations. L'impact sur les résultats est inconnu.

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

- Innocuité : Les paramètres d'innocuité n'ont pas été inclus dans les comparaisons indirectes. Les données sur la fréquence des effets indésirables proviennent de sources différentes, ce qui apporte une incertitude sur l'effet comparatif. De plus, certains éléments sur lesquels se basent ces données ne correspondent pas nécessairement à la pratique clinique, notamment la dose de cabazitaxel utilisée et l'administration prophylactique d'un facteur stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF). Dans l'ensemble, cela est malgré tout jugé cohérent en considérant l'avis des experts consultés, à savoir que le cabazitaxel a une plus grande toxicité que l'olaparib. Par ailleurs, certains coûts liés à la gestion des effets indésirables ont été jugés surestimés par l'INESSS, puisque ceux-ci reposent majoritairement sur une hospitalisation, ce qui n'est que rarement le cas pour ceux de grade 3.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'olaparib aux meilleurs soins de soutien pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration chez les patients porteurs d'une mutation dans les gènes *BRCA1/2* et dont la maladie a progressé à la suite d'un traitement par un nouvel agent hormonal

Perspective sociétale	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT[a]				
SCÉNARIO DU FABRICANT[b]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SCÉNARIO DU FABRICANT (SOUS-GROUPE *BRCA*)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS[b]				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[c]				
1. Coûts des traitements	1,33	1,02	113 180	111 079
2. Efficacité	1,10	0,85	88 177	104 046
3. Traitement subséquents	1,34	1,03	102 569	99 322
4. Analyses biomédicales				
4a. Coût	1,34	1,03	90 689	87 707
4b. Nombre de tests par patient traité	1,34	1,03	100 971	98 055
5. Valeurs d'utilité				
5a. PROfound	1,35	0,99	91 882	92 819
5b. Documentation scientifique	1,33	0,82	91 535	111 273
6. Horizon temporel	1,22	0,94	88 936	94 319
7. Durée de traitement	1,32	1,01	94 234	93 064
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3+4ab+5a	1,12	0,83	125 231	151 624[d]
BORNE INFÉRIEURE				
1+3+4ab	1,33	1,03	127 803	124 539
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2+3+4ab+5b+7	1,08	0,69	130 184	188 966
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de 6 % que le RCUI soit ≤ 100 000 $/QALY gagné.			

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; *ATM* : *Ataxia-Telangiectasia Mutated*; *BRCA* : *Breast Cancer* ; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a Les analyses du fabricant comparent l'olaparib à l'usage séquentiel d'un deuxième nouvel agent hormonal. Or, ce traitement comparateur n'est pas remboursé selon les indications de paiement des listes des médicaments en vigueur. Le modèle soumis a cependant été utilisé par l'INESSS pour effectuer une comparaison contre les meilleurs soins de soutien.

b Le scénario de base du fabricant inclut les patients porteurs d'une mutation dans les gènes *BRCA1/2* ou *ATM*. L'INESSS a plutôt effectué son analyse à partir du sous-groupe de patients porteurs d'une mutation dans les gènes *BRCA1/2*, pour lequel une valeur thérapeutique a été reconnue à l'olaparib.

c D'autres modifications, de moindre importance, ont été effectuées par rapport à l'analyse du fabricant (sous-groupe *BRCA*).

d La perspective de l'analyse a un impact marginal sur les résultats : le RCUI selon une perspective MSSS est 147 222 $/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI le plus vraisemblable est de 151 624 $/QALY gagné comparativement aux meilleurs soins de soutien. Selon les analyses de sensibilité effectuées, il varie de 124 539 à 188 966 $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné est de 6 %.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'olaparib au cabazitaxel pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration chez les patients porteurs d'une mutation dans les gènes *BRCA1/2* et dont la maladie a progressé à la suite d'un traitement par un nouvel agent hormonal

Perspective sociétale	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	60 541
SCÉNARIO DU FABRICANT (SOUS-GROUPE *BRCA*)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	61 346
INESSS[a]				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[b]				
1. Coûts des traitements	1,01	0,78	67 816	86 726
2. Efficacité 2a. Comparaison indirecte ajustée 2b. Méta-analyse en réseau	 1,20 0	 0,92 0,03	 64 278 33 416	 70 031 984 990
3. Traitement subséquents	1,03	0,80	51 573	64 780
4. Analyses biomédicales 4a. Coût 4b. Nombre de tests par patient traité	 1,03 1,02	 0,80 0,79	 48 295 58 677	 60 513 73 841
5. Valeurs d'utilité 5a. PROfound 5b. Documentation scientifique	 1,03 1,01	 0,76 0,62	 49 211 48 691	 65 072 78 760
6. Horizon temporel	0,90	0,71	46 484	65 743
7. Durée de traitement	1,00	0,77	55 258	71 416
BORNE INFÉRIEURE				
1+2a+3+4ab+5a	1,20	0,88	86 404	98 386[c]
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 1 % que le RCUI soit ≤ 50 000 $/QALY gagné et de 53 % qu'il soit ≤ 100 000 $/QALY gagné.			
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2b+3+4ab+5b	0	0,08	60 309	728 426[c]
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de 0 % que le RCUI soit ≤ 100 000 $/QALY gagné.			

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; ATM : *Ataxia-Telangiectasia Mutated*; BRCA : *Breast Cancer* ; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a Le scénario de base du fabricant inclut les patients porteurs d'une mutation dans les gènes *BRCA1/2* ou *ATM*. L'INESSS a plutôt effectué son analyse à partir du sous-groupe de patients porteurs d'une mutation dans les gènes *BRCA1/2*, pour lequel une valeur thérapeutique a été reconnue à l'olaparib.

b D'autres modifications, de moindre importance, ont été effectuées par rapport à l'analyse du fabricant (sous-groupe *BRCA1/2*).

c La perspective de l'analyse a un impact marginal sur les résultats : le RCUI selon une perspective du MSSS est de 99 565 $/QALY gagné (borne inférieure) et de 789 283 $/QALY gagné (borne supérieure) .

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, les RCUI les plus vraisemblables seraient de 98 386 et 728 426 $/QALY gagné comparativement au cabazitaxel; ces derniers varient en fonction des données utilisées et de la reconnaissance d'un gain ou non de survie globale en faveur de l'olaparib. Par ailleurs, la probabilité que le RCUI soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné est de 53 et 0 %, respectivement pour la borne inférieure et la borne supérieure.

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

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

BRCA1* ou *BRCA2

Mutation germinale

Actuellement, il figure au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (MSSS 2020-2021) un test permettant de rechercher les mutations germinales présentes dans les gènes *BRCA.* Cette analyse est utilisée pour évaluer le profil génétique des formes familiales de cancer du sein ou de l'ovaire. La volumétrie engendrée par cette analyse est déjà très élevée, ce qui entraîne des délais importants. Les cliniciens désirant obtenir le statut mutationnel germinal de *BRCA* pour leurs patients afin de déterminer le choix de traitement doivent envoyer les échantillons pour analyse hors Québec.

Mutation somatique

La détection des mutations somatiques des gènes *BRCA* présentes dans le tissu tumoral n'est pas faite de routine au Québec, et ce, sans égard au type de cancer. Toutefois, dans le cadre du projet de rapatriement des analyses hors Québec, des laboratoires serveurs valident actuellement des panels de séquençage de nouvelle génération (SNG) ciblant plusieurs marqueurs tumoraux y compris *BRCA*. La validation analytique de ces tests devrait également être effectuée avec des échantillons tumoraux de la prostate avant qu'ils puissent être réalisés au Québec. La date d'implantation de ces tests dans les laboratoires québécois demeure à ce jour indéterminée.

Selon les experts consultés, la recherche de mutations somatiques dans les gènes *BRCA* serait réalisée avant d'administrer le traitement de première intention du CPRCm avec un NAH ou après l'échec de ce dernier. Les patients qui possèderaient déjà à leur dossier médical la démonstration d'une mutation pathogénique germinale présente dans un des gènes *BRCA* ne requerraient pas d'analyse mutationnelle supplémentaire. Chez les patients qui n'auraient jamais eu de recherche du statut mutationnel des gènes *BRCA*, seule la recherche de mutations somatiques serait pertinente. Toutefois, afin de déterminer les patients correspondant à l'indication octroyée par Santé Canada ainsi qu'au critère de remboursement proposé par l'INESSS, soit les patients atteints d'un CPRCm accompagné d'une mutation germinale ou somatique des gènes *BRCA* et dont la maladie a progressé pendant un traitement avec un NAH, l'analyse qui consiste à rechercher les mutations somatiques des gènes *BRCA* devra être introduite au *Répertoire* advenant l'ajout d'une indication reconnue à l'olaparib. Le déploiement de ce test compagnon pour le cancer de la prostate provoquera une augmentation du volume des analyses dans les laboratoires, qui devra être prise en compte avant l'ajout d'une indication reconnue à l'olaparib.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire visant le remboursement de l'olaparib pour le traitement du CPRCm chez les patients porteurs d'une mutation germinale ou somatique dans les gènes *BRCA1/2* ou *ATM* et dont la maladie a progressé à la suite d'un traitement par un NAH est soumise par le fabricant. L'incidence budgétaire associée au dépistage des mutations *BRCA* et *ATM* est également évaluée par le fabricant. Ces analyses reposent notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Le tableau ci-dessous fait état des principales hypothèses retenues par le fabricant et 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).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de cas prévalents de cancer de la prostate au Canada (prévalence sur 5 ans, 2009)	105 180[a]	105 180[b]
Proportion de ces cas au Québec	22,9 %[c]	23,3 %
Nombre de cas incidents de cancer de la prostate, par année, au Québec	s. o	4 400[b]
Proportion de CPRCm (cas incidents et prévalents)	[redacted] %	9,0 %
Proportion de patients dont le cancer de la prostate progresse annuellement vers un CPRCm (cas prévalents)	s. o.	1,2 %[b]
Proportion de patients atteints d'un CPRCm exposés à un traitement avec un NAH (cas incidents et prévalents)	[redacted] %	95 %
Proportion de patients atteints d'un CPRCm dont la maladie a progressé lorsque traités avec un NAH (cas prévalents)	s.o	95 %[b]
Probabilité annuelle de progression des patients atteints d'un CPRCm lorsque traités avec un NAH (cas prévalents et incidents)	[redacted] %[a]	37,4 %[b]
Proportion de patients atteints d'un CPRCm amorçant un nouveau traitement à la suite d'un échec avec un NAH	[redacted] %	60 %
Nombre de patients admissibles à recevoir un test de dépistage (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	1 848, 402 et 405
Taux de dépistage des mutations des gènes ciblés (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	50, 70 et 80 %
Valeur prédictive positive du test de dépistage des mutations des gènes ciblés (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	100 %
Proportion de patients atteints d'un CPRCm porteurs d'une mutation des gènes ciblés	[redacted] % (*BRCA1*, *BRCA2* et *ATM*)	11 % (*BRCA1* et *BRCA2*)
Proportion de patients couverts par le régime public d'assurance médicaments	[redacted] %	88 %
Nombre total de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	69, 9 et 12
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché actuelles Docetaxel Cabazitaxel Radium-223 Meilleurs soins de soutien Essais cliniques	 [redacted] % [redacted] % [redacted] % s. o. [redacted] %	 25 % 25 % 12 % 28 % 10 %
Parts de marché de l'olaparib (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	45, 90 et 90 %
Provenance de ses parts de marché	[redacted]	Proportionnellement (excluant les essais cliniques)
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût d'un test de dépistage d'une mutation germinale ou somatique d'un gène ciblé	[redacted] $ (*BRCA1*, *BRCA2* et *ATM*)	548 $ (*BRCA1* et *BRCA2*)
Coût moyen de traitement par patient (sur 3 ans) Olaparib	 [redacted] $	 90 532 $

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

Docetaxel	[redacted] $	431 $
Cabazitaxel	[redacted] $	32 610 $
Radium-223	[redacted] $	32 531 $
Meilleurs soins de soutien	s. o.	0 $

ATM: *Ataxia-Telangiesctasia Mutated*; BRCA *: Breast Cancer 1* (*BRCA1*) et *Breast Cancer 2 (BRCA2*); CPRC : Cancer de la prostate résistant à la castration; CPRCm : Cancer de la prostate résistant à la castration métastatique; CPRCnm : Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique; CPSCm : Cancer de la prostate sensible à la castration métastatique; NAH : Nouvel agent hormonal; s. o. : Sans objet.

a Le nombre de cas prévalents constitue la population considérée aux fins des calculs chaque année.

b Le nombre de cas prévalents ainsi que le nombre de patients qui progressent d'un cancer non métastatique résistant à la castration ou d'un stade métastatique sensible à la castration vers un cancer métastatique résistant à la castration constituent la population considérée aux fins des calculs de l'année 1. Le nombre de cas incidents est retenu aux années 2 et 3.

c Ces valeurs ont été calculées par l'INESSS à partir des données de l'analyse du fabricant.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de [redacted] patients, des coûts additionnels, sur 3 ans, de [redacted] $ sont attendus sur le budget de la RAMQ. Des économies sur 3 ans de [redacted]$ sont toutefois anticipées sur le budget des établissements de santé. L'impact budgétaire net total sur 3 ans est donc estimé à [redacted] $. De plus, toujours selon le fabricant, des coûts additionnels de [redacted] $ sont anticipés, sur 3 ans, afin de procéder au dépistage de [redacted] patients pour l'identification des mutations dans les gènes *BRCA1/2* et *ATM*.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, seul l'impact budgétaire associé au traitement des patients atteints d'un CPRCm porteurs d'une mutation germinale ou somatique dans les gènes *BRCA1/2* et dont la maladie a progressé à la suite d'un traitement avec un NAH est présenté, ce qui correspond à la population pour laquelle la valeur thérapeutique de l'olaparib est reconnue. La proportion de patients atteints d'un CPRCm porteurs d'une mutation des gènes ciblés par le traitement est donc 11 %, au lieu de 17,1 % (de Bono 2019). L'INESSS a également modifié certaines hypothèses de l'analyse du fabricant. Les modifications ayant le plus d'effet sur les résultats sont les suivantes :

- Nombre de personnes à traiter :
  - Nombre de cas de CPRCm : Dans l'analyse du fabricant, le nombre de cas prévalents constitue la population considérée aux fins des calculs de chacune des années. L'INESSS a plutôt considéré le nombre de cas prévalents à l'année 1, et le nombre de cas incidents annuels (Brenner 2020) aux années 2 et 3. La proportion annuelle de patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique sensible à la castration (CPSCm) qui progressent vers un stade résistant à la castration, dérivée à partir des données publiées de l'étude ENZAMET (Davis 2019), ainsi que la proportion de patients aux prises avec un cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration (CPRCnm) qui progressent vers une forme métastatique, dérivée à partir des données des études PROSPER (Hussain 2018) et SPARTAN (Smith 2018), ont également été considérées dans les calculs de l'année 1. De plus, en se basant sur la documentation scientifique et l'avis des experts consultés, l'INESSS a retenu une proportion de CPRCm (9 %) inférieure à celle du fabricant pour les calculs des années 1 à 3.
  - Proportion de patients amorçant un nouveau traitement à la suite d'un échec avec un NAH : Selon les experts consultés, une proportion de patients plus importante que celle rapportée par le fabricant refusera un autre traitement à la suite d'une progression sur un traitement par un NAH; c'est pourquoi la valeur a été réduite.

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

– Pourcentage de patients couverts par le régime public d'assurance médicaments : L'INESSS a utilisé un pourcentage de patients couverts inférieur à celui du fabricant, dérivé des données de la RAMQ et de l'âge moyen des patients de l'étude PROfound.

L'effet combiné de ces modifications diminue de façon significative le nombre de personnes à traiter.

- Parts de marché actuelles : Les experts consultés ont jugé non adéquates les parts de marchés actuelles estimées par le fabricant. Celles-ci ont été estimées par l'INESSS en considérant les différentes intentions de traitement dans lesquelles l'intervention pourrait s'insérer, ainsi que les poids relatifs de chaque intention de traitement dérivés des caractéristiques des patients de l'étude PROfound. Ces parts de marché ont été variées en analyse de sensibilité afin de tenir compte de l'incertitude associée aux estimations. Ces modifications diminuent le nombre de patients à traiter.
- Coût moyen de traitement par patient (sur trois ans) : Le fabricant a déterminé les coûts moyens des traitements (olaparib et ses comparateurs) à partir de données de survie sans progression médianes publiées dans la documentation scientifique. L'INESSS a plutôt estimé ces coûts à partir des données de survie sans progression tirées du modèle pharmacoéconomique. Étant donné l'absence de données relatives au docetaxel et au radium-223, les coûts moyens associés à ces traitements ont été déterminés à partir des meilleures estimations disponibles. Ainsi, les données de survie sans progression estimées pour le cabazitaxel dans le modèle pharmacoéconomique ont été utilisées afin de dériver le coût moyen du traitement par docetaxel. Puisqu'il existe une importante incertitude quant à la comparabilité de ces deux traitements, la survie sans progression médiane tirée du modèle économique a été validée à partir d'autres publications scientifiques (Schweizer 2014, Zhang 2015, Mezynski 2012). La durée de traitement avec le docetaxel a également été limitée à 10 cycles (6,9 mois), sur la base de l'opinion des experts consultés. Le coût moyen du traitement par radium-223 a, quant à lui, été estimé en supposant une durée de traitement de 6 cycles (5,5 mois). Ces modifications augmentent l'impact budgétaire net.
- Dépistage :
  – Positionnement du dépistage : L'analyse du fabricant suppose que le dépistage des patients atteints d'un CPRCm sera effectué au moment de la progression de la maladie, alors qu'ils reçoivent un NAH. L'INESSS maintient cette hypothèse vis-à-vis des cas prévalents de CPRCm (an 1), mais considère, sur la base d'avis experts, que les nouveaux cas de CPRCm de chaque année seront dépistés en première intention de traitement, lorsque le patient deviendra métastatique.
  – Performance de l'analyse de dépistage : Le fabricant a émis l'hypothèse que l'analyse de dépistage aurait, sur trois ans, une valeur prédictive positive de [redacted], [redacted] et [redacted] %. Or, selon la documentation scientifique consultée (Vidula 2020, Cheng Sim 2020), la méthode de dépistage utilisée au Québec serait associée à des valeurs de performance très élevées. L'INESSS a ainsi considéré que 100 % des patients dépistés porteurs d'une mutation d'un gène *BRCA* (11 %) seront ciblés par l'analyse de dépistage.
  – Coût d'une analyse de dépistage : Afin d'estimer le coût lié à un test de dépistage, l'INESSS a utilisé la valeur pondérée (548 $) associée à la recherche de mutations germinales des gènes *BRCA* pour le cancer du sein et de l'ovaire (MSSS 2020).

  Ces modifications augmentent l'impact budgétaire associé à l'introduction du test diagnostic compagnon.

L'analyse de l'INESSS comporte toutefois les limites suivantes :

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

- Traitements subséquents : L'usage des traitements subséquents n'a pas été considéré par le fabricant ni par l'INESSS en raison de l'incertitude associée à ceux-ci. Leur inclusion pourrait légèrement diminuer l'impact budgétaire net anticipé.
- Analyses biomédicales : Étant donné l'absence d'un test permettant la détection des mutations somatiques et germinales liées au cancer de la prostate au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale,* le coût associé à une analyse de dépistage a été approximé en utilisant la valeur pondérée associée à la recherche de mutations germinales des gènes *BRCA1* et *BRCA2* pour le cancer du sein et de l'ovaire. Toutefois, puisqu'il s'agit de sites tumoraux différents, les coûts pourraient différer. En outre, la valeur pondérée utilisée a été estimée dans un contexte de recherche de mutations germinales; le coût associé à la recherche d'une mutation somatique pourrait donc être plus élevé. Enfin, la valeur pondérée utilisée exclut les frais de rémunération du médecin anatomopathologiste. En somme, l'impact budgétaire associé à l'introduction du test diagnostic compagnon pourrait être plus élevé.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement de Lynparza[MC] sur la *Liste des médicaments* pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration chez les patients porteurs d'une mutation dans les gènes *BRCA1/2* et dont la maladie a progressé à la suite d'un traitement par un NAH (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	2 208 600 $	1 119 871 $	928 072 $	4 256 543 $
Nombre de personnes	31	20	15	50[b]
IMPACT NET				
RAMQ[c]	2 221 892$	1 126 610 $	933 657 $	4 282 159 $
Établissements	-411 210 $	-130 831 $	-147 383 $	-689 424 $
Total	1 810 681 $	995 779 $	786 274 $	3 592 735 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[d]			1 998 867 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[e]			6 618 074 $

BRCA *: Breast cancer 1* (*BRCA1*) et *breast cancer 2 (BRCA2*); CPRCm : Cancer de la prostate résistant à la castration métastatique; NAH : Nouvel agent hormonal.

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

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

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

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une diminution de 15 % du taux de dépistage des gènes *BRCA1/2* (pour s'établir à 43, 60 et 68 % sur trois ans) et d'une diminution de la proportion de patients atteints d'un CPRCm et porteurs d'une mutation des gènes *BRCA1/2* (7,2 % au lieu de 11 %) (Vidula 2020).

e Les estimations sont effectuées en considérant une augmentation de la proportion annuelle de patients atteints d'un CPRCm à 13,5 % (au lieu de 9 %) et de la proportion de patients amorçant un nouveau traitement à la suite d'une progression lorsque traités avec un NAH à 70 % (au lieu de 60 %).

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 4,3 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois prochaines années suivant l'ajout d'une indication reconnue à l'olaparib. Une réduction des coûts d'environ 0,7 M$ est toutefois attendue sur le budget des établissements de santé pour cette même période. L'impact budgétaire net total, sur trois ans, est ainsi estimé à 3,6 M$. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 50 patients seraient traités au cours de ces années.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'introduction du test diagnostic compagnon permettant la détection des mutations germinales et somatiques des gènes *BRCA1/2* chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT NET				
Nombre d'analyses	924	282	324	1 530
Établissements	506 448 $	154 311 $	177 591 $	838 351 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[a]			712 598 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[b]			1 349 426 $

BRCA: *Breast cancer 1* (*BRCA1*) et *breast cancer 2* (*BRCA2*); CPRCm : Cancer de la prostate résistant à la castration métastatique.

a Les estimations sont réalisées en considérant une diminution de 15 % du taux de dépistage des gènes *BRCA1/2* pour chaque année projetée (pour s'établir à 43, 60 et 68 %); le nombre d'analyses effectuées (sur 3 ans) s'élève ainsi à 786, 239 et 275.

b Les estimations sont effectuées en considérant une augmentation de la proportion annuelle de patients atteints d'un CPRCm à 13,5 % (au lieu de 9 %) et une augmentation de 10 % du coût associé à une analyse de dépistage des mutations des gènes *BRCA1/2* liées au cancer de la prostate (602 $, au lieu de 548 $).

Par ailleurs, des coûts additionnels de 0,8 M$ relatifs à l'introduction du test diagnostic compagnon sont anticipés sur trois ans. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 1 530 analyses seraient réalisées durant cette même période. Comme il en a été discuté précédemment, le coût des honoraires associés à l'interprétation de ces tests par un médecin spécialiste sont aussi à prévoir.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à l'olaparib sur les listes des médicaments pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm), si certaines conditions sont respectées.

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

Motifs de la position unanime

- L'olaparib permet de prolonger, par rapport à un nouvel agent hormonal (NAH), la survie sans progression radiologique et la survie globale des patients atteints d'un CPRCm porteur d'une mutation d'un gène *Breast Cancer* (*BRCA1* ou 2), après l'échec d'un NAH.
- Bien qu'il puisse provoquer des effets indésirables significatifs, principalement en début de traitement, une interruption temporaire ou une réduction de la dose permet d'en réduire la gravité et la fréquence.
- L'olaparib constitue une nouvelle option thérapeutique pour les patients atteints d'un CPRCm qui s'accompagne d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2.*
- Le test compagnon permettant la recherche des mutations somatiques dans les gènes *BRCA* devrait être introduit dans le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale,* advenant l'ajout d'une indication reconnue à l'olaparib, afin de déterminer les patients admissibles.
- L'olaparib n'est pas jugé un traitement efficient pour le CPRCm. Ce constat s'appuie sur une

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

incapacité à conclure sur les bénéfices différentiels par rapport au docetaxel (traitement très peu coûteux), des ratios coût-utilité incrémentaux (RCUI) jugés trop élevés comparativement aux meilleurs soins de soutien et très incertains comparativement au cabazitaxel. De plus, lors de son évaluation, le cabazitaxel n'avait pas été jugé un traitement efficient (INESSS 2015).

- L'ajout d'une indication reconnue à l'olaparib engendrerait des coûts supplémentaires de l'ordre de 4,3 M$ sur le budget de la RAMQ sur trois ans. Toutefois, pour la même période, il est anticipé que des économies de l'ordre de 0,7 M$ s'appliqueraient au budget des établissements de santé. De plus, des coûts additionnels, sur trois ans, de 0,8 M$ sont attendus pour la détection des mutations dans les gènes *BRCA.*

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'olaparib pour le traitement du CPRCm constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement, si le test diagnostic compagnon était introduit dans le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- L'olaparib a fait l'objet d'une entente d'inscription pour deux autres indications reconnues. Tout rabais ou ristourne qui s'appliquerait à ce produit, dans le cadre de l'indication faisant l'objet de cet avis, améliorerait son efficience et réduirait son impact budgétaire.
- De plus, un rabais ou une ristourne confidentielle pour les traitements comparateurs (docetaxel, cabazitaxel et radium-223) augmenterait l'inefficience de l'olaparib et influencerait défavorablement le résultat d'impact budgétaire.
- À partir des analyses soumises, chaque baisse de 1 % du prix de l'olaparib diminue d'environ 1 300 $/QALY gagné le RCUI comparativement aux meilleurs soins de soutien. De plus, en comparaison avec le cabazitaxel, le RCUI diminue d'environ 1 000 et 9 500 $/QALY gagné, en fonction des bornes inférieure et supérieure du scénario de l'INESSS.
- À partir de l'analyse d'impact budgétaire de l'INESSS, chaque baisse de 1 % du prix de l'olaparib diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 42 140 $.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Abida W, Campbell D, Patnaik A, et coll.** Non-BRCA DNA damage repair gene alterations and response to the PARP inhibitor rucaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer: Analysis from the phase II TRITON2 Study. Clin Cancer Res 2020a; 26: 2487-96.
- **Abida W, Cyrta J, Heller G, et coll.** Genomic correlates of clinical outcome in advanced prostate cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 2019;116(23):11428-36.
- **Abida W, Patnaik A, Campbell D, et coll.** Rucaparib in men with metastatic castration-resistant prostate cancer harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration. Clin Oncol 2020b;38(32):3763-72.
- **Armenia J, Wankowicz S, Liu D, et coll.** The long tail of oncogenic drivers in prostate cancer. Nat Genet 2018;50(5): 645-51.
- **Azad AA, Eigl BJ, Murray RN, et coll.** Efficacy of enzalutamide following abiraterone acetate in chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer patients. Eur Urol. 2015; 67(1):23–9.

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

- **Azad AA, Leibowitz-Amit R, et coll.** A retrospective, Canadian multi-center study examining the impact of prior response to abiraterone acetate on efficacy of docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer. Prostate 2014;74(15):1544-50.
- **Castro E, Romero-Laorden N, Del Pozo A, et coll.** PROREPAIR-B: A prospective cohort study of the impact of germline DNA repair mutations on the outcomes of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 2019;37(6):490-503.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer**. Statistiques canadiennes sur le cancer, 2020. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2020.
- **Crona DJ, Whang YE.** Androgen receptor-dependent and -independent mechanisms involved in prostate cancer therapy resistance. Cancers 2017;9(6):67.
- **Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et coll.** ENZAMET trial investigators and the Australian and New Zealand urogenital and prostate cancer trials group. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2019;381(2):121-31.
- **de Bono J, Fizazi K, Saad F, et coll.** 847PD Central, prospective detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in tumour tissue from >4000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) screened for PROfound study. Annals of Oncology 2019;30 (5 Suppl);328-29.
- **de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et coll.** Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2020;382 (22):2091–2102.
- **de Bono JSD, Mehra N, Higano CS, et coll.** TALAPRO-1: Phase II study of talazoparib (TALA) in patients (pts) with DNA damage repair alterations (DDRm) and metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), J Clin Oncol 2021;39 (6 Suppl):93-93.
- **de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, et coll**. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2019;381(26):2506-18.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-47.
- **European Medicines Agency**. Variation assessment report for olaparib (Lynparza). EMEA/H/C/003726/II/0036. 17 septembre 2020. Disponible à : http://www.ema.europa.eu.
- **Heidenreich A, Gillessen S, Heinrich D, et coll.** Radium-223 in asymptomatic patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases treated in an international early access program. BMC Cancer 2019;19(1):12.
- **Huang Y, Jiang X, Liang X, et coll.** Molecular and cellular mechanisms of castration resistant prostate cancer. Oncol Lett 2018;15(5):6063-76.
- **Hussain M, Fizazi K, Saad F, et coll.** Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2018;378(26):2465-74.
- **Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et coll.** Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2020;383(24):2345-57.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux**. Jevtana[MC] – Cancer de la prostate. Québec. Qc: INESSS;2015. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2015/Jevtana_2015_02_CAV.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux**. Xtandi[MC] – Cancer de la prostate. Québec. Qc: INESSS;2014. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2014/Xtandi_2014_02_CAV.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux**. Zytiga[MC] – Cancer de la prostate. Québec. Qc: INESSS;2012. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2012/Zytiga_2012_02_version_web_.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).

- **Lebdai S, Basset V, Branchereau J, et coll**. What do we know about treatment sequencing of abiraterone, enzalutamide, and chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer? World J Urol 2016;34(5):617-24.
- **Lombard AP, Liu L, Cucchiara V, et coll**. Intra versus inter cross-resistance determines treatment sequence between taxane and AR-targeting therapies in advanced prostate cancer. Mol b Cancer Ther 2018; 17: 2197-205.
- **Lotan TL, Kaur HB, Salles DC, et coll.** Homologous recombination deficiency (HRD) score in germline BRCA2- versus ATM-altered prostate cancer. Mod Pathol 2021 Jan 18. doi: 10.1038/s41379-020-00731-4.
- **Mateo J, Cheng HH, Beltran H, et coll.** Clinical outcome of prostate cancer patients with germline DNA repair mutations: Retrospective analysis from an international study. Eur Urol. 2018 ;73(5):687-693.
- **Mateo J, Porta N, Bianchini D, et coll.** Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): A multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 2020; 21:162–74.
- **Marshall CH, Sokolova AO, McNatty AL, et coll.** Differential response to olaparib treatment among men with metastatic castration-resistant prostate cancer harboring BRCA1 or BRCA2 versus ATM mutations. Eur Urol 2019;76(4):452-8.
- **Mezynski J, Pezaro C, Bianchini D, et coll.** Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: Clinical evidence for cross-resistance? Ann Oncol. 2012;23(11):2943-7.
- **Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).** Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale, édition 2020-2021 (annexe B). Québec : ministère de la Santé et des Services sociaux; 2020.
- **Nombela P, Lozano R, Aytes A, et coll.** BRCA2 and other DDR genes in prostate cancer. Cancers (Basel) 2019;11:352.
- **Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, coll.** Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized phase III trial-FIRSTANA. J Clin Oncol 2017;35(28):3189-97.
- **Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et coll.** Inherited DNA repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2016;375(5):443-53.
- **Saad F, Aprikian A, Finelli A et coll.** 2021 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline: Management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). Can Urol Assoc J 2021;15(2):E81-9.
- **Sandblom G, Carlsson P, Sennfält K, et coll.** A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. Br J Cancer 2004;90(6):1163-8.
- **Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et coll.** Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: Updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. J Clin Oncol 2016; 34:1402-18.
- **Schweizer MT, Zhou XC, Wang H, et coll.** The influence of prior abiraterone treatment on the clinical activity of docetaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. Eur Urol. 2014 ;66(4):646-52.
- **Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et coll.** Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin 2021;71(1):7-33.
- **Sim WC, Lee CY, Richards R, et coll.** Validation of a next generation sequencing assay for BRCA1, BRCA2, CHEK2 and PALB2 genetic testing. Exp Mol Pathol. 2020;116:104483.
- **Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et coll.** Apalutamide and overall survival in prostate cancer. Eur Urol 2021;79(1):150-58.
- **Smith MR, Sandhu SK, Kelly WK, et coll.** Phase II study of niraparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and biallelic DNA-repair gene defects (DRD): Preliminary results of GALAHAD. J Clin Oncol 2019a;37(7 Suppl):202.
- **Smith MR, Sandhu SK, Kelly WK, et coll.** Pre-specified interim analysis of GALAHAD: A phase 2 study of niraparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and biallelic DNA-repair gene defects (DRD). Ann Oncol 2019b; 30 (suppl_5):v851-v934.
- **Sullivan PW, Mulani PM, Fishman M, et coll.** Quality of life findings from a multicenter, multinational, observational study of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. Qual Life Res 2007;16(4):571-5.

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

- **Swami U, Sinnott JA, Haaland B, et coll.** Overall survival (OS) with docetaxel (D) vs novel hormonal therapy (NHT) with abiraterone (A) or enzalutamide (E) after a prior NHT in patients (Pts) with metastatic prostate cancer (mPC): Results from a real-world dataset. Journal of Clinical Oncology 2020; 38(15):5537.
- **Vidula N, Rich TA, Sartor O, Yen J, Hardin A, et coll.** Routine Plasma-Based Genotyping to Comprehensively Detect Germline, Somatic, and Reversion BRCA Mutations among Patients with Advanced Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2020; 26(11):2546-2555.
- **Yamada Y, Matsubara N, Tabata KI, et coll.** Abiraterone acetate after progression with enzalutamide in chemotherapy-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A multi-center retrospective analysis. BMC Res Notes. 2016; 9(1):471.
- **Zhang T, Dhawan MS, Healy P, et coll.** Exploring the clinical benefit of docetaxel or enzalutamide After Disease progression during abiraterone acetate and prednisone treatment in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. Clin Genitourin Cancer. 2015; 13(4):392–9.

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

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

NOROMBY[MC] ET NOROMBY[MC] HP

Troubles thromboemboliques

Avis transmis au ministre en avril 2021

Marque de commerce : Noromby
Dénomination commune : Énoxaparine
Fabricant : Juno
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue)
Teneurs : 100 mg/ml (0,3; 0,4; 0,6; 0,8 et 1 ml)

Marque de commerce : Noromby HP
Dénomination commune : Énoxaparine
Fabricant : Juno
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue)
Teneurs : 150 mg/ml (0,8 et 1 ml)

Inscription – Avec condition

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 Noromby[MC] et Noromby[MC] HP sur les listes des médicaments pour la prévention et le traitement des troubles thromboemboliques, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Noromby[MC] et Noromby[MC] HP sont des médicaments biosimilaires de l'énoxaparine dont les produits de référence sont Lovenox[MC] et Lovenox[MC] HP, respectivement. L'énoxaparine est une héparine de bas poids moléculaire utilisée comme agent antithrombotique. Elle est indiquée pour la thromboprophylaxie chirurgicale, la prévention de la thrombose veineuse profonde et le traitement de celle-ci en présence ou non d'une embolie pulmonaire, le traitement de certaines cardiopathies ischémiques ainsi que pour la prévention de la formation de thrombus au cours de l'hémodialyse. Lovenox[MC] et Lovenox[MC] HP sont actuellement inscrits sur les listes des médicaments. Il s'agit de la première évaluation de Noromby[MC] et Noromby[MC] HP par l'INESSS. Cette évaluation a été réalisée en concomitance avec celle d'Inclunox[MC] et d'Inclunox[MC] HP qui sont également des biosimilaires de l'énoxaparine. Il est à noter que Redesca[MC] et Redesca[MC] HP sont d'autres biosimilaires de l'énoxaparine ayant été évalués antérieurement (INESSS 2020) et pour lesquels le ministre a sursis à la décision.

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

En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 14 octobre 2020. Il vient confirmer que Norombi[MC] et Lovenox[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. La valeur thérapeutique de Noromby[MC] et de Noromby[MC] HP est donc reconnue.

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

Le prix de vente garanti des seringues de Noromby[MC] contenant 100 mg/ml d'énoxaparine ainsi que celui des seringues préremplies de Noromby[MC] HP contenant 150 mg/ml d'énoxaparine sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Prix unitaires des différentes formulations d'énoxaparine (INESSS)

	Noromby[MC] et Noromby[MC] HP	**Lovenox[MC] et Lovenox[MC] HP**	
	RAMQ et établissements de santé[a]	RAMQ[a]	Établissements de santé[b]
Sol. Inj. S.C. (100 mg/ml)			
30 mg	[redacted] $	6,29 $	[redacted] $
40 mg	[redacted] $	8,33 $	[redacted] $
60 mg	[redacted] $	12,50 $	[redacted] $
80 mg	[redacted] $	16,66 $	[redacted] $
100 mg	[redacted] $	20,83 $	[redacted] $
300 mg	s. o.	62,51 $	[redacted] $
Sol. Inj. S.C. (150 mg/ml)			
120 mg	[redacted] $	24,99 $	[redacted] $
150 mg	[redacted] $	31,24 $	[redacted] $

s. o. Sans objet; Sol. Inj. S.C. : Solution injectable sous-cutanée.

a Prix soumis par le fabricant ou prix de vente garantis en vigueur sur la *Liste des médicaments* (2 février 2021). Il exclut celui des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste.

b Prix négociés par le Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour des établissements de santé de la région de Montréal (2 février 2021).

Lorsque la comparaison est réalisée sur la base des prix de la *Liste des médicaments* de la RAMQ, le prix des différents formats de Noromby[MC] et de Noromby[MC] HP est environ [redacted] % [redacted] que celui des produits de référence Lovenox[MC] et Lovenox[MC] HP. Comparativement aux prix pour certains établissements de santé, ils sont [redacted] de [redacted] %.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Celle-ci a pour objectif d'évaluer l'efficience de Noromby[MC] et de Noromby[MC] HP comparativement à Lovenox[MC] et à Lovenox[MC] HP, sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Le coût d'acquisition en médicament des différentes formulations d'énoxaparine, basé sur les prix en vigueur sur la *Liste des médicaments* de la RAMQ, celui des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste sont considérés. Il apparaît que le coût de traitement annuel, lequel se base sur

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

une durée moyenne spécifique pour chacune des neuf indications reconnues pour le paiement, est [redacted] élevé avec Noromby[MC] et Noromby[MC] HP.

De son côté, l'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, puisque rien ne porte à croire que les différentes formulations ont une efficacité ou une innocuité différentielle. Cependant, il constate une utilisation plus importante de l'énoxaparine en établissements de santé par le biais des données de vente de produits pharmaceutiques du Canadian Drugstore & Hospital (CDH) d'IQVIA[MC]. C'est pourquoi la présente analyse est réalisée selon deux perspectives. Selon celle de la RAMQ, il apparaît que toutes les seringues de Noromby[MC] et de Noromby[MC] HP sont moins coûteuses que celles respectives du produit de référence. Cependant, selon la perspective des établissements de santé, la conclusion est à l'inverse, à savoir que la nouvelle formulation serait plus coûteuse que le prix négocié par le Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour des établissements de santé de la région de Montréal.

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

L'INESSS a effectué une recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité chez des patients pour qui Noromby[MC] et Noromby[MC] HP remplaceraient le produit de référence (*switch*). Aucune publication n'a été répertoriée.

Noromby[MC] et Noromby[MC] HP sont disponibles en seringues préremplies aux mêmes teneurs que les seringues de Lovenox[MC] et Lovenox[MC] HP. Cependant, Lovenox[MC] est également disponible en fiole à la teneur de 100 mg / ml (3 ml), ce qui n'est pas le cas pour Noromby[MC]. La fiole a l'avantage de permettre une flexibilité posologique lorsque celle-ci est requise. En effet, les cliniciens consultés mentionnent que la fiole est particulièrement utile lorsque la dose à administrer doit être ajustée selon le poids et ne correspond pas aux doses contenues dans les seringues préremplies.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de Noromby[MC] et Noromby[MC] HP pour les mêmes indications reconnues que celles de Lovenox[MC] et Lovenox[MC] HP. Elle repose notamment sur des données provenant d'IQVIA[MC] (Pharmastat et données de vente de produits pharmaceutiques du Canadian Drugstore & Hospital). Les principales hypothèses du fabricant et de l'INESSS sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de seringues remboursées par la RAMQ de Lovenox[MC] et Lovenox[MC] HP (sur 3 ans)[a]	30 mg : [redacted], [redacted] et [redacted] 40 mg : [redacted], [redacted] et [redacted] 60 mg : [redacted], [redacted] et [redacted] 80 mg : [redacted], [redacted] et [redacted] 100 mg : [redacted], [redacted] et [redacted] 120 mg : [redacted], [redacted] et [redacted] 150 mg : [redacted], [redacted] et [redacted]	30 mg : 19 434, 18 079 et 16 867 40 mg : 55 309, 55 626 et 55 910 60 mg : 9 037, 8 493 et 8 006 80 mg : 15 729, 15 390 et 15 051 100 mg : 18 123, 16 304 et 14 485 120 mg : 15 096, 14 760 et 14 459 150 mg : 5 227, 4 584 et 3 941
Nombre de seringues utilisées par les établissements de santé de Lovenox[MC] et Lovenox[MC] HP (sur 3 ans)[b]	30 mg : [redacted], [redacted] et [redacted] 40 mg : [redacted], [redacted] et [redacted] 60 mg : [redacted], [redacted] et [redacted] 80 mg : [redacted], [redacted] et [redacted] 100 mg : [redacted], [redacted] et [redacted] 120 mg : [redacted], [redacted] et [redacted] 150 mg : [redacted], [redacted] et [redacted]	30 mg : 277 813, 279 562 et 281 311 40 mg : 869 925, 949 565 et 1 029 205 60 mg : 33 259, 35 688 et 38 118 80 mg : 42 796, 46 579 et 50 362 100 mg : 31 461, 32 321 et 33 066 120 mg : 10 298, 10 649 et 11 000 150 mg : 5 629, 5 655 et 5 678
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de Noromby[MC] et Noromby[MC] HP (sur 3 ans)	[redacted] %	100 %
Provenance des parts de marché	Lovenox[MC] et Lovenox[MC] HP	Lovenox[MC] et Lovenox[MC] HP

COÛT UNITAIRE DES TRAITEMENTS						
Prix d'une seringue préremplie	Noromby[MC]	Lovenox[MC] (RAMQ)	Lovenox[MC] (Établ.)	Noromby[MC]	Lovenox[MC] (RAMQ)	Lovenox[MC] (Établ.)
30 mg	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	6,29 $	[redacted] $
40 mg	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	8,33 $	[redacted] $
60 mg	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	12,50 $	[redacted] $
80 mg	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	16,66 $	[redacted] $
100 mg	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	20,83 $	[redacted] $
120 mg	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	24,99 $	[redacted] $
150 mg	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	31,24 $	[redacted] $

Établ. : Établissements de santé.

a L'estimation effectuée par l'INESSS l'est à partir des données de facturation de la RAMQ du 1er décembre 2013 au 30 novembre 2020, spécifique aux patients commençant un traitement à l'énoxaparine (nouveaux patients).

b Le nombre de seringues préremplies estimées par l'INESSS l'est à partir des données récentes de vente de produits pharmaceutiques du Canadian Drugstore & Hospital d'IQVIA[MC].

Selon le fabricant, au cours des trois premières années suivant l'inscription de Noromby[MC] et Noroby[MC] HP pour le traitement des troubles thromboemboliques, des économies de l'ordre de [redacted] $ sont attendues sur le budget de la RAMQ et de [redacted] $ sur le budget des établissements de santé.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a apporté des modifications à quelques hypothèses. L'INESSS présume que, de manière semblable aux autres évaluations de biosimilaires, il y aurait désinscription des seringues de Lovenox[MC] et Lovenox[MC] HP; seules les personnes ayant déjà commencé ce traitement pourraient les recevoir. Ainsi, seuls les nouveaux

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 sont considérés. L'INESSS a pour sa part extrapolé le nombre de seringues préremplies de chacune des teneurs à partir des données de facturation de la RAMQ. Dans l'ensemble, ces modifications diminuent les économies pour la portion publique du régime général d'assurance médicaments.

En ce qui concerne l'utilisation de l'énoxaparine en établissements de santé, l'impact budgétaire a été réalisé sur la base de l'utilisation antérieure de l'énoxaparine provenant de la base de données Canadian Drugstore & Hospital (CDH) d'IQVIA[MC]. En raison de la nature principalement aiguë du traitement des troubles thromboemboliques, il est supposé, aux fins de la présente analyse, que 100 % des utilisateurs des seringues de Lovenox[MC] et Lovenox[MC] HP recevraient les biosimilaires. L'effet d'une utilisation moindre a toutefois été testé en analyse de sensibilité. Pour ce qui est du coût de traitement de l'énoxaparine, l'INESSS retient le prix négocié par le Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour des établissements de santé de la région de Montréal. Cette modification augmente les coûts sur le budget des établissements.

Impacts budgétaires de l'inscription de Noromby[MC] et de Noromby[MC] HP sur les listes des médicaments pour le traitement des troubles thromboemboliques (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre d'unités[a]	1 271 180	1 360 018	1 448 739	4 079 937
RAMQ[b]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre d'unités[a]	137 955	133 236	128 719	399 910
IMPACT NET				
Établissements	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[c]			[redacted] $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[d]			[redacted] $
RAMQ[e]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles[c]			[redacted] $
	Sur 3 ans, économies les plus élevées[d]			[redacted] $

a Nombre de seringues préremplies.
b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une diminution de 25 % du nombre d'unités.
d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 25 % du nombre d'unités.
e Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, si les seringues de Lovenox[MC] et Lovenox[MC] HP devaient être remplacées par Noromby[MC] et Noromby[MC] HP, des économies de [redacted] $ pourraient être générées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant leur inscription sur la *Liste des médicaments*, tandis que des coûts supplémentaires de près de [redacted] $ seraient engendrés sur le budget des établissements de santé après leur inscription sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Ainsi, des [redacted] $ sont attendus pour le système de santé.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Noromby[MC] et Noromby[MC] HP sont respectivement semblables à Lovenox[MC] et Lovenox[MC] HP sur le plan de la qualité et qu'il n'existe

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

aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.

- Bien que Noromby[MC] et Noromby[MC] HP soient jugés efficients dans le contexte de remboursement de la RAMQ, ils ne le sont pas dans le contexte d'une utilisation en établissements de santé. En raison d'un usage près de 10 fois plus important en établissements, il est globalement considéré que les seringues de la nouvelle formulation d'énoxaparine ne sont pas efficientes.
- Des économies de [redacted] $ pourraient être générées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription, tandis que des coûts supplémentaires de [redacted] $ seraient engendrés sur le budget des établissements de santé.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Les analyses économiques réalisées selon la perspective des établissements de santé sont basées sur les prix négociés de Lovenox[MC] et Lovenox[MC] HP d'un seul regroupement d'achats des établissements de santé, spécifique à la région de Montréal. Considérant les prix négociés des contrats de celui-ci, si le produit de référence n'est plus disponible sur la *Liste des médicaments – Établissements*, des coûts supplémentaires [redacted] seraient engendrés sur le budget des établissements de santé.
- À partir des présentes analyses, chaque baisse de prix de 1 % du prix de vente garanti de chacune des seringues préremplies de la nouvelle formulation d'énoxaparine a pour effet de diminuer de [redacted] $ l'impact budgétaire net total sur le système de santé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Redesca[MC] et Redesca[MC] HP**–Troubles thromboemboliques. Québec, QC, INESSS : Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Janvier_2021/Redesca_2020_12.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).

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires de l'énoxaparine évalués par l'INESSS

Marque de commerce	**Lovenox/Lovenox[MC] HP**		**Redesca/Redesca[MC] HP**	**Noromby/Noromby[MC] HP**	**Inclunox/Inclunox[MC] HP**
Fabricant	SanofiAven[MC]		Valeo[MC]	Juno[MC]	Sandoz[MC]
Formats disponibles					
Teneur de 100 mg/ml	**Lovenox[MC]**		**Redesca[MC]**	**Noromby[MC]**	**Inclunox[MC]**
Seringue de 0,3 ml	✓		✓	✓	✓
Seringue de 0,4 ml	✓		✓	✓	✓
Seringue de 0,6 ml	✓		✓	✓	✓
Seringue de 0,8 ml	✓		✓	✓	✓
Seringue de 1 ml	✓		✓	✓	✓
Fiole de 3 ml[b]	✓ (stabilité de 28 jours une fois entamée)		✓ (stabilité de 28 jours une fois entamée)		
Teneur de 150 mg/ml	**Lovenox[MC] HP**		**Redesca[MC] HP**	**Noromby[MC] HP**	**Inclunox[MC] HP**
Seringue de 0,8 ml	✓		✓	✓	✓
Seringue de 1 ml	✓		✓	✓	✓
Prix unitaires[a]					
Teneur de 100 mg/ml	**Lovenox[MC]**		**Redesca[MC]**	**Noromby[MC]**	**Inclunox[MC]**
	RAMQ	**Établ.**			
Seringue de 0,3 ml	6,29 $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Seringue de 0,4 ml	8,33 $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Seringue de 0,6 ml	12,50 $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Seringue de 0,8 ml	16,66 $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Seringue de 1 ml	20,83 $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Fiole de 3 ml[b]	62,51 $	[redacted] $	[redacted] $	s. o.	s. o.
Teneur de 150 mg/ml	**Lovenox[MC] HP**		**Redesca[MC] HP**	**Noromby[MC] HP**	**Inclunox[MC] HP**
Seringue de 0,8 ml	24,99 $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Seringue de 1 ml	31,24 $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $

s. o. : Sans objet.

a Prix soumis par les fabricants, prix de vente garantis en vigueur sur la *Liste des médicaments* (2 février 2021) ou prix négociés par le Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour des établissements de santé de la région de Montréal (2 février 2021). Il exclut celui des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste.

b La fiole a l'avantage de permettre une flexibilité posologique lorsque la dose doit être ajustée selon le poids. L'utilisation des biosimilaires disponibles en seringues seulement serait ainsi limité dans ce contexte.

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

RIABNI[MC]

Lymphome non hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique et polyarthrite rhumatoïde

Avis transmis au ministre en avril2021

Marque de commerce : Riabni
Dénomination commune : Rituximab
Fabricant : Amgen
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneurs : 10 mg/ml (10 ml et 50 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Riabni[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PAR) et sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome non hodgkinien (LNH) et de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue sur les listes des médicaments

- pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave, en association avec le méthotrexate, ou encore avec le léflunomide en cas d'intolérance ou de contre-indication au méthotrexate.

  Lors de la demande initiale :
  - la personne doit avoir, avant le début du traitement, 8 articulations ou plus avec synovite active et l'un des 5 éléments suivants :
    - un facteur rhumatoïde positif;
    - des érosions au plan radiologique;
    - un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
    - 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 d'une durée suffisante avec un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNFα) inscrit sur les listes de médicaments comme traitement biologique de première intention de la polyarthrite rhumatoïde, ou encore avec un agent biologique possédant un mécanisme d'action différent, inscrit aux mêmes fins, et ce, en cas d'intolérance ou de contre-indication sérieuses aux anti-TNFα.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'autorisation initiale est donnée pour une période maximale de 6 mois.

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer une réponse au traitement constatée au cours des premiers 6 mois suivant la dernière perfusion. La réponse au traitement est définie par :

- une diminution de 20 % ou plus du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
  - 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 0,20 du score au HAQ;
  - un retour au travail.

L'administration du traitement suivant est alors possible si la maladie n'est toujours pas en rémission ou si, à la suite de l'atteinte d'une rémission, la maladie se réactive.

Les demandes de poursuite du traitement sont autorisées pour une période minimale de 12 mois et pour un maximum de 2 traitements.

Un traitement est composé de 2 perfusions de 1 000 mg chacune.

Indications reconnues sur la *Liste des médicaments – Établissements*

♦ en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'un lymphome exprimant le CD20.

Un maximum de 8 cycles est autorisé.

Il est à noter que le rituximab n'est pas autorisé pour le traitement d'un lymphome indolent qui a progressé pendant un traitement incluant un anticorps dirigé contre le CD20, ou qui a progressé dans les 6 mois suivant la fin de ce traitement.

♦ en monothérapie pour le traitement d'entretien des personnes atteintes d'un lymphome indolent ayant répondu au traitement avec le rituximab administré en monothérapie ou en association avec les protocoles de chimiothérapie CHOP ou CVP.

♦ en association avec la fludarabine et la cyclophosphamide, pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) de stade B ou C de Binet.

Les autorisations pour le rituximab sont données pour un maximum de 6 cycles de traitement. Le rituximab s'administre le premier jour de chaque cycle à la dose de 375 mg/m^2 pour le premier cycle et de 500 mg/m^2 pour les cycles suivants.

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

- en association avec la fludarabine et la cyclophosphamide, pour le traitement de deuxième intention de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) de stade B ou C de Binet chez les personnes n'ayant jamais fait l'essai d'une chimiothérapie à base de rituximab pour cette maladie.

  Les autorisations pour le rituximab sont données pour un maximum de 6 cycles de traitement. Le rituximab s'administre le premier jour de chaque cycle à la dose de 375 mg/m^2 pour le premier cycle et de 500 mg/m^2 pour les cycles suivants.

- pour le traitement des personnes atteintes d'une leucémie lymphoïde chronique, selon l'indication reconnue pour l'idélalisib.

- pour le traitement des personnes atteintes d'une leucémie lymphoïde chronique, selon l'indication reconnue pour le vénétoclax.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Riabni^{MC} est un médicament biosimilaire du rituximab, dont le produit de référence est Rituxan^{MC}. Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre l'antigène CD20 présent à la surface des lymphocytes B. Cet antigène est notamment surexprimé à la surface de ces lymphocytes chez les patients aux prises avec un LNH à cellules B. De plus, ces lymphocytes joueraient un rôle déterminant dans la pathogénèse de la PAR. Rituxan^{MC} est disponible sous deux formes, de teneurs différentes et non substituables, dont l'une est conçue pour une administration par perfusion intraveineuse (I.V.) et l'autre, par injection sous-cutanée (Rituxan^{MC} SC). Trois biosimilaires du rituximab pour perfusion intraveineuse, soit Truxima^{MC}, Ruxience^{MC} et Riximyo^{MC}, sont actuellement inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement de la PAR, et sur la *Liste des Médicaments – Établissements* pour le traitement du LNH et de la LLC, à certaines conditions. Ainsi, Riabni^{MC} est le quatrième biosimilaire du rituximab évalué par l'INESSS pour ces indications. Il s'agit de la première demande d'évaluation pour Riabni^{MC}, celle-ci ayant commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada et 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

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 11 mars 2021. Il vient confirmer que Riabni^{MC} et Rituxan^{MC} sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. La valeur thérapeutique de Riabni^{MC} est donc reconnue.

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

Le prix de vente garanti d'une fiole de Riabni^{MC} contenant 100 ou 500 mg de rituximab est respectivement de [redacted] $ et [redacted] $. Il est [redacted] à celui de Ruxience^{MC} ([redacted] $ et [redacted] $) et de Riximyo^{MC} ([redacted] $ et [redacted] $) pour le

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

traitement du LNH et de la LLC. Son coût est [redacted] à celui de Ruxience[MC], de Riximyo[MC]et de Truxima[MC] (297 $ et 1 485 $) pour le traitement de la PAR.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour but de comparer Riabni[MC] à Rituxan[MC], Ruxience[MC] et Riximyo[MC] compte tenu d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Selon les indications, il estime que des [redacted] annuelles par patient de [redacted] $ à [redacted] $ sont attendues avec Riabni[MC].

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, puisque rien ne porte à croire que les différentes formulations du rituximab puissent avoir une efficacité ou une innocuité différentielles. Une modification a toutefois été apportée concernant les comparateurs afin d'inclure Truxima[MC], puisque ce dernier est également inscrit sur les listes, et d'exclure Rituxan[MC] puisque ce dernier n'est plus inscrit. Ainsi, pour le traitement du LNH et de la LLC, le prix d'une fiole de Riabni[MC] de 500 mg ([redacted] $) est [redacted] à celui de Ruxience[MC] ([redacted] $) et de Riximyo[MC] ([redacted] $) selon les coûts provenant des données de ventes de produits pharmaceutiques du *Canadian Drugstore & Hospital* (CDH) d'IQVIA[MC]. Pour le traitement de la PAR, son prix est [redacted] à ceux des autres biosimilaires inscrits sur la *Liste des médicaments*.

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

Suivi des patients

Le rituximab doit être administré par perfusion I.V. et nécessite une surveillance étroite en raison de la possibilité que surviennent des effets indésirables graves lors de son administration. Les patients atteints d'un LNH ou d'une LLC reçoivent le rituximab en établissements de santé en vertu de la circulaire ministérielle 2000-028. Quant aux patients atteints de PAR, ils sont surtout traités en contexte ambulatoire et reçoivent leur perfusion de rituximab par le biais de cliniques privées financées par le fabricant du médicament.

Comme pour les autres biosimilaires de rituximab inscrits, ce modèle de soins destiné aux patients traités en contexte ambulatoire sera également offert par le fabricant de Riabni[MC] : le programme de soutien aux patients Entrust[MC] d'Amgen leur donnera accès à un réseau de cliniques où le médicament sera administré par des professionnels de la santé qualifiés. Ce réseau regroupe des cliniques situées dans plusieurs régions du Québec. Ainsi, aucune hausse du nombre de demandes de perfusion dans le réseau public n'est attendue.

Données de transfert

L'INESSS a effectué une recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité chez des patients pour qui Riabni[MC] remplace le produit de référence (*switch*).

Une publication d'intérêt a été répertoriée, soit celle de Burmester (2020). Il s'agit d'un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, effectué sur des patients atteints de la PAR. Cette étude, divisée en deux périodes de 24 semaines chacune, a notamment pour objectifs d'obtenir une confirmation clinique de l'efficacité, de l'innocuité et de l'immunogénicité comparatives entre le produit de référence et Riabni[MC]. Les sujets ont été répartis en trois groupes pour recevoir, pendant la première période, soit Riabni[MC], Rituxan[MC] ou MabThera[MC]. Dans la deuxième partie de cette étude, les sujets répartis

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

aléatoirement dans le groupe sous Rituxan[MC] ont été transférés à Riabni[MC]. Les résultats obtenus à la semaine 48 indiquent que la réponse clinique s'est maintenue chez ces derniers. En ce qui concerne l'innocuité, un nombre plus élevé de réactions hématologiques et d'effets indésirables ayant conduit à des abandons de traitement a été observé. La survenue d'anticorps anti-médicament ou neutralisants a été également plus fréquente chez ces patients qui ont changé pour le biosimilaire. Toutefois, les différences ont été jugées minimes par les auteurs. De surcroît, l'agence réglementaire américaine, la Food and Drug Administration (FDA), considère qu'il n'y a pas de différences significatives aux chapitres de l'efficacité, de l'innocuité et de l'immunogénicité entre les patients transférés ou non dans cette étude (FDA 2020). Ainsi, l'INESSS estime que les résultats obtenus sont rassurants et montrent que l'utilisation de Riabni[MC], en remplacement du produit de référence, est une stratégie efficace et sécuritaire.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de Riabni[MC] pour le traitement du LNH, de la LLC et de la PAR. Elle repose notamment sur des données de facturations tirées de la banque de données CDH d'IQVIA[MC] ainsi que des postulats découlant de l'avis d'experts. Le tableau ci-dessous fait état des 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	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel de fioles de 500 mg de rituximab en établissement de santé utilisées pour le traitement de la LLC et du LNH (sur 3 ans)[a]	[redacted], [redacted] et [redacted]	21 994, 21 463 et 20 946
Nombre annuel de fioles de 500 mg de rituximab remboursées en pharmacie communautaire pour le traitement de la PAR (sur 3 ans)[b]	[redacted], [redacted] et [redacted]	285, 459 et 528
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de Riabni[MC] (sur 3 ans) Établissement de santé Pharmacie communautaire	 [redacted], [redacted] et [redacted] % [redacted], [redacted] et [redacted] %	 10,20 et 33 % 25, 25 et 25 %
Provenance des parts de marché[c]	Rituxan[MC], Ruxience[MC] et Riximyo[MC]	Ruxience[MC], Riximyo[MC] et Truxima[MC]
COÛT DES TRAITEMENTS		
Prix d'une fiole de 500 mg de Riabni[MC]	[redacted] $	[redacted] $
Prix d'une fiole de 500 mg des comparateurs en établissement de santé Rituxan[MC] Ruxience[MC] Riximyo[MC] Truxima[MC]	 [redacted] $ [redacted] $ [redacted] $ s. o.	 s. o. [redacted] $[d] [redacted] $[d] s. o.
Prix d'une fiole de 500 mg des comparateurs en pharmacie communautaire Ruxience[MC] Riximyo[MC] Truxima[MC]	 [redacted] $ [redacted] $ [redacted]	 1 485 $[e] 1 485 $[e] 1 485 $[e]

PAR : Polyarthrite rhumatoïde; LLC : Leucémie lymphoïde chronique; LNH : Lymphome non hodgkinien; s. o. : Sans objet.

a Le nombre de fioles est estimé à partir d'une projection des données de ventes de produits pharmaceutiques du *Canadian Drugstore & Hospital* (CDH) d'IQVIA, de 2015 à 2020.

b Le nombre de fioles est estimé à partir d'une projection des données de facturation de la RAMQ s'échelonnant de 2016 à 2020.

c Les parts de marché sont appliquées de façon proportionnelle aux comparateurs.

d Prix de vente tirés de la base de données CDH d'IQVIA[MC].

e Prix de vente tirés de la *Liste des médicaments* du 3 mars 2021.

Selon le fabricant, au cours des trois premières années suivant l'inscription de Riabni[MC] pour le traitement du LNH, de la LLC et de la PAR, des économies de l'ordre de [redacted] $ sont attendues sur le budget de la RAMQ et des établissements de santé.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, l'Institut a apporté des modifications sur un ensemble de valeurs. Celles ayant le plus d'effet sur les résultats sont présentées ci-dessous :

- Comparateurs : Le fabricant considère que Rituxan[MC] est un comparateur pertinent pour le LNH et la LLC. Toutefois, ce dernier n'est plus inscrit et n'a pas été retenu aux fins de la présente analyse. De plus, une modification a également été apportée afin d'y inclure Truxima[MC], puisque ce dernier

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

est maintenant inscrit sur les listes. Cette modification a pour effet de diminuer les économies générées.

- Prix d'une fiole de 500 mg : Le fabricant estime le prix d'une fiole selon la *Liste des médicaments* de la RAMQ. Or, le prix d'une fiole de 500 mg de Riximyo[MC] et de Ruxience[MC] lorsque ces derniers sont utilisés en établissement de santé, a plutôt été tiré des données d'IQVIA[MC]. Cette modification a pour effet de [redacted] les économies générées.
- Parts de marché : Le fabricant estime une répartition équitable des parts de marché avec les autres biosimilaires. Sachant que le marché du rituximab en établissement de santé est actuellement occupé par Riximyo[MC] et Ruxience[MC], il est supposé que Riabni[MC] aurait une pénétration de marché graduelle. Cette modification a pour effet de diminuer les économies générées.

Impacts budgétaires de l'inscription de Riabni[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome non hodgkinien et de la leucémie lymphoïde chronique ainsi que sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements[a]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre de fioles[b]	2 199	4 292	6 912	13 403
RAMQ[c]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre de fioles[b]	72	115	132	319
IMPACT NET				
Établissements	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
RAMQ[d]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Total	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles[e]			[redacted] $
	Sur 3 ans, économies les plus élevées[f]			[redacted] $

a Les estimations tiennent compte du remboursement de Riabni[MC] pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et du lymphome non hodgkinien.
b Correspond au nombre de fioles équivalent à 500 mg de rituximab.
c Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Elles tiennent compte du remboursement de Riabni[MC] pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.
d Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une diminution des parts de marché afin de s'établir à 5, 15 et 25 % sur 3 ans en établissement de santé et à 15, 20 et 25 % sur 3 ans en pharmacie communautaire.
f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation des parts de marché afin de s'établir à 15, 30 et 50 % sur 3 ans en établissement de santé et à 33, 33 et 33 % sur 3 ans en pharmacie communautaire.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, si 13 722 fioles de 500 mg de Ruxience[MC], de Riximyo[MC] et de Truxima[MC] devaient être remplacées par Riabni[MC], des économies de l'ordre de [redacted] $ seraient générées au sein du budget du système de santé au cours des 3 premières années suivant son inscription.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

L'INESSS recommande l'inscription de Riabni[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la PAR, et sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du LNH et de la LLC, sous condition. Celle-ci figure au début de cet avis.

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

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

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Riabni[MC]et Rituxan[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- La nouvelle formulation de rituximab est jugée [redacted] pour la LNH, la LLC et la PAR.
- Des économies totales d'environ [redacted] $ pourraient être générées sur le budget du système de santé au cours des trois premières années suivant son inscription.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis de Ruxience[MC], de Riximyo[MC] et de Truxima[MC] ainsi que ceux provenant des données du *Canadian Drugstore & Hospital* d'IQVIA[MC] et ne tiennent pas compte d'ententes d'inscription confidentielles. Un rabais ou une ristourne sur ces derniers pourrait rendreRiabni[MC] non efficient et pourrait générer des coûts additionnels sur le budget de la RAMQ.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Burmester G, Drescher E, Hrycaj P, et coll.** Efficacy and safety results from a randomized double-blind study comparing proposed biosimilar ABP 798 with rituximab reference product in subjects with moderate-to-severe rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2020;39(11):3341-52.
- **Food and Drug Administration.** Biosimilar multi-disciplinary evaluation and review (BLA 761140); 2020. Disponible à : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/761140Orig1s000MultidisciplineR.pdf [page consultée le 10 mars 2021].
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Riximyo[MC] – Lymphome non hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique et polyarthrite rhumatoïde. Québec. QC : INESSS; 2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2020/Riximyo_2020_08.pdf [page consultée le 12 février 2021].
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Ruxience[MC] – Lymphome non hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique et polyarthrite rhumatoïde. Québec. QC : INESSS; 2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2020/Ruxience_2020_06.pdf [page consultée le 12 février 2021].
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Truxima[MC] – Lymphome non hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique et polyarthrite rhumatoïde. Québec. QC : INESSS; 2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2019/Truxima_2019_10.pdf [page consultée le 12 février 2021].
- **Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).** Responsabilités des établissements en regard de la chimiothérapie contre le cancer, Circulaire 2000-028, 2000, 4 p.

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

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

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires de rituximab évalués par l'INESSS (mars 2021)

Marque de commerce	**Riabni**MC	**Riximyo**MC	**Ruxience**MC	**Truxima**MC
Fabricant	Amgen	Sandoz	Pfizer	Teva Innov
Formats disponibles – Teneur 10 mg/ml				
100 mg	✓	✓	✓	✓
500 mg	✓	✓	✓	✓
Formulation				
Ingrédients non médicinaux d'intérêt	Avec acide hydrochlorique	aucun	EDTA disodique dihydraté	aucun
Stabilité physico-chimique de la solution pour perfusion préparée de manière aseptique[a]				
Dans une solution de NaCl 0,9 %	F : 30 jours plus 24 heures additionnel TA	F : 30 jours plus 24 heures additionnel TA	F : 35 jours plus 48 heures additionnel TA	F : 24 heures plus 12 heures additionnel TA
Dans une solution de D5 %	F : 24 heures plus 24 heures additionnel TA	F : 24 heures plus 12 heures additionnel TA	F : 24 heures plus 24 heures additionnel TA	F : 24 heures plus 12 heures additionnel TA
Indications évaluées et inscrites				
Liste des médicaments	PAR	PAR	PAR	PAR
Liste des médicaments – Établissements	LNH LLC PAR	LNH LLC PAR	LNH LLC PAR	LNH LLC PAR
Prix unitaire en pharmacie communautaire[b]				
100 mg	[redacted] $	297 $	297 $	297 $
500 mg	[redacted] $	1 485 $	1 485 $	1 485 $
Prix unitaire en établissement de santé[c]				
100 mg	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	s. o.
500 mg	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	s. o.

D5 % : Dextrose à 5 %; F : Conservation entre 2 °et 8°°C; LLC : Leucémie lymphoïde chronique; LNH : Lymphome non hodgkinien; NaCl 0,9 %: Chlorure de sodium à 0,9 %; PAR : Polyarthrite rhumatoïde; s. o. : Sans objet; TA : Conservation à température ambiante.

a Données de stabilité tirées des monographie de produit.

b Prix de vente garantis, tirés de la *Liste des médicaments* du 3 mars 2021 ou prix soumis par le fabricant.

c Prix de vente, tirés de la banque de données *Canadian Drugstore & Hospital* (CDH) d'IQIVIAMC.

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

RUZURGI[MC]

Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton

Avis transmis au ministre en avril 2021

Marque de commerce : Ruzurgi
Dénomination commune : Amifampridine
Fabricant : Médunik
Forme : Comprimé
Teneur : 10 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 Ruzurgi[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

♦ pour le traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton, chez les patients ayant un diagnostic confirmé et dont les manifestations sont associées à une atteinte fonctionnelle.

À l'instauration du traitement, la personne :

- doit avoir un diagnostic de SMLE confirmé par :
  - les résultats d'une électromyographie
    ou
  - la détection d'anticorps dirigés contre les canaux calciques voltage-dépendants;

  et
- une faiblesse musculaire interférant avec la qualité de vie documentée avant l'instauration du traitement.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois, à moins de fournir la preuve que le patient reçoit déjà un traitement à base d'amifampridine, auquel cas la demande initiale est autorisée pour une période maximale de 12 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir la preuve d'un effet bénéfique par l'amélioration ou la stabilisation de la force musculaire et documenter les bénéfices fonctionnels procurés par le 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).

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

Les autorisations sont données pour une dose maximale de 80 mg par jour.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'amifampridine ou 3,4-diaminopyridine est un inhibiteur des canaux potassiques. Le mécanisme par lequel elle exerce son effet thérapeutique n'est pas complètement élucidé. Il est probable que le blocage des canaux potassiques augmente la durée de la dépolarisation, et donc prolonge l'ouverture des canaux calciques. Par l'afflux de calcium qui en découle, l'amifampridine augmenterait la libération d'acétylcholine et, par conséquent, la contractilité musculaire. Elle est indiquée « pour le traitement du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE) symptomatique chez les patients âgés de 6 ans et plus ». Il s'agit de la première évaluation de Ruzurgi[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le SMLE est une maladie auto-immune rare caractérisée par une altération de la transmission neuromusculaire. Aucune donnée épidémiologique spécifique au Canada n'est disponible; il est toutefois estimé que le SMLE y touche 1 personne sur 2,3 millions. Cette approximation est probablement sous-estimée considérant la fréquence des mauvais diagnostics, liés notamment à la méconnaissance de la maladie. Au regard de ces symptômes évocateurs, le diagnostic du SMLE repose sur la détection des anticorps dirigés contre les canaux calciques voltage-dépendants (anti-CCVD), canaux responsables de la libération d'acétylcholine au niveau des terminaisons présynaptiques et sur la mise en évidence d'anomalies caractéristiques aux tests électrophysiologiques. Jusqu'à 90 % des patients présenteraient des anticorps anti-CCVD. Dans 50 à 60 % des cas, ces anticorps sont liés à la présence d'un cancer sous-jacent, le plus souvent un cancer du poumon à petites cellules (CPPC). Chez cette catégorie de patients, le SMLE est davantage diagnostiqué chez des hommes âgés de 60 ans ou plus. Les patients sans syndrome paranéoplasique reçoivent généralement leur diagnostic avant l'âge de 40 ans.

Le SMLE provoque une faiblesse musculaire fluctuante ainsi qu'une grande fatigue, des dysfonctionnements du système nerveux autonome (bouche sèche, constipation, hypotension orthostatique, incontinence urinaire, notamment) et une diminution des réflexes tendineux. La force musculaire peut transitoirement s'améliorer après avoir sollicité les muscles de façon importante, mais finit inévitablement par s'affaiblir. Le SMLE altère la capacité des patients à réaliser leurs activités de la vie quotidienne, leur autonomie et donc leur qualité de vie. Une majorité de patients sont dans l'impossibilité d'utiliser les escaliers. Cela nuit inévitablement à leur vie familiale, sociale et professionnelle. Certains patients finissent par être alités la majorité du temps. Lors de crises myasthéniques, généralement provoquées par une infection ou la prise de médicaments influant sur la jonction neuromusculaire, l'affaiblissement des muscles pharyngés et respiratoires peuvent faire en sorte que le patient peut aller jusqu'à nécessiter une sonde naso-gastrique ou une ventilation mécanique. En l'absence de cancer, l'espérance de vie est toutefois généralement normale. Comme le CPPC est très agressif, le pronostic des patients ayant un SMLE associé à ce cancer est défavorable. La majorité 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).

personnes atteintes d'un CPPC sont diagnostiquées à un stade avancé; leur durée de survie médiane est de 17 à 24 mois et leur taux de survie à 5 ans inférieur à 2 %. Toutefois, chez les patients atteints d'un CPPC, la durée de survie semble plus importante chez ceux qui ont également un SMLE (Wirtz 2005, Maddison 1999, Maddison 2017), probablement en raison d'un diagnostic plus précoce à la suite de la recherche de cancer réalisée d'emblée lors de la découverte du SMLE.

L'amifampridine est le traitement symptomatique de première intention du SMLE; elle est généralement introduite dès la confirmation du diagnostic pour limiter les répercussions de la fatigue et de la perte d'endurance sur la vie des patients. Bien que ce médicament était jusqu'à récemment non commercialisé au Canada, il pouvait être obtenu par le biais du Programme d'accès spécial (PAS) de Santé Canada. Chez une minorité de patients, l'ajout de la pyridostigmine (Mestinon[MC]) permet d'accroître le contrôle des symptômes. Faute d'une maîtrise adéquate des manifestations du SMLE, des corticostéroïdes à court terme puis des immunosuppresseurs comme l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil à long terme sont souvent ajoutés chez les patients non atteints d'un cancer afin de diminuer la production des anticorps en cause. Chez les patients présentant un syndrome paranéoplasique, le traitement du cancer sous-jacent constitue la priorité bien que la prise en charge concomitante des symptômes du SMLE soit parfois appropriée. Lorsque l'état des patients nécessite une hospitalisation, un recours à la plasmaphérèse ou aux immunoglobulines intraveineuses permet de rétablir le contrôle des symptômes de la maladie et de palier les situations où la santé des patients est considérablement affectée (ex. dysphagie ou affaiblissement très importants).

Besoin de santé

La faiblesse musculaire provoquée par le SMLE fait en sorte que les patients éprouvent de la difficulté à se déplacer et à réaliser de simples activités de la vie quotidienne. L'amélioration de la capacité des patients à réaliser ces activités et donc, la préservation de leur autonomie et de leur qualité de vie est l'objectif premier du traitement. Il existe un besoin pour des options de traitement permettant de réduire les symptômes du SMLE ou d'empêcher la formation des anticorps à leur origine.

Analyse des données

Parmi les publications analysées pour l'évaluation de la valeur thérapeutique, les études DUKE (Sanders 2000) et DAPPER (Sanders 2018) ont été retenues.

L'essai DUKE est une étude de phase II à répartition aléatoire contrôlée par placebo réalisée à double insu et en groupes parallèles. Elle a pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'amifampridine chez des patients atteints du SMLE et de déterminer ses effets à court et à long termes. Les patients ont été répartis pour recevoir l'amifampridine à raison de 20 mg trois fois par jour ou un placebo pendant six jours. Par la suite, les patients ont tous reçu une dose optimisée d'amifampridine à devis ouvert, aussi longtemps qu'une amélioration des symptômes était ressentie. Le paramètre principal évalué est la variation du *Quantitative Myasthenia Gravis Score* (score QMG) aux jours 5 et 6 par rapport au début de l'étude. Les principaux résultats, selon l'analyse en intention de traiter, sont les suivants :

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

Principaux résultats de l'étude DUKE (Sanders 2000)

Paramètre d'efficacité	Amifampridine (n = 12)	Placebo (n = 14)
Score QMG[a]		
Score de base	8,5	12,3
Variation[b]	-2,0	+0,25
Valeur p	p = 0,01	
PAMC		
Valeur de base (milliVolts)	1,5	1,3
Variation[b]	+64,0 %	-3,2 %
Valeur p	p < 0,001[c]	

a Le score QMG (*Quantitative Myasthenia Gravis Score*) évalue la faiblesse des groupes musculaires généralement en cause dans la myasthénie grave et le LEMS, avec un score compris entre 0 et 39. Des scores plus élevés indiquent une faiblesse plus importante.

b Moyenne des évaluations réalisées aux jours 5 et 6 par rapport à celles précédant la répartition aléatoire.

c Le potentiel d'action musculaire composé (PAMC) mesure le niveau d'activité électrique dans un muscle lorsqu'il est stimulé par son nerf; son enregistrement reflète l'intensité de l'altération de la transmission neuromusculaire.

d Ce résultat est considéré comme exploratoire puisqu'il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses.

Les principaux éléments relevés durant l'analyse sont les suivants :

- Sa qualité méthodologique est jugée adéquate malgré certaines limites. Le nombre de patients inclus est très faible, bien qu'il puisse être expliqué par la rareté du SMLE, et la durée de la période à double insu très courte.
- Les caractéristiques des patients ne sont pas très détaillées, il est donc difficile d'apprécier l'intensité, la durée et les implications de leur atteinte et de leur prise en charge. Il s'agit en majorité de femmes dont l'âge moyen est de 56 ans. Un déséquilibre important dans les scores QMG de départ est par ailleurs noté. Le sens dans lequel ce déséquilibre pourrait influencer les résultats observés n'est toutefois pas clair.
- Le score QMG est un test standardisé permettant une évaluation quantitative de la fonction de groupes musculaires typiquement en cause dans la myasthénie grave, dont la plupart sont communs au SMLE (ceux des mains, des membres inférieurs et supérieurs, du cou, du visage ainsi que ceux qui participent à la déglutition, notamment). Il est donc jugé pertinent. Toutefois, certains éléments qu'il évalue portent sur les symptômes oculaires (vision double, ptose), qui sont plus rares chez les patients souffrant du SMLE. De l'avis des experts consultés, l'évaluation ponctuelle du QMG pourrait également ne pas déceler tous les effets du traitement sur la fatigue et l'endurance, qui sont des composantes centrales du SMLE.
- En l'absence d'un autre traitement symptomatique généralement accepté, le placebo constitue un choix de comparateur approprié.

La différence de 2,25 points dans le score QMG entre les deux groupes est statistiquement significative (p = 0,01) bien qu'elle soit inférieure au déséquilibre de départ entre les groupes (3,8 points). Un résultat compris entre 2 et 3 points est considéré comme cliniquement significatif chez les patients atteints de myasthénie grave (Katzberg 2014). Considérant la pondération accrue accordée aux symptômes visuels dans ce score, la différence de 2,25 points pourrait être considérée comme cliniquement significative pour le SMLE, bien que cela demeure incertain. Par ailleurs, 7 des 12 patients ayant reçu l'amifampridine ont eu une amélioration d'au moins 2 points de leur score QMG. Le potentiel d'action musculaire composé (PAMC) mesure le niveau d'activité électrique dans un muscle lorsqu'il est stimulé par son nerf; son

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

enregistrement reflète l'intensité de l'altération de la transmission neuromusculaire. Après six jours de traitement, l'amplitude du PAMC médian a augmenté de 64 % chez les patients ayant reçu l'amifampridine par rapport à une diminution médiane de 3 % dans le groupe placebo. Cette différence importante n'atteint pas le seuil de signification établi par les auteurs à une augmentation d'au moins 100 % sur la base des résultats d'une étude antérieure (McEvoy 1989). Parmi les 12 patients ayant reçu l'amifampridine, 5 ont atteint une amélioration de cette amplitude, alors qu'aucun changement en la matière n'a été observé dans le groupe placebo. Sur les 25 patients ayant intégré la phase de traitement à devis ouvert, 22 ont eu une amélioration de leur score QMG de plus de 2 points. Du point de vue de l'innocuité, les principaux effets indésirables rapportés sont des paresthésies aux doigts et au pourtour de la bouche et des crampes abdominales, particulièrement lors de l'ajout de la pyridostigmine. Aucun allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme ou changement attribuable au traitement n'a été décelé tant au niveau hépatique, rénal, hématologique qu'endocrinien après 6 mois de traitement à devis ouvert.

L'étude DAPPER est un essai multicentrique de phase II, contrôlé, à répartition aléatoire, réalisé à double insu et comportant une phase de sevrage. D'une durée de sept jours, il a pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'amifampridine chez des patients ayant un diagnostic de SMLE. Pour être inclus, ces derniers devaient notamment recevoir un traitement continu et stable d'amifampridine depuis au moins 3 mois et ressentir une amélioration sans équivoque de leurs symptômes dans les 30 minutes suivant leur première dose quotidienne. Après une première phase active de traitement d'environ 2,5 jours, au cours de laquelle ils recevaient leur dose habituelle d'amifampridine (étape 1), les patients ont été répartis pour poursuivre leur traitement ou pour passer progressivement au placebo sur une période de 3,5 jours, avec un maximum de 16 heures sans traitement actif (étape 2). Les patients recevant le placebo ont ensuite repris leur traitement d'amifampridine à leur dose usuelle (étape 3). Le paramètre principal d'efficacité était la proportion de patients ayant une détérioration de plus de 30 % du délai pour réaliser *le Triple Timed Up and Go* (3TUG), une version modifiée du test chronométré du lever de chaise de Mathias. Ce dernier était évalué à la fin de la période de sevrage (étape 2) par rapport à la moyenne des deux résultats appariés réalisés au début de l'étude. Les principaux résultats, selon l'analyse en intention de traiter, sont les suivants :

Principaux résultats de l'étude DAPPER (Sanders 2018)

Paramètre d'efficacité	**Amifampridine (n = 14)**	**Sevrage puis placebo (n = 18)**
Variation des résultats du 3TUG[a]		
Détérioration > 30 %	0	13 (72,2 %)
Aucun changement significatif[b]	14 (100 %)	5 (27,8 %)
Valeur p	p < 0,0001	

a Le *Triple Timed Up and Go (3TUG)* est un test permettant de mesurer le temps qu'il faut à une personne pour se lever d'une chaise, marcher sur 3 mètres et revenir s'asseoir. Le résultat est la moyenne des 3 temps pour réaliser un tour. Résultat exprimé en nombre (proportion) de patients. Il s'appuie sur la moyenne des deux résultats appariés réalisés à la fin de la période à double insu à la suite du sevrage de l'amifampridine par rapport à la moyenne de ceux effectués au cours des deux jours précédant la répartition aléatoire.

b Détérioration inférieure à 30 % ou amélioration inférieure à 30 %.

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

Les principaux éléments relevés durant l'analyse sont les suivants :

- Malgré un devis adéquat, la qualité méthodologique de l'étude est entachée par certaines limites. La conduite d'un sevrage de l'amifampridine chez des patients stables depuis plusieurs mois pourrait avoir nui au maintien de l'insu, tant pour les patients que pour les investigateurs, et possiblement surestimé l'effet du traitement.
- Seuls des patients ayant une réponse suffisante au traitement par l'amifampridine ont été inclus; leur admissibilité était principalement basée sur leur performance au 3TUG dont les valeurs moyenne de départ n'ont pas été rapportées, ce qui complexifie l'appréciation des résultats. Les caractéristiques de base disponibles sont globalement équilibrées. Toutefois, l'âge médian des participants ayant cessé progressivement leur traitement était de 63,5 ans contre 49 ans pour ceux l'ayant poursuivi, une différence jugée importante. L'arrêt du traitement chez des patients plus âgés pourrait s'accompagner d'un fardeau accru des symptômes de la maladie.
- Le paramètre principal est jugé pertinent. En effet, bien qu'il ne soit pas validé pour le SMLE, le 3TUG permet d'apprécier l'effet du traitement sur la capacité des patients à transférer leur poids pour se lever d'une chaise ainsi qu'à marcher et s'asseoir à nouveau, des activités difficiles à réaliser en raison de la faiblesse musculaire au niveau des membres inférieurs associée au SMLE. Par ailleurs, la répétition du test à trois reprises pour chaque évaluation permet de détecter une perte d'endurance et la fatigabilité, qui sont associées à une altération significative de la qualité de la vie des patients. Le choix du seuil de 30 % définissant une détérioration significative, qui est basé sur la différence minimale cliniquement significative définie pour le test chronométré du lever de chaise de Mathias chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, est jugé approprié.
- Du point de vue de la validité externe, la majorité des patients inclus étaient des femmes et seul un patient était atteint d'un CPPC. Bien que cela ne soit pas représentatif des patients traités au Québec, il est toutefois jugé que cela ne devrait vraisemblablement pas influencer l'effet observé. Le paramètre principal évalue la proportion de patients dont la détérioration du délai pour réaliser le 3TUG à l'arrêt du traitement est d'une ampleur au moins équivalente à l'ampleur de la réponse au traitement exigée dans les critères d'inclusion. L'ampleur importante des résultats observés était donc attendue, ce qui entache grandement leur généralisabilité.

Une détérioration cliniquement significative de l'état des patients, définie comme une diminution de plus de 30 % du délai pour réaliser le 3TUG, s'est produite chez 72 % des patients assignés à cesser leur traitement. Le délai pour compléter ce test se serait accru en moyenne de 6,4 secondes chez ces derniers contre une augmentation moyenne de 0,2 secondes chez les patients ayant poursuivi leur traitement (FDA 2019). Les résultats de l'évaluation subjective de la faiblesse musculaire liée au SMLE rapportée par les patients sur le questionnaire W-SAS (*Weakness self-assessment scale*) montrent que 90 % de ceux ayant cessé leur traitement ont eu une augmentation importante ou très importante de leur faiblesse musculaire. L'appréciation par les cliniciens montre des résultats similaires. Par ailleurs, à la fin de la période à double insu (étape 2):

- Le PAMC médian des patients ayant poursuivi leur traitement a diminué de 9,5 % en moyenne par rapport au début de l'étude alors que celui du groupe ayant progressivement cessé son traitement a diminué de 42,1 %.
- Le score total sur la *Lower extremity function scale* (LEFS), un questionnaire appréciant la perception de l'incapacité physique, a diminué de 1,5 point chez les patients ayant poursuivi leur traitement contre 27 points dans le groupe ayant cessé son traitement. Un changement de 9 points ou plus (sur un score maximal de 80 points) (Binkley 1999) représenterait un changement cliniquement

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

significatif sur le plan fonctionnel. Le score est revenu à sa valeur de départ dès la reprise du traitement.

- Les résultats du paramètre évaluant les activités de la vie quotidienne liées au SMLE ne sont disponibles que pour environ la moitié des patients. La majorité d'entre eux étaient autonomes pour réaliser les différentes activités évaluées, y compris ceux ayant cessé leur traitement. Les résultats ne permettent donc pas de conclure quant à l'effet du traitement ou de son arrêt sur l'autonomie des patients ou leur qualité de vie.

Perspective du patient

Pendant l'évaluation de l'amifampridine, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou groupe de patients.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Une consultation pancanadienne de médecins spécialistes a été menée conjointement par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) et l'INESSS auprès d'un panel d'experts canadiens. L'information recueillie a permis d'en savoir plus, notamment sur la maladie, son pronostic et sa prise en charge. Les principaux éléments mentionnés par les cliniciens qui ont participé à la consultation pancanadienne et les cliniciens québécois que l'INESSS a consultés sont :

- Il n'existe pas de lignes directrices pour le diagnostic et le traitement du SMLE.
- L'amifampridine est la première intention de traitement et ce, depuis près de 30 ans. Le plus souvent, la pyridostigmine est utilisée comme agent de transition pour les patients venant de recevoir un diagnostic de SMLE en attendant d'avoir accès à l'amifampridine. Les panélistes considèrent qu'aucune alternative acceptable hormis l'amifampridine n'est actuellement disponible.
- Le profil d'innocuité de l'amifampridine est favorable. Les effets indésirables les plus fréquemment associés à son utilisation sont les paresthésies, provoquant des sensations de fourmillements ou de picotements, dont le caractère incommodant diminue au fil du temps, et les troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, diarrhées). L'amifampridine est susceptible de provoquer un allongement de l'intervalle QT, c'est pourquoi un électrocardiogramme est réalisé avant toute instauration de traitement. La diminution possible du seuil de convulsions fait en sorte que la dose maximale quotidienne de 100 mg n'est pas employée.
- Idéalement, l'évaluation de la réponse au traitement devrait reposer sur l'appréciation subjective du patient, un examen neurologique objectif, une électromyographie et un test comme le 3TUG. Certaines cliniques se limitent aux examens neurologiques standards pour déterminer la réponse au traitement, car elles n'ont pas la capacité de faire des examens plus complets ou des évaluations chronométrées. Cela ne reflète pas toujours la réalité du patient du point de vue fonctionnel.
- Les patients qui répondent au traitement par l'amifampridine devraient continuer à prendre ce traitement tout au long de leur vie; en pratique, rares sont ceux qui le cessent.
- La disponibilité commerciale de l'amifampridine s'est accompagnée d'une augmentation drastique de son prix. Certains panélistes ont rapporté des cas de patients qui ont été contraints de réduire leur dose d'amifampridine à un niveau sous-optimal ou de l'arrêter complètement parce qu'ils ne pouvaient pas se permettre financièrement de prendre leur dose optimale.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'amifampridine est démontrée pour le traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE).

Motifs de la position unanime

- Bien que les études soient empreintes d'incertitude en raison de leurs limites méthodologiques, leurs résultats indiquent que l'amifampridine améliore la transmission neuromusculaire dès la première dose et améliore un score évaluant la force de plusieurs groupes musculaires en cause dans le SMLE. Son arrêt semble associé à une augmentation de la faiblesse musculaire et à une perte d'endurance.
- Le profil d'innocuité de l'amifampridine est jugé acceptable.
- La portée clinique des données évaluées sur le statut fonctionnel des patients et leur qualité de vie est difficile à apprécier. Toutefois, il semble que la longue expérience clinique au Québec indique que l'amifampridine est assez efficace pour que la majorité des patients poursuivent leur traitement à long terme, malgré les multiples prises quotidiennes.
- Bien que le SMLE soit extrêmement rare dans la population pédiatrique, aucune des données disponibles ne porte sur des enfants. Toutefois, considérant la physiopathologie du SMLE et le mécanisme d'action de l'amifampridine, il n'existe aucune raison de croire que les effets observés chez des adultes ne puissent également l'être chez de jeunes patients.
- L'inscription de l'amifampridine permettrait aux patients la recevant déjà de poursuivre leur traitement et à ceux qui recevront un diagnostic dans l'avenir d'avoir accès au traitement symptomatique de première intention du SMLE.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé contenant 10 mg d'amifampridine est de [redacted] $. Son coût d'acquisition mensuel, selon une posologie quotidienne recommandée de 40 mg à 80 mg divisée en 3 à 4 prises, varie de [redacted] à [redacted] $. Il s'ajoute à celui des traitements usuels qui permettent d'accroître le contrôle des symptômes, telle la pyridostigmine et, lorsqu'il s'agit d'une origine auto-immune primaire, les immunosuppresseurs. De plus, lorsque l'état des patients nécessite une hospitalisation, les immunoglobulines intraveineuses et la plasmaphérèse peuvent s'ajouter.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'amifampridine comparativement au placebo, tous deux en ajout aux traitements usuels, pour le traitement symptomatique du SMLE. Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse n'est pas adéquate, principalement puisqu'elle repose sur un modèle qui simule l'évolution de la condition du patient sur la base du score QMG. Or, comme il en a été fait mention précédemment, ce score ne renseigne pas sur l'endurance et la fatigue, alors qu'il s'agit de symptômes centraux du SMLE, et deux de ses composantes font référence à des manifestations oculaires qui sont peu fréquentes pour ces patients. Par ailleurs, il est difficile d'établir une corrélation entre le score QMG du patient ainsi que son état de santé, l'utilisation des ressources de santé qui en découle et sa perte de productivité.

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

Au regard de ces limites, les conclusions de l'analyse coût-utilité sont jugées trop incertaines pour être retenues. L'INESSS considère cependant qu'il peut être approprié et informatif de réaliser une analyse coût-conséquences, laquelle permet de mettre en parallèle les données cliniques et économiques de l'amifampridine comparativement au placebo, tous deux en ajout aux traitements usuels. Elle repose notamment sur les études de Sanders (2000 et 2018).

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

Analyse coût-conséquences comparant l'amifampridine au placebo, tous deux en ajout aux traitements usuels, pour le traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (INESSS)

	Amifampridine en ajout aux traitements usuels	**Placebo en ajout aux traitements usuels**
Données cliniques		
3TUG[a]	Aucun des patients assignés à poursuivre l'amifampridine n'a subi de détérioration cliniquement significative (soit une diminution ≥ 30 % du délai pour réaliser le 3TUG), tandis que 72,2 % des patients qui ont changé pour le placebo l'ont subi.	
Score QMG[b,c]	Une diminution de 2 points a été observée chez les patients traités par l'amifampridine alors que les patients sous placebo ont eu une augmentation de 0,25 point.	
Paramètres exploratoires (PAMC[b], W-SAS[a] et LEFS[a])	Les études suggèrent que l'amifampridine aurait un effet clinique favorable sur ces paramètres.	
	Avantage l'amifampridine	
Profil d'innocuité[d]	- Paresthésie/dysesthésie (48 %) - Douleurs abdominales (25 %) - Dyspepsie (17 %) - Étourdissements (12 %) - Nausées (10 %) - Dorsalgie (8 %) - Contractures musculaires (6 %) - Hypoesthésie (6 %)	- Paresthésie/dysesthésie (2 %) - Dyspepsie (2 %) - Nausées (2 %) - Dorsalgie (2 %) - Contractures musculaires (2 %)
Tolérance au traitement	Les effets indésirables rencontrés avec l'amifampridine sont jugés comme étant mineurs; le médicament est généralement bien toléré, et ce, malgré une posologie quotidienne divisée en 3 à 4 prises.	
Effet global sur le patient	Il demeure une incertitude importante quant à l'effet de l'amifampridine sur le statut fonctionnel du patient et, ainsi, sur sa qualité de vie.	
	Avantage le placebo	
Autres données		
Utilisation des ressources de santé	En dépit des bénéfices cliniques observés, il demeure une incertitude importante quant à leur transposabilité sur l'utilisation des ressources de santé et la perte de productivité du patient.	
Perte de productivité		
Données économiques		
Coût de traitement mensuel différentiel	[redacted] à [redacted] $[e]	s. o.

3TUG : *Triple Timed Up-and-Go* ; LEFS : *Lower Extremity Function Scale* (échelle de la fonction des membres inférieurs) *;* PAMC : Potentiel d'action musculaire composé; QMG : *Quantitative Myasthenia Gravis*; s. o. : Sans objet; W-SAS : *Weakness Self-Assessment Scale*.

a Les données proviennent de l'étude DAPPER (Sanders 2018).
b Les données proviennent de l'étude DUKE (Sanders 2000).
c Une réduction de deux à trois points du score QMG correspond à une différence cliniquement significative.
d L'information provient de la monographie de produit de l'amifampridine; seuls les effets (tous grades confondus) rapportés par plus de 5 % des patients recevant l'amifampridine sont rapportés.
e Ce coût inclut celui d'acquisition de l'amifampridine pour une dose quotidienne variant de 40 mg à 80 mg, le coût moyen en service professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

En ce qui concerne l'analyse coût-conséquences, l'INESSS émet les constats suivants :

- Les données provenant des études cliniques DAPPER et DUKE suggèrent une efficacité incrémentale de l'amifampridine par rapport au placebo, tous deux en ajout aux traitements usuels, sur des paramètres d'évaluation clinique tels que le 3TUG, le score QMG et le W-SAS. Cependant, l'effet 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).

ces bénéfices ne peut être quantifié ou même qualifié au regard du statut fonctionnel des patients, de leur qualité de vie, de leur perte de productivité et de l'utilisation des ressources médicales. En dépit de cette incertitude, il est présumé que, globalement, un avantage se dégage en faveur de l'amifampridine.

- Pour l'innocuité, bien que l'amifampridine soit généralement bien tolérée, l'ajout de cette dernière est associé à une augmentation de l'incidence de certains effets indésirables, notamment des troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales et nausées) et de la sensibilité (dysesthésies et paresthésies), comparativement au placebo.
- Le coût de traitement mensuel de l'amifampridine varie de [redacted] à [redacted] $, pour une dose quotidienne variant de 40 mg à 80 mg; il s'ajoute à celui des traitements usuels.

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

Test compagnon

Le dosage des anticorps anti-VGCC est effectué au moment du diagnostic. Ce test ne figure pas au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*. Actuellement, les échantillons qui requièrent le dosage des anti-VGCC sont envoyés pour analyse hors Québec. Le délai moyen d'obtention des résultats est alors de 20 jours.

Analyse d'impact budgétaire

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

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Population québécoise (sur 3 ans)	8 613 720, 8 678 828 et 8 744 428	s. o.
Prévalence du SMLE	0,00023 %	s. o.
Incidence du SMLE	0,00005 %	s. o.
Taux de survie annuel pour les patients atteints de la forme du SMLE associée à un cancer (sur 3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	s. o.
Nombre de patients atteints du SMLE et traités par l'amifampridine (sur 3 ans)[a]	s. o.	[redacted], [redacted] et [redacted]
Taux de couverture du régime public d'assurance-médicaments	< 65 ans : [redacted] % ≥ 65 ans : [redacted] %	50,3 %
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	[redacted], [redacted] et [redacted]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'amifampridine (sur 3 ans)	[redacted] %	100 %
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Dose quotidienne moyenne de l'amifampridine	[redacted] mg	70 mg[b]
Coût moyen mensuel par patient avec l'amifampridine[c]	[redacted] $	[redacted] $

SMLE : Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton; s. o. : Sans objet.

a Ces estimations proviennent notamment d'une extrapolation des données du Programme d'accès spécial de Santé Canada de l'amifampridine de 2015 à 2019. En raison de la tendance décroissante engendrée par le retrait annuel d'un très faible nombre de patients, une stabilisation du nombre de cas est plutôt supposée pour les deux dernières années de l'extrapolation.

b En l'absence de données probantes sur la dose moyenne précise utilisée par les patients, celle la plus plausible selon l'expérience clinique des experts consultés est retenue; elle découle notamment du fait que le traitement est bien toléré. Cependant, aux vues de l'incertitude entourant cette valeur, des analyses de sensibilité ont été réalisées.

c Ces coûts incluent ceux des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, puisqu'aucune donnée épidémiologique spécifique au Canada n'est disponible et que les données retenues par le fabricant quant à la prévalence diffèrent de celles répertoriées par l'INESSS, une approche basée sur l'utilisation de l'amifampridine dans le contexte du Programme d'accès spécial de Santé Canada a été jugée préférable afin d'estimer la population admissible. S'appuyant sur le fait que le traitement est disponible depuis plusieurs années, ces données permettent d'avoir une tendance d'utilisation dans la pratique québécoise pour le traitement symptomatique du SMLE, et ainsi de diminuer l'incertitude associée aux estimations. De plus, selon les experts consultés, l'utilisation de l'amifampridine serait transposable advenant son inscription. Cela s'explique entre autres par le fait que le traitement est déjà utilisé chez les patients ciblés par l'indication reconnue pour le paiement proposé, à savoir chez ceux présentant des anticorps anti-VGCC. De plus, bien que l'accessibilité d'un traitement via le PAS puisse être davantage complexe que s'il est inscrit sur les listes, cela ne constituait pas une barrière pour l'amifampridine et les patients qui pouvaient en bénéficier le recevaient. D'ailleurs, bien qu'une sous-estimation de la fréquence du diagnostic du SMLE soit suspectée, aucune augmentation n'est à prévoir advenant l'inscription de l'amifampridine sur les listes.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 Ruzurgi[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre de personnes	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	417 723 $	417 723 $	417 723 $	1 253 169 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[d]			440 346 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[e]			1 907 603 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le nombre total de patients, au terme des trois années, est potentiellement sous-estimé puisqu'il ne tient pas en compte que certains patients vont cesser le traitement au courant d'une année et que d'autres vont le débuter.
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 graduelle du nombre de patients atteints du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton traités par l'amifampridine, comme selon la tendance observée ([redacted], [redacted] et [redacted] patients), et d'une réduction de la dose quotidienne moyenne (40 mg).
e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de [redacted] % du nombre de patients diagnostiqués ([redacted], [redacted] et [redacted] patients) et d'une augmentation de la dose quotidienne moyenne (80 mg).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de l'ordre de 1,3 M$ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription de l'amifampridine. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle [redacted] patients seraient traités au cours de chacune de ces années. Cependant, le nombre total de patients qui aura été traité au terme de ces trois années, estimé à [redacted], est vraisemblablement sous-estimé. Cela s'explique par le fait que les données du PAS ne nous permettent pas de faire la distinction entre les patients incidents et prévalents. Or, puisque la survie médiane des patients aux prises avec un CPPC est de 17 à 24 mois et qu'ils constituent environ la moitié de la population, des décès sont attendus au cours de la période couverte par la présente analyse. Cela implique que de nouveaux patients débuteront un traitement au cours de cette même période, lesquels s'ajouteront nécessairement aux patients qui ont été traités les années précédentes.

Il convient de plus de mentionner que, bien que rien ne porte à croire qu'une utilisation différente de celle du PAS puisse être observée à la suite de l'inscription de l'amifampridine, une croissance de marché ne peut être écartée en raison de l'accessibilité facilitée. Lorsqu'une augmentation de [redacted] % du nombre de patients est considérée, conjointement à une augmentation de la dose quotidienne moyenne, les coûts seraient plutôt de l'ordre de 2,4 M$ sur 3 ans sur le budget de la RAMQ, pour le traitement de [redacted] patients.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire l'amifampridine sur les listes des médicaments pour le traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton.

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

- Les données évaluées montrent que l'amifampridine améliore la transmission au niveau de la jonction neuromusculaire et semble être associée à une force musculaire et une endurance accrue.
- Le profil d'innocuité de l'amifampridine est acceptable.
- Des données permettant d'apprécier l'effet de l'amifampridine sur l'autonomie et la qualité de vie des patients auraient été souhaitables. Toutefois, il semble que la longue expérience clinique avec ce médicament indique qu'il soit assez efficace pour que la majorité des patients poursuivent leur traitement à long terme, malgré les multiples prises quotidiennes.
- Le coût de traitement supérieur de l'amifampridine et l'incertitude importante quant à son effet sur le quotidien des patients, par rapport au placebo, rendent le rapport entre son coût et son efficacité défavorable. Ainsi, bien qu'elle s'accompagne de bienfaits cliniques et d'un fardeau d'effets indésirables acceptable, l'amifampridine est jugée comme étant une stratégie inefficiente.
- Des coûts additionnels de l'ordre de 1,3 M$ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription de l'amifampridine, pour le traitement de [redacted] patients à chacune des années.

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

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- L'amifampridine était accessible au sein du Programme d'accès spécial de Santé Canada jusqu'à tout récemment, à un prix de [redacted] $ pour un comprimé de 10 mg d'amifampridine ([redacted]). Ce coût est largement inférieur au prix de vente garanti soumis par le fabricant pour la présente évaluation de l'amifampridine; il convient toutefois de préciser que cette dernière était alors détenue, fournie et gérée par un autre fabricant.
- À partir des analyses économiques, chaque réduction de 1 % du prix de l'amifampridine diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 12 427 $.
- Depuis l'octroi de l'avis de conformité par Santé Canada, un programme de soutien au patient a été mis en place par le fabricant afin d'assurer une continuité du traitement des patients qui recevaient l'amifampridine par l'intermédiaire du Programme d'accès spécial.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, et coll.** Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. N. Y. Acad. Sci. 1998;841:769–72.
- **Binkley JM, Stratford PW, Lott SA, et coll.** North American Orthopaedic Rehabilitation Network. The Lower Extremity Functional Scale (LEFS): scale development, measurement properties and clinical application. Phys Ther 1999;79:371–83.
- **Food and Drug Administration (FDA).** Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Ruzurgi (NDA 209321). Émis le 31 janvier 2019. 133 p. [En ligne. Page consultée le 2 mars 2021]. Disponible à : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/209321Orig1s000MedR.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).

- **Katzberg HD, Barnett C, Merkies ISG, et coll.** Minimal clinically important difference in myasthenia gravis: outcomes from a randomized trial. Muscle Nerve 2014;49(5):661-5.
- **Lipka AF, et coll.** Long-term follow-up, quality of life, and survival of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology ;94(5):e511-e520.
- **Maddison P, Gozzard P, Grainge MJ, et coll**. Long-term survival in paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology 2017;88(14):1334-9.
- **Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR, et coll.** Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma. Research letters 1999;353(9147):117-8.
- **McEvoy KM, Windebank AJ, Daube JR, et coll.** 3,4-Diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. N Engl J Med 1989;321:1567–71.
- **Raja SM, Sanders DB, Juel VC, et coll**. Validation of the triple timed up-and-go test in Lambert-Eaton myasthenia. Muscle Nerve 2019;60(3):292–8.
- **Sanders DB, Juel VC, Harati Y, et coll**. 3,4-diaminopyridine base effectively treats the weakness of Lambert-Eaton myasthenia. Muscle Nerve 2018;57(4):561-8.
- **Sanders DB, Massey JM, Sanders LL, et coll.** A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology 2000;54(3):603-7.
- **Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et coll.** Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Eur J Neurol 2010;17(7):893-902.
- **Wirtz PW, Lang B, Graus F, et coll.** P/Q-type calcium channel antibodies, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and survival in small cell lung cancer. J Neuroimmunol 2005;164(1-2):161-5.

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

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

TAFINLAR[MC] ET MEKINIST[MC]
Cancer du poumon non à petites cellules

Avis transmis au ministre en avril 2021

Marque de commerce : Tafinlar
Dénomination commune : Dabrafénib (mésylate de)
Fabricant : Novartis
Forme : Capsule
Teneurs : 50 mg et 75 mg

Marque de commerce : Mekinist
Dénomination commune : Tramétinib
Fabricant : Novartis
Forme : Comprimé
Teneurs : 0,5 mg et 2 mg

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 Tafinlar[MC] et à Mekinist[MC] pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique porteur d'une mutation V600E dans le gène *BRAF* sur les listes des médicaments, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le dabrafénib est un inhibiteur de la kinase *rapidly accelerated fibrosarcoma B* (BRAF) qui exprime une mutation V600. Le tramétinib est un inhibiteur des *mitogen-activated extracellular-signal-regulated kinases* 1 et 2 (MEK1 et MEK2). L'association de ces médicaments inhibe la prolifération des cellules cancéreuses à deux niveaux différents et stimule leur apoptose en empêchant l'activation constitutive de la voie de signalisation intracellulaire *mitogen-activated protein kinases* (MAPK) causée par une mutation V600.

L'association dabrafénib/tramétinib s'administre par voie orale et est notamment indiquée « pour le traitement des patients atteints du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique

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

exprimant une mutation V600 du gène *BRAF* ». Le fabricant demande l'évaluation de Tafinlar[MC] en association avec Mekinist[MC] spécifiquement en première intention. Il s'agit de la première évaluation de cette thérapie à cette intention. Il est à noter que l'évaluation de l'association dabrafénib/tramétinib en deuxième intention ou plus a fait l'objet d'un refus d'inscription, puisque la valeur thérapeutique n'avait pas été reconnue (INESSS 2017).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du poumon est une maladie grave. Il représente le cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la première cause de décès par cancer au Québec (Société canadienne du cancer 2019). La Société canadienne du cancer a estimé qu'en 2020, 9 000 nouveaux cas de cancer du poumon seraient diagnostiqués au Québec (29 800 au Canada) et 6 700 décès seraient enregistrés (21 200 au Canada) (Brenner 2020). Le CPNPC représente environ 85 % des cancers du poumon. Les CPNPC se subdivisent en trois sous-types histologiques : le carcinome non épidermoïde (40 % de tous les cancers du poumon), le carcinome épidermoïde (25 à 30 %) et le carcinome à grandes cellules (10 à 15 %) (ESMO 2019). Parmi les CPNPC, 2 à 4 % ont une mutation *BRAF* (Carderella 2013) et environ 50 % de ces mutations sont de type V600E (Carderella). La plupart des personnes ayant une mutation *BRAF* ont un CPNPC non épidermoïde. De plus, les cellules cancéreuses portant une mutation dans le gène *BRAF* semblent majoritairement surexprimer le ligand de mort cellulaire programmé 1 (PD-L1), dont la moitié a une surexpression de 50 % ou plus (Dudnik 2018, Mazières 2019).

Le lien entre le statut tabagique et la mutation *BRAF* n'est pas clairement établi. La plupart des patients ayant une mutation dans le gène *BRAF* sont des fumeurs ou d'anciens fumeurs. Cependant, les patients qui ont une mutation V600E dans le gène *BRAF* semblent plus susceptibles d'être des non-fumeurs comparativement à ceux ayant une mutation dans le gène qui n'est pas du type V600E (Auliac 2018, Cardarella, Couraud 2019, Dagogo-Jack 2019, Litvak 2014, Tissot 2016). Bien que plusieurs études aient tenté de caractériser le pronostic des patients atteints d'un CPNPC métastatique porteur d'une mutation V600E dans le gène *BRAF* (Auliac, Barlesi 2016, Carderella, Couraud, Dagogo-Jack, Litvak, Marchetti 2011, Tissot), il est impossible de statuer si cette mutation influence le pronostic en raison du faible nombre de patients inclus dans ces études ainsi que de l'hétérogénéité entre les populations de ces essais et les résultats contradictoires.

Au Québec, la mutation dans le gène *BRAF* n'est pas recherchée systématiquement au moment du diagnostic d'un CPNPC non épidermoïde métastatique. Les patients ayant un CPNPC porteur de la mutation V600E dans le gène *BRAF* sont donc traités de la même façon que ceux ayant un CPNPC non épidermoïde sans altération génique. Contrairement au CPNPC *EGFR*+, *ALK*+ ou *ROS1*+, les patients atteints de ce cancer qui ont une mutation V600E dans le gène *BRAF* semblent répondent à l'immunothérapie (Bracht 2019, Dudnik, Guisier 2020, Mazières). Il est à noter que les patients atteints d'un CPNPC porteur d'une mutation V600E dans le gène *BRAF* étaient inclus dans les études évaluant l'immunothérapie. Ainsi, le choix du traitement dépendra du niveau d'expression du PD-L1. Le pembrolizumab, anticorps dirigé contre le récepteur PD-1, représente le traitement standard en première intention lorsque la tumeur exprime le PD-L1 dans au moins 50 % des cellules. Lorsque l'expression tumorale du PD-L1 est inférieure à 50 %, le pembrolizumab, en association avec une chimiothérapie à base d'un sel de platine et le pemetrexed est le traitement privilégié au Québec. À la progression 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).

maladie sous immunothérapie, la seule option thérapeutique disponible est une chimiothérapie (doublet à base d'un sel de platine, docetaxel, pemetrexed ou vinorelbine).

Besoin de santé

Bien que les patients atteints d'un CPNPC porteur d'une mutation V600E du gène *BRAF* répondent à l'immunothérapie en association ou non avec la chimiothérapie, l'ampleur de son effet n'est pas connue. De plus, certains effets indésirables pourraient en limiter l'administration. Ainsi, il existe un besoin pour de nouveaux traitements en CPNPC, dotés d'un mécanisme d'action différent, d'une efficacité supérieure, d'une toxicité moindre et d'un mode d'administration favorable.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude BRF113928 (Planchard 2017, Planchard 2020) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Deux comparaisons indirectes non publiées soumises par le fabricant ont aussi été appréciées.

Étude BRF113928

L'étude BRF113928 est un essai de phase II, à devis ouvert, multicentrique, non comparatif. Elle a pour but d'évaluer l'activité anti-tumorale et l'innocuité de l'association dabrafénib/tramétinib chez des patients atteints d'un CPNPC métastatique porteur d'une mutation V600E dans le gène *BRAF*. Cette étude a été réalisée notamment sur 36 adultes n'ayant pas reçu de traitement précédemment et présentant un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2. Le dabrafénib et le tramétinib étaient administrés par voie orale à raison d'une dose respective de 150 mg deux fois par jour et de 2 mg une fois par jour, et ce, jusqu'à la progression de la maladie, la survenue d'effets indésirables inacceptables, le décès ou le retrait de l'étude. Le paramètre d'évaluation principal est le taux de réponse tumorale évalué par les investigateurs. En ce qui a trait à l'analyse statistique, l'hypothèse nulle a été définie comme étant un taux de réponse inférieur ou égal à 30 %, basé sur les résultats provenant d'études évaluant la chimiothérapie à base de platine (Schiller 2002, Sandler 2006). Quant à l'hypothèse alternative, un taux de réponse cliniquement significatif de 60 % ou plus (≥ 60 %) a été utilisé. Ce seuil repose sur des données d'efficacité chez les patients présentant des mutations oncogéniques (*EGFR*, *ALK*), pour lesquels les essais cliniques à répartition aléatoire ont montré un taux de réponse objective allant de 60 à 70 % lorsqu'ils sont traités en première intention avec des thérapies ciblées comparativement à la chimiothérapie (Rosell 2012, Mok 2009, Sequist 2013, Shaw 2013). Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, après un suivi médian de 15,9 mois, sont présentés au tableau suivant.

Principaux paramètres d'efficacité de l'étude BRF113928 (Planchard 2017)

Paramètre d'évaluation	Dabrafénib/Tramétinib (n = 36)	IC95 %
Réponse tumorale objective selon les investigateurs[a]	64 %	46 à 79 %
Réponse tumorale objective selon le comité indépendant[a]	64 %	46 à 79 %
Durée médiane de la réponse selon les investigateurs	10,4 mois	8,3 à 17,9 mois
Survie médiane sans progression selon les investigateurs	10,9 mois	7 à 16,6 mois
Survie médiane globale	24,6 mois	12,3 mois à NE

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; NE : Non estimable.

a 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).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Il s'agit d'une étude de faible qualité méthodologique. Le devis ouvert, le faible nombre de patients et l'absence de comparateur constituent des limites. En l'absence d'une évaluation à l'aveugle, il y a un risque de biais de détection pour ce qui est des paramètres subjectifs. Bien qu'ajouté *a posteriori*, l'évaluation par un comité indépendant permet de réduire le biais et de confirmer les résultats des investigateurs.
- La réponse tumorale objective est jugée comme un paramètre adéquat pour estimer l'activité anti-tumorale d'un médicament dans les études de phase I ou II qui sont de nature exploratoire et dont le but est de générer des hypothèses.
- L'hypothèse nulle est adéquate et s'appuie sur un comparateur historique pertinent. Quant à l'hypothèse alternative, le taux de réponse de ≥ 60 % déterminant la signification clinique a été jugée approprié.

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

- Les caractéristiques des patients sont bien détaillées. Ceux-ci sont d'un âge médian de 67 ans, 61 % étaient des femmes, 61 % avaient un statut de performance selon l'ECOG de 1 et la quasi-totalité étaient atteints d'un adénocarcinome. La plupart des sujets étaient d'anciens fumeurs (58 %). Deux patients avaient des métastases cérébrales. Il est à noter que la présence d'aucune autre mutation ou altération génétique dans les gènes *EGFR* et *ALK* n'a été détectée; il aurait été intéressant de connaître l'expression du PD-L1 des cellules tumorales.
- Les experts consultés sont d'avis que la population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec.
- L'absence de comparateur est déplorée. En effet, il est difficile de statuer sur l'efficacité relative de l'association dabrafénib/tramétinib, d'autant plus que le pronostic des patients avec un CPNPC métastatique porteur d'une mutation V600E dans le gène *BRAF* n'est pas bien caractérisé. Une étude à répartition aléatoire contrôlée par une immunothérapie, tel que le pembrolizumab en association ou non avec de la chimiothérapie, est souhaitée afin de mieux apprécier l'ampleur de l'efficacité de l'association dabrafénib/tramétinib.

Les résultats de cette étude indiquent que l'association dabrafénib/tramétinib entraîne une réponse tumorale objective chez 64 % des patients (intervalle de confiance à 95 % : 46 % à 79 %). Selon le seuil pré-établi, ce résultat est considéré comme cliniquement significatif. Il est à noter que la borne inférieure de l'intervalle de confiance n'atteint pas la signification clinique, ce qui limite les conclusions qui peuvent découler de ce résultat. De plus, bien que l'association dabrafénib/tramétinib semble avoir une activité biologique importante, l'absence de traitement comparateur ne permet pas d'établir le pourcentage différentiel de réponse tumorale en regard des traitements actuellement utilisés au Québec. Il en est de même pour les autres paramètres évalués.

Quant à l'innocuité, les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec l'association dabrafénib/tramétinib sont la pyrexie (64 %), les nausées (56 %), les diarrhées (36 %), la fatigue (36 %), l'œdème périphérique (36 %), les vomissements (33 %), la peau sèche (33 %) et la diminution de l'appétit (33 %). Des effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été ressentis par 69 % des patients, dont les principaux sont la pyrexie (11 %), l'augmentation des alanines aminotransférases (11 %), l'hypertension (11 %) et les vomissements (8 %). Des effets indésirables ont mené à l'arrêt du traitement, à un arrêt temporaire et à une réduction de la dose chez 22, 75 et 39 % des patients, respectivement. 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).

toxicité de l'association dabrafénib/tramétinib est importante, même si les effets indésirables peuvent être pris en charge afin d'en réduire la fréquence et la gravité. Il est à noter que ces effets sont ceux observés avec ce traitement dans le contexte du traitement du mélanome.

Aucune donnée de qualité de vie n'est rapportée.

Une mise à jour de cette étude a été soumise au dernier congrès de l'American Society of Clinical Oncology (Planchard 2020). L'affiche présente les données, après un suivi médian de 16,3 mois, sur les mêmes paramètres d'efficacité, ainsi que sur l'innocuité. Avec ce suivi additionnel, les résultats précédents sont corroborés et il n'y a eu aucun autre signal de toxicité.

Comparaison indirecte

Comme mentionné précédemment, les comparateurs jugés les plus appropriés pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association dabrafénib/tramétinib sont le pembrolizumab en association ou non avec la chimiothérapie. En l'absence de données les comparant directement, le fabricant a soumis deux comparaisons indirectes non publiées.

Il est à noter que le fabricant a aussi fait état de sa démarche pour vérifier la faisabilité d'une comparaison indirecte entre l'étude BRF113928 et d'autres essais publiés évaluant les traitements standards actuels. Selon le fabricant, seule une comparaison indirecte naïve est possible. Or, une telle comparaison n'est pas considérée comme un devis acceptable pour évaluer l'efficacité comparative entre deux traitements. Celle-ci n'est donc pas retenue.

La première comparaison ajustée par appariement soumise a pour but de comparer l'efficacité en traitement de première intention de l'association dabrafénib/tramétinib à celle de la chimiothérapie ainsi qu'à celle de l'association pembrolizumab/chimiothérapie chez les patients atteints d'un CPNPC métastatique porteur d'une mutation dans le gène *BRAF*. La comparaison avec la chimiothérapie n'a pas été retenue, car cette dernière est très rarement utilisée en pratique clinique au Québec.

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

- Les données cliniques concernant l'association dabrafénib/tramétinib ont été obtenues chez les patients atteints d'un CPNPC métastatique porteur d'une mutation V600E dans le gène *BRAF* dans le cadre de l'étude BRF113928. L'extraction des données de cet essai provient de la mise à jour.
- Quant aux données cliniques sur le comparateur, elles ont été obtenues en contexte de vie réelle, issues de la base de données sur la santé de *Flatiron Health* (*Flatiron Health Analytic Database*, États-Unis). Cette base de données, qui contient des renseignements diversifiés sur les plans démographique et géographique, renferme les données longitudinales des dossiers de santé électroniques de plus de 2,1 millions d'Américains atteints d'un cancer. Toutefois, seuls les patients atteints d'un CPNPC métastatique porteur d'une mutation dans le gène *BRAF* présentant des caractéristiques comparables à ceux de l'étude BRF113928 ont été retenus pour former une cohorte historique. Bien que la majorité des critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude BRF113928 ait été appliquée à la cohorte historique, il demeure que certains n'ont pas pu être respectés. Parmi ceux-ci, notons que l'information sur la mutation en position du codon 600 n'était pas connue et n'a donc pas été considérée. Cela consiste en une limite importante de cette comparaison. En effet, la population incluse dans l'étude BRF113928, soit celle ayant un CPNPC

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

métastatique porteur d'une mutation V600E dans le gène *BRAF*, est celle d'intérêt pour la présente évaluation. De plus, le pronostic de ces patients comparativement à celui des personnes atteintes d'un CPNPC métastatique porteur d'une mutation dans le gène *BRAF*, sans précision de la position de la mutation, n'est pas bien défini. Cela contribue à l'incertitude entourant la comparabilité de ces populations.

- Les 36 patients du groupe dabrafénib/tramétinib ont été appariés aux 34 sujets du groupe pembrolizumab/chimiothérapie à l'aide d'un score de propension.
- Les covariables utilisées dans le processus d'appariement afin d'équilibrer les caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patients étaient l'âge, le sexe, le statut de performance selon l'ECOG, les antécédents de tabagisme et l'ethnicité. Ils ont été jugés pertinents. Il aurait été toutefois intéressant d'avoir l'information sur la présence ou non de métastases au système nerveux central et d'en faire l'ajustement entre les groupes, puisque cela est un facteur influençant le pronostic. Toutefois, cette information n'était pas disponible pour la cohorte historique.
- Après appariement, la taille d'échantillon des groupes pembrolizumab/chimiothérapie a diminué de 18 %, ce qui est jugé acceptable. Il est important de noter qu'un patient du groupe pembrolizumab/chimiothérapie a été retiré de la cohorte, en raison de la pondération importante de ce dernier lors de l'appariement. Cela a provoqué un débalancement dans les caractéristiques ajustées, notamment en ce qui a trait au sexe et au statut tabagique. Selon le fabricant, ce débalancement engendre une incertitude sur les conclusions de la comparaison indirecte. Il est à noter que les durées de traitements sont très variables entre les groupes et n'ont pas pu être ajustées; il est difficile d'évaluer l'impact de cette différence sur les résultats.
- Les paramètres d'évaluation principaux sont notamment la survie globale et la survie sans progression. Il existe une différence en ce qui a trait à la collecte des données pour ce dernier paramètre. En effet, les événements de progression dans la cohorte historique ont été retenus par le clinicien traitant s'ils avaient été colligés dans le dossier du patient comme étant une détérioration de la maladie. Cela diffère de l'étude BRF113928, où la réponse tumorale objective a été évaluée par imagerie et caractérisée selon les critères RECISTv1.1. Ces différences dans les résultats de la comparaison pourraient avoir ainsi surestimé l'efficacité de l'association dabrafénib/tramétinib.
- L'innocuité n'a pas été évaluée.

Les résultats de cette comparaison indirecte suggèrent que l'efficacité de l'association dabrafénib/tramétinib ne se démarque pas de celle du pembrolizumab en association à la chimiothérapie. Toutefois, les limites importantes précédemment discutés rendent ces conclusions incertaines.

L'INESSS a jugé que le pembrolizumab seul est un comparateur pertinent, puisque les patients ayant une forte expression du PD-L1 représentent une part significative des patients atteints de CPNPC métastatique porteur d'une mutation dans le gène *BRAF*. Ainsi, à la demande de l'INESSS, le fabricant a soumis une deuxième comparaison indirecte ajustée par appariement qui a pour but d'évaluer l'efficacité entre l'association dabrafénib/tramétinib et le pembrolizumab avec ou sans la chimiothérapie. Elle diffère de la comparaison précédente, [redacted] la définition de la progression peut notamment différer entre cliniciens ainsi

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

qu'entre les milieux et devenir encore plus hétérogène. De plus, comme la comparaison précédente, le CPNPC métastatique porteur d'une mutation V600E dans le gène *BRAF* n'est pas spécifiquement évalué. Ces deux éléments sont des limites importantes qui contribuent à l'incertitude entourant la comparabilité des cohortes. Ainsi, bien que les résultats de cette deuxième comparaison indirecte suggèrent que l'efficacité de l'association dabrafénib/tramétinib est [redacted] à celle du pembrolizumab en combinaison ou non avec la chimiothérapie, ces conclusions sont empreintes d'une très grande incertitude.

À la lumière de ces deux comparaisons indirectes ajustées par appariement, l'INESSS ne peut statuer sur l'efficacité comparative entre l'association dabrafénib/tramétinib et les traitements standards. Aucune conclusion n'a pu être également tirée quant à l'innocuité comparative, car celle-ci n'a pas été évaluée.

Perspective du patient
Durant l'évaluation de l'association dabrafénib/tramétinib, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patients ou d'associations de patients.

Perspective du clinicien
Durant l'évaluation de l'association dabrafénib/tramétinib, l'INESSS a reçu une lettre de cliniciens. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens qu'il a consultés.

Données cliniques
Les cliniciens consultés jugent que le pourcentage de réponse tumorale objective observé dans l'étude BRF113928 est élevé. De plus, même si la borne inférieure de l'intervalle de confiance est de 46 %, cela est aussi considéré cliniquement important. En l'absence de comparateur, certains mentionnent que les résultats obtenus ressemblent à ce qui est observé dans des études évaluant d'autres traitements ciblés en CPNPC. Toutefois, d'autres cliniciens soulignent que, puisque le pronostic des patients atteints d'un CPNPC métastatique porteur d'une mutation V600E dans le gène *BRAF* est mal caractérisé et qu'il n'y a pas de données comparatives directes ou indirectes de bonne qualité, il est impossible de statuer sur l'efficacité de l'association dabrafénib/tramétinib comparativement aux traitements standards.

En ce qui a trait à l'innocuité, certains cliniciens mentionnent que la toxicité de l'association dabrafénib/tramétinib n'est pas négligeable, tandis que l'immunothérapie est habituellement bien tolérée. En l'absence de comparaison indirecte ajustée ou directe, les cliniciens sont d'avis qu'il est difficile de statuer sur l'innocuité comparative de ces traitements.

En général, les cliniciens consultés déplorent le fait qu'il n'y ait pas de meilleures données disponibles sur l'association dabrafénib/tramétinib depuis l'évaluation de ces médicaments en deuxième intention de traitement du CPNPC métastatique porteur d'une mutation dans le gène *BRAF*, d'autant plus qu'une étude de phase II comparative semble réalisable (Clinical trials NCT04526782).

Besoin de santé comblé par le traitement
Un clinicien mentionne que l'association dabrafénib/tramétinib répond à un besoin de santé, notamment chez les patients qui sont non-fumeurs, puisque que, selon des analyses de sous-groupes de faible qualité méthodologique, l'immunothérapie seule ne serait pas efficace chez ces derniers. Toutefois, pour d'autres

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

cliniciens, puisque le besoin de santé est comblé en partie par le pembrolizumab en association ou non avec la chimiothérapie, l'ajout de nouveaux médicaments à l'arsenal thérapeutique nécessite minimalement une preuve d'efficacité non inférieure à celle de ces traitements, ce que les données actuelles sur l'association dabrafénib/tramétinib ne permettent pas de démontrer.

Place de la thérapie

Certains cliniciens sont d'avis que l'association dabrafénib/tramétinib pourrait être privilégiée en première intention de traitement du CPNPC métastatique porteur d'une mutation V600E dans le gène *BRAF*, d'autant plus qu'il s'agit d'une thérapie ciblée (plausibilité biologique) et que certaines lignes directrices le placent à cette intention (NCCN 2020). Ainsi, cette association pourrait ajouter une intention de traitement à celles déjà existantes. Toutefois, les critères de remboursement prévus à la *Liste des médicaments – Établissements* ne permettent pas l'administration d'une immunothérapie en association ou non à la chimiothérapie à la suite d'un échec au dabrafénib/tramétinib. Une autorisation du comité de convenance du centre hospitalier serait nécessaire afin de pouvoir l'utiliser. Pour d'autres cliniciens, bien que l'intégration de l'association dabrafénib/tramétinib à la séquence de traitements puisse possiblement apporter des bénéfices, la séquence optimale de traitements est inconnue. Advenant son utilisation en pratique, il ne serait pas possible de discriminer s'il est préférable d'utiliser l'association dabrafénib/tramétinib avant ou après l'immunothérapie. Ce sont ces constats que les nouvelles recommandations de l'ASCO émettent (ASCO 2021).

À la lumière de ces informations, les cliniciens sont d'avis que les thérapies ciblées, comme l'association dabrafénib/tramétinib, constituent généralement une option de traitement à privilégier lorsque les caractéristiques de la maladie permettent d'y avoir recours, en raison de leur mécanisme d'action, de leur administration par voie orale et de leur toxicité perçue comme différente des autres traitements. Toutefois, dans un contexte de recommandation à des fins de remboursement public, plusieurs cliniciens soulignent que l'efficacité et l'innocuité des médicaments doivent être appuyées de données comparatives en regard des standards de soins, et ce, peu importe leur classe thérapeutique. Ainsi, en l'absence de données comparatives robustes et considérant le pronostic mal caractérisé des patients atteints d'un CPNPC métastatique porteur d'une mutation V600E dans le gène *BRAF*, la preuve est incomplète et insatisfaisante pour la plupart des cliniciens. Des données supplémentaires sont nécessaires pour corroborer l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'association dabrafénib/tramétinib par rapport aux traitements standards dans ce contexte clinique.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de l'association dabrafénib/tramétinib n'est pas démontrée pour le traitement des adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique porteur d'une mutation V600E dans le gène *BRAF*.

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

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

Motifs de la position majoritaire

- Les données provenant de l'étude BRF113928 ne permettent pas de statuer sur les bénéfices cliniques nets de l'association dabrafénib/tramétinib, en raison des limites méthodologiques et de la portée de cette étude.
- Bien que le taux de réponse objective obtenu soit élevé, l'absence de traitement comparateur et le pronostic mal caractérisé de cette population particulière rendent impossible la quantification de l'ampleur des résultats obtenus dans l'étude.
- La toxicité de l'association dabrafénib/tramétinib est non négligeable, avec une fréquence importante d'effets indésirables de grade 3 ou 4.
- Les comparaisons indirectes ne permettent pas de statuer sur l'efficacité et l'innocuité comparatives du dabrafénib, en association avec le tramétinib, par rapport aux traitements standards.
- Bien qu'il existe un besoin de santé chez la population atteinte d'un CPNPC métastatique porteur d'une mutation V600E dans le gène *BRAF*, les données évaluées ne permettent pas d'établir que l'association dabrafénib/tramétinib pourrait le combler.

Motifs de la position minoritaire

- Le pourcentage de réponse tumorale objective observé dans l'étude BRF113928 est élevé et ressemble à ce qui est observé dans des études évaluant d'autres thérapies ciblées en CPNPC.
- Bien qu'importante, la toxicité de l'association dabrafénib/tramétinib peut être gérable.
- Malgré le fait que le CPNPC métastatique porteur d'une mutation V600E dans le gène *BRAF* puisse répondre au pembrolizumab en association ou non à la chimiothérapie, le dabrafénib en association avec le tramétinib pourrait combler un besoin de santé, par son mécanisme d'action différent et son mode d'administration favorable. D'ailleurs, une thérapie ciblée constitue généralement une option de traitement à privilégier.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Auliac JB, Bayle S, Vergnenegre A, et coll.** Patients with non-small-cell lung cancer harbouring a *BRAF* mutation: A multicentre study exploring clinical characteristics, management, and outcomes in a real-life setting: Explore GFPC 02-14. Curr Oncol 2018;25(5):e398-e402.
- **Barlesi F, Mazieres J, Merlio J, et coll.** Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Lancet 2016;387:1415-26.
- **Bracht JWPm Karachaliou N, Bivona T, et coll.** BRAF mutations classes I, II, and III in NSCLC patients included in the SLLIP trial: The need for a new pre-clinical treatment rationale. Cancers (Basel) 2019;11(9):1381.
- **Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll.** Projected estimates of cancer in Canada in 2020. CMAJ 2020;192(9):E199-E205.
- **Cardarella S, Ogino A, Nishino M, et coll.** Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2013; 19:4532-40.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2019. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2019. [En ligne. Page consultée le 6 octobre 2020]. Disponible à : cancer.ca/Statistiques-cancer-Canada-2019-FR
- **Couraud S, Barlesi F, Fontaine-Deraluelle C, et coll.** Clinical outcomes of non-small-cell lung cancer patients with BRAF mutations: Results from the French Cooperative Thoracic Intergroup biomarkers France study. Eur J Cancer 2019;116:86-97.
- **Dagogo-Jack PIM, Yeap YB, Ambrogio C, et coll.** Impact of BRAF Mutation Class on Disease Characteristics and Clinical Outcomes in BRAF-mutant Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2019;25(1):158-165.

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

- **Dudnik E, Peled N, Nechushtan H, et coll.** BRAF mutant lung cancer: Programmed death ligand 1 expression, tumor mutational burden, microsatellite instability status, and response to immune check-point inhibitors. J Thorac Oncol 2018;13(8):1128-37.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-47.
- **European Society for Medical Oncology (ESMO).** Qu'est-ce que le cancer du poumon non à petites cellules ? 2019.
- **Guisier F, Dubos-Arvis C, Vinas F, et coll.** Efficacy and safety of anti-PD-1 immunotherapy in patients with advanced NSCLC with BRAF, HER2, or MET mutations or RET translocation: GFPC 01-2018. J Thorac Oncol 2020;15:628-36.
- **Hanna N, Schneider B, Temin S, et coll.** Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer with driver alterations: ASCO and OH (CCO) Joint guideline update. J Clin Oncol 2021.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Tafinlar[MC]et Mekinist[MC] – Cancer du poumon non à petites cellules. Québec. QC : INESSS; 2017. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Decembre_2017/Tafinlar-Mekinist_CPNPC_2017_12.pdf
- **Litvak A, Paik P, Woo K, et coll.** Clinical characteristics and course of 63 patients with BRAF mutant lung cancers. J Thorac Oncol 2014;9:1669-74.
- **Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, et coll.** Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. J Clin Oncol 2011;29:3574–9.
- **Mazières J, Drilon A, Lusque A, et coll.** Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver-alterations: Results from the IMMUNOTARGET registry. Ann Oncol 2019;30(8):1321-28.
- **Mok TSWY, Thongprasert S, Yang CH, et coll.** Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009; 361(10):947–57.
- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**. Clinical practice guidelines in oncology: Non-small cell lung cancer. Version 6.2020, 2020.
- **Planchard D, Bess B, Groen HJM, et coll.**The updated overall survival and genomic analysis from a single-arm phase 2 study of dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E mutant metastatic non-small cell lung cancer. ASCO Virtual Meeting, May 29-31, 2020.
- **Planchard D, Smit E, Groen H, et coll.** Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF V600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer: An open-label phase 2 trial. Lancet Oncol 2017;18:1307-16.
- **Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et coll.** Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2012; 13(3):239–46.
- **Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et coll.** Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol 2013; 31(27):3327–34.
- **Shaw A, Kim D-W, Nakagawa,K. et coll.** Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. N Engl J Med 2013; 368:2385-94.
- **Tissot C, Couraud S, Tanguy R, et coll.** Clinical characteristics and outcomes of patients with lung cancer harboring BRAF mutations. Lung Cancer 2016;91:23-8.

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

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

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
ALEXION	Soliris	éculizumab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (30 ml)	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
AMGEN	Riabni	rituximab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (10 ml et 50 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Traitement du lymphome non hodgkinien (LNH) et de la leucémie lymphoïde chronique (LLC)
AMGEN	Riabni	rituximab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (10 ml et 50 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments Médicament d'exception Traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PAR)
AVIR	Jorveza	budésonide	Co. Diss. Orale	0,5 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
AVIR	Jorveza	budésonide	Co. Diss. Orale	1 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
AZC	Lynparza	olaparib	Co.	100 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Introduction du test diagnostic campagnon Atténuation du fardeau économique Ajout d'une indication reconnue sur la Liste des médicaments – Cancer de la prostate présentant une mutation d'un gène BRCA
AZC	Lynparza	olaparib	Co.	150 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Introduction du test diagnostic campagnon Atténuation du fardeau économique Ajout d'une indication reconnue sur la Liste des médicaments – Cancer de la prostate présentant une mutation d'un gène BRCA
AZC	Lynparza	olaparib	Co.	100 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique Cancer de la prostate présentant une mutation du gène ATM

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
AZC	Lynparza	olaparib	Co.	150 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique Cancer de la prostate présentant une mutation du gène ATM
JUNO	Noromby	énoxaparine	Sol. Inj. S.C. (ser)	100 mg/1,0 ml	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
JUNO	Noromby	énoxaparine	Sol. Inj. S.C. (ser)	30 mg /0,3 ml	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
JUNO	Noromby	énoxaparine	Sol. Inj. S.C. (ser)	40 mg/0,4 ml	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
JUNO	Noromby	énoxaparine	Sol. Inj. S.C. (ser)	60 mg/0,6 ml	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
JUNO	Noromby	énoxaparine	Sol. Inj. S.C. (ser)	80 mg/0,8 ml	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
JUNO	Noromby HP	énoxaparine	Sol. Inj. S.C. (ser)	150 mg/0,8 ml	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
JUNO	Noromby HP	énoxaparine	Sol. Inj. S.C. (ser)	150 mg/1,0 ml	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
MEDUNIK	Ruzurgi	amifampridine	Co.	10 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
MERCK	Hadlima	adalimumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	50 mg/ml (0,8 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
MERCK	Hadlima PushTouch	adalimumab	Sol. Inj. S.C. (stylo)	50 mg/ml (0,8 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
NOVARTIS	Mekinist	tramétinib	Co.	0,5 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
NOVARTIS	Mekinist	tramétinib	Co.	2 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
NOVARTIS	Tafinlar	dabrafénib (mésylate de)	Caps.	50 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
NOVARTIS	Tafinlar	dabrafénib (mésylate de)	Caps.	75 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
ROCHE	Enspryng	satralizumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	120 mg/ml	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
SANDOZ	Inclunox	énoxaparine	Sol. Inj. S.C. (ser)	100 mg/1 ml	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
SANDOZ	Inclunox	énoxaparine	Sol. Inj. S.C. (ser)	30 mg /0,3 ml	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
SANDOZ	Inclunox	énoxaparine	Sol. Inj. S.C. (ser)	40 mg/0,4 ml	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
SANDOZ	Inclunox	énoxaparine	Sol. Inj. S.C. (ser)	60 mg/0,6 ml	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
SANDOZ	Inclunox	énoxaparine	Sol. Inj. S.C. (ser)	80 mg/0,8 ml	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
SANDOZ	Inclunox HP	énoxaparine	Sol. Inj. S.C. (ser)	150 mg/0,8 ml	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
SANDOZ	Inclunox HP	énoxaparine	Sol. Inj. S.C. (ser)	150 mg/1 ml	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
TAKEDA	Alunbrig	brigatinib	Co.	180 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
TAKEDA	Alunbrig	brigatinib	Co.	30 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
TAKEDA	Alunbrig	brigatinib	Co.	90 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
TAKEDA	Alunbrig	brigatinib	Trousse	90 mg (7 co.) - 180 mg (21 co.)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique

Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux
Québec