

AVIS AU MINISTRE

DE

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

**Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
1^{er} février 2018**

Avis transmis au ministre le 1^{er} février 2018

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|----|
| ▪ <i>MAVIRET^{MC} – Hépatite C chronique</i> | 4 |
| ▪ <i>OPDIVO^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules</i> | 25 |
| ▪ <i>TREMFYA^{MC} – Psoriasis en plaques</i> | 28 |

ANNEXE I : TABLEAU DES AVIS DE L'INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX TRANSMIS AU MINISTRE LE 1^{ER} FÉVRIER 2018

Veillez prendre note qu'en vertu de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (L.R.Q., 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 (L.R.Q., 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.

Président

M. Roger Paquet, consultant

Membres

D^r Howard Bergman, directeur département de médecine familiale, Centre universitaire de santé McGill

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

D^r James Brophy, cardiologue, Centre universitaire de santé McGill, et professeur d'épidémiologie, Université McGill

M. Carl Lacharité, professeur et chercheur – Département de psychologie, Université du Québec à Trois-Rivières

M^{me} Patricia Lefebvre, pharmacienne, directrice de la qualité, de la sécurité des patients et de la performance, Centre universitaire de santé McGill

D^r Robert Maguire, médecin retraité du réseau de la santé et des services sociaux

M^{me} Louise Nadeau, professeure titulaire – Département de psychologie, Université de Montréal, chercheure associée à l'Institut universitaire en santé mentale Douglas de l'Université McGill

M^{me} Angèle St-Jacques, infirmière, gestionnaire retraitée du réseau de la santé et des services sociaux

D^{re} Maryse Turcotte, directrice des services professionnels par intérim, CHU de Québec – Université Laval

Président

D^r Stéphane P. Ahern, interniste-intensiviste, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital Maisonneuve-Rosemont), professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

Vice-président

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

Membres

D^{re} Julie Bergeron, interniste, CHU de Québec – Université Laval (Hôpitaux de l'Enfant-Jésus et Hôpital du Saint-Sacrement)

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

M. Jean Bournival, pharmacien d'établissement, CISSS Chaudière-Appalaches (Hôtel-Dieu de Lévis)

M. Jean-Philippe Côté, pharmacien en établissement de santé

M. Martin Darveau, adjoint à l'usage optimal du médicament et à la recherche – CHU de Québec - Université Laval

M. Marc Desmarais, pharmacien, consultant en affaires pharmaceutiques

D^{re} Sylviane Forget, gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

D^r 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

M. Bernard Keating, professeur associé, Faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval, professeur d'éthique, Faculté de pharmacie, Université Laval

M^e Thérèse Leroux, professeure titulaire, Centre de recherche en droit public, Faculté de droit, Université de Montréal

D^r Jacques Morin, gériatre, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus)

D^r Daniel Rizzo, médecin de famille, MédiClinique de la Capitale, Urgence CHU de Québec, professeur agrégé de médecine, Université Laval

D^{re} Geneviève Soucy, microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpitaux de l'Enfant-Jésus et du Saint-Sacrement)

Membres citoyens

M^{me} Rosanna Baraldi

M^{me} Marie-France Boudreault

Spécialité des autres experts consultés : dermatologie et hépatologie.

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.

MAVIRET^{MC} – Hépatite C chronique

Avis transmis au ministre en février 2018

Marque de commerce : Maviret

Dénomination commune : Glécaprévir/pibrentasvir

Fabricant : Abbvie

Forme : Comprimé

Teneur : 100 mg - 40 mg

Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception

(Patients naïfs ou expérimentés à un traitement à base d'interféron ou de sofosbuvir)

Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – Avec conditions

(Patients expérimentés à un inhibiteur de la protéine NS5A ou un inhibiteur de la protéase NS3/4A)

RECOMMANDATION – Patients naïfs ou expérimentés à un traitement à base d'interféron ou de sofosbuvir)

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Maviret^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des patients atteints d'hépatite C chronique, n'ayant jamais été traités ou ayant déjà reçu un traitement à base d'interféron ou de sofosbuvir.

Indications reconnues pour le paiement

- ◆ en monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, qui n'ont jamais reçu de traitement contre le VHC.

L'autorisation est accordée pour une période maximale de 8 semaines chez les personnes sans cirrhose et pour une période maximale de 12 semaines chez les personnes qui présentent une cirrhose compensée (score Metavir de F4 ou équivalent).

- ◆ en monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6, qui ont déjà eu un échec thérapeutique à un traitement à base d'interféron alfa pégylé ou à base de sofosbuvir, mais n'ayant jamais été traitées par un inhibiteur de la protéase NS3/4A ou un inhibiteur de la protéine NS5A.

L'autorisation est accordée pour une période maximale de 8 semaines chez les personnes sans cirrhose et pour une période maximale de 12 semaines chez les personnes qui présentent une cirrhose compensée (score Metavir de F4 ou équivalent).

- ◆ en monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 3, ne présentant pas de cirrhose décompensée et qui ont déjà eu un échec thérapeutique à une association ribavirine/interféron alfa pégylé ou à une association sofosbuvir/ribavirine, mais n'ayant jamais été traitées par un inhibiteur de la protéase NS3/4A, ni par un inhibiteur de la protéine NS5A.

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

L'autorisation est accordée pour une période maximale de 16 semaines.

RECOMMANDATION – Patients expérimentés à un inhibiteur de la protéine NS5A ou un inhibiteur de la protéase NS3/4A

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Maviret^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1, ayant déjà reçu un inhibiteur de la protéine NS5A ou un inhibiteur de la protéase NS3/4A, si la condition suivante est respectée et selon les indications reconnues proposées.

Condition

- Atténuation du fardeau économique.

Indications reconnues pour le paiement

- ◆ en monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1, ne présentant pas de cirrhose décompensée et qui ont déjà eu un échec thérapeutique à un inhibiteur de la protéase NS3/4A, mais n'ayant jamais été traitées par un inhibiteur de la protéine NS5A.

L'autorisation est accordée pour une période maximale de 12 semaines.

- ◆ en monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1, ne présentant pas de cirrhose décompensée et qui ont déjà eu un échec thérapeutique à un inhibiteur de la protéine NS5A, mais n'ayant jamais été traitées par un inhibiteur de la protéase NS3/4A.

L'autorisation est accordée pour une période maximale de 16 semaines.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Maviret^{MC} est un comprimé d'association à doses fixes de glécaprévir/pibrentasvir, deux antiviraux à action directe (AAD). Le glécaprévir est un inhibiteur de la protéase NS3/4A tandis que le pibrentasvir est un inhibiteur de la protéine NS5A. Ils inhibent la réplication virale dans les cellules hôtes infectées. Maviret^{MC} est indiqué « pour le traitement des adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, présentant ou non une cirrhose compensée, y compris les patients atteints d'une infection par le VHC de génotype 1 qui ont déjà été traités soit par un inhibiteur de la protéine NS5A, soit par un inhibiteur de la protéase NS3/4A, mais pas par ces deux classes d'inhibiteurs ».

Actuellement, plusieurs antiviraux sont inscrits sur les listes des médicaments, à certaines conditions, dont des associations d'AAD telles que ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir/dasabuvir (Holkira Pak^{MC}), elbasvir/grazoprévir (Zepatier^{MC}), lédirasvir/sofosbuvir (Harvoni^{MC}) et sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa^{MC}).

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

Il s'agit de la première évaluation de Maviret^{MC} par l'INESSS, laquelle a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi la documentation évaluée, les études suivantes ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique :

- ENDURANCE-1 et ENDURANCE-3 (Zeuzem 2018);
- ENDURANCE-2, ENDURANCE-4 et SURVEYOR-II partie 4 (Asselah 2017);
- EXPEDITION-1 (Forns 2017);
- SURVEYOR-II partie 3 (Wyles 2017);
- EXPEDITION-4 (Gane 2017);
- MAGELLAN-I partie 2 (Poordad 2017).

Hépatite C chronique de génotypes 1, 2, 4, 5 ou 6

Patients sans cirrhose

L'étude ENDURANCE-1 est un essai de non-infériorité de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité de Maviret^{MC} administré pendant 8 semaines ou 12 semaines chez 703 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 1. Certains patients étaient co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1); cependant, tous étaient exempts de cirrhose. Ils n'avaient jamais été traités ou avaient déjà eu un échec thérapeutique à un traitement contenant de l'interféron ou un traitement contenant du sofosbuvir et de la ribavirine. Les patients ont été répartis pour recevoir une dose unique quotidienne de 300 mg – 120 mg de glécaprèvir/pibrentasvir pendant 8 semaines (n = 351) ou 12 semaines (n = 352).

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients ayant atteint une réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement (RVS12). Une analyse statistique de non-infériorité a été réalisée en se basant sur le taux de RVS12 obtenu avec le traitement standard au moment de l'étude. La non-infériorité est démontrée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de la proportion de patients atteignant une RVS12 est supérieure à 91 %. Si le critère de non-infériorité est satisfait, la non-infériorité du traitement de 8 semaines par rapport à celui de 12 semaines est évaluée.

L'étude ENDURANCE-2 est un essai de phase III, multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlé par placebo, réalisé chez des adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 2. Les patients étaient exempts de cirrhose, n'avaient jamais été traités ou avaient déjà reçu un traitement contenant de l'interféron ou un traitement contenant du sofosbuvir et de la ribavirine. Cette étude a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Maviret^{MC}. L'ajout du groupe placebo avait pour but de comparer l'innocuité entre les groupes. Les patients ont été répartis, selon un ratio de 2:1, pour recevoir Maviret^{MC} durant 12 semaines ou un placebo. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon les antécédents de traitement. Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients ayant atteint une RVS12. Une analyse statistique de non-infériorité a été réalisée en se basant sur le taux de RVS12 obtenu avec le traitement standard au moment de l'étude. La non-infériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC95 % du taux de RVS12 est supérieure à 89 %, tandis que la supériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC95 % du taux de RVS12 est supérieure à 95 %.

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

L'étude ENDURANCE-4 est une étude de cohorte prospective sans insu, réalisée chez 121 adultes présentant une hépatite C chronique de génotype 4, 5 ou 6, sans cirrhose, n'ayant jamais été traités ou ayant reçu un traitement contenant de l'interféron ou un traitement contenant du sofosbuvir et de la ribavirine. Cette étude a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Maviret^{MC} administré pendant 12 semaines. Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients ayant atteint une RVS12.

SURVEYOR-II partie 4 est un essai de phase III, multicentrique, sans insu, réalisé chez 203 adultes présentant une hépatite C chronique de génotype 2, 4, 5 ou 6, sans cirrhose, n'ayant jamais été traités ou ayant reçu un traitement contenant de l'interféron, ou un traitement contenant du sofosbuvir et de la ribavirine. Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients ayant atteint une RVS12 à la suite d'un traitement de 8 semaines. Pour les patients atteints du virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 2, une analyse statistique de non-infériorité a été réalisée en se basant sur le taux de RVS12 obtenu avec le traitement standard au moment de l'étude. La non-infériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC95 % de la proportion de patients atteignant une RVS12 est supérieure à 89 %.

Les principaux résultats des études décrites ci-dessus, obtenus selon l'analyse sur la population en intention de traitement, sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de Maviret^{MC} chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotypes 1, 2, 4, 5 ou 6, sans cirrhose (Asselah 2017, Zeuzem 2018)

| Proportion de patients ayant atteint une RVS12 | Maviret ^{MC} x 8 semaines (IC95 %) | Maviret ^{MC} x 12 semaines (IC95 %) |
|---|--|---|
| ENDURANCE-1 | | |
| VHC de génotype 1 | 99,1 % (98 % à 100 %) (n = 351) | 99,7 % (99 % à 100 %) (n = 352) |
| ENDURANCE-2, ENDURANCE-4, SURVEYOR-2 (partie 4) | | |
| VHC de génotype 2 | 98 % (94,1 % à 99,3 %) (n = 145) | 99,5 % (98,5 % à 100 %) (n = 202) |
| VHC des génotypes 4 à 6 combinés | 93 % (83,6 % à 97,3 %) (n = 58) | 99 % (83,6 % à 97,3 %) (n = 121) |
| VHC de génotype 4 | 93 % (n = 46) | 99 % (n = 76) |
| VHC de génotype 5 | 100 % (n = 2) | 100 % (n = 26) |
| VHC de génotype 6 | 90 % (n = 10) | 100 % (n = 19) |

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RVS12 : Réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement; VHC : Virus de l'hépatite C.

Les éléments clés ciblés durant l'analyse des études sont les suivants :

- Ces études sont de faible niveau de preuve, car il s'agit d'essais sans traitement comparateur actif. Toutefois, compte tenu de la maladie et de l'objectif d'évaluation principal robuste, ce devis est jugé approprié.
- L'objectif d'évaluation principal, la RVS12, est jugé pertinent dans le contexte du traitement de l'hépatite C chronique.
- Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et la population étudiée représente bien celle qui serait traitée au Québec, ce qui appuie la validité externe.
- Le nombre de patients atteints du VHC de génotypes 1 ou 2 est suffisant, mais celui des patients atteints de génotypes 5 et 6 est faible. Cependant, il est connu que les patients avec ces génotypes sont peu nombreux au Québec.

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

Les résultats de ces études montrent que Maviret^{MC} entraîne des taux de RVS12 très élevés chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotypes 1, 2, 4, 5 ou 6 et ils appuient son utilisation pendant 8 semaines chez les patients exempts de cirrhose.

Patients avec cirrhose compensée

L'étude EXPEDITION-1 est un essai de phase III, multicentrique, sans insu et sans comparateur. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Maviret^{MC} administré pendant 12 semaines chez 146 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotypes 1, 2, 4, 5 ou 6 et présentant une cirrhose compensée. Ces sujets n'avaient jamais été traités ou avaient déjà eu un échec thérapeutique avec un traitement contenant de l'interféron ou le sofosbuvir associé à la ribavirine. L'objectif d'évaluation principal est la proportion de patients ayant présenté une RVS12. Les principaux résultats, obtenus chez la population en intention de traiter, figurent au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de Maviret^{MC} chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6, présentant une cirrhose compensée (Forns 2017)

| Proportion de patients ayant atteint une RVS12 | Maviret ^{MC} x 12 semaines |
|---|-------------------------------------|
| VHC des génotypes 1, 2, 4, 5 ou 6 combinés (IC95 %) | 99 % (98 % à 100 %) (n = 146) |
| VHC de génotype 1 | 99 % (n = 90) |
| VHC de génotype 2 | 100 % (n = 31) |
| VHC de génotype 4 | 100 % (n = 16) |
| VHC de génotype 5 | 100 % (n = 2) |
| VHC de génotype 6 | 100 % (n = 7) |

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RVS12 : Réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement; VHC : Virus de l'hépatite C.

Les éléments clés ciblés durant l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de faible niveau de preuve, en raison de l'absence de comparateur. Toutefois, compte tenu du contexte de la maladie et de l'objectif d'évaluation principal robuste, ce devis est jugé approprié.
- L'objectif d'évaluation principal, la RVS12, est jugé pertinent dans le contexte du traitement de l'hépatite C chronique.
- Peu de patients ont été perdus de vue.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées. La majorité d'entre eux n'avaient jamais reçu de traitement (environ 75 %). Parmi les 36 patients ayant déjà été traités, 31 % ont eu un échec au sofosbuvir associé à la ribavirine, ce qui appuie la validité externe.
- Le nombre de patients atteints du VHC des génotypes 5 et 6 est faible, ce qui est attendu compte tenu de la rareté de ces génotypes.

Les résultats démontrent qu'un traitement de 12 semaines entraîne une RVS12 chez une proportion très élevée de patients avec cirrhose compensée, atteints d'hépatite C chronique de génotypes 1, 2, 4, 5 ou 6.

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

Hépatite C chronique de génotype 3

L'étude ENDURANCE-3 est un essai de non-infériorité réalisé chez 390 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 3, exempts de cirrhose, n'ayant jamais été traités. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir Maviret^{MC} à raison d'une dose quotidienne de 300 mg – 120 mg (n = 233) ou l'association sofosbuvir/daclatasvir à raison d'une dose quotidienne de 400 mg – 60 mg (n = 115), pendant 12 semaines. Puisque des résultats d'études de phase II ont montré qu'un traitement de 8 semaines de Maviret^{MC} est efficace chez cette population, un amendement au protocole a permis l'ajout d'un groupe de patients supplémentaire. Ces patients ont reçu Maviret^{MC} pendant 8 semaines.

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients ayant atteint une RVS12. La non-infériorité entre un traitement de 12 semaines de Maviret^{MC} et un traitement de 12 semaines de l'association sofosbuvir/daclatasvir est démontrée si l'un des critères suivants est satisfait :

- la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure à -6 % pour la différence d'efficacité entre ces deux traitements;
- la borne inférieure de l'IC95 % du taux de RVS12 à la suite du traitement de 12 semaines de Maviret^{MC} est supérieure à 92 %.

La non-infériorité du traitement de 8 semaines par rapport à celui de 12 semaines de Maviret^{MC} est démontrée si l'un des critères suivants est satisfait :

- la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % (IC97,5 %) est supérieure à -6 % pour la différence d'efficacité entre ces deux traitements;
- la borne inférieure de l'IC95 % du taux de RVS12 à la suite d'un traitement de 8 semaines de Maviret^{MC} est supérieure à 92 %.

L'étude SURVEYOR-II partie 3 est un essai de phase III, multicentrique, sans insu, à répartition aléatoire. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Maviret^{MC} administré pendant 12 semaines ou 16 semaines, chez 131 patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 3, sans cirrhose décompensée. Les patients n'avaient jamais été traités ou avaient déjà eu un échec thérapeutique avec un traitement contenant de l'interféron alfa pégylé, ou un traitement contenant du sofosbuvir et de la ribavirine. Les patients ayant déjà reçu un inhibiteur de la protéine NS5A ou de la protéase NS3/4A étaient exclus. Seuls les patients sans cirrhose et ayant déjà été traités ont été répartis aléatoirement pour recevoir Maviret^{MC} pendant 12 semaines (n = 22) ou 16 semaines (n = 22). L'objectif d'évaluation principal était la proportion de patients ayant obtenu une RVS12.

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

Principaux résultats d'efficacité chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 3 (Wyles 2017, Zeuzem 2018)

| Proportion de patients ayant atteint une RVS12 | Maviret ^{MC} | Daklinza ^{MC} / Sovaldi ^{MC} a |
|--|---|--|
| ENDURANCE-3 | | |
| Patients naïfs ^b sans cirrhose | | |
| x 8 semaines (IC95 %) | 95 % (91 % à 98 %) (n = 157) ^c | s.o. |
| x 12 semaines (IC95 %) | 95 % (93 % à 98 %) (n = 233) ^d | 97 % (93 % à 99,9 %) (n = 115) |
| SURVEYOR-II Partie 3 | | |
| Patients naïfs ^b avec cirrhose compensée | | |
| x 12 semaines | 98 % (n = 40) | s.o. |
| Patients ayant déjà été traités ^e , sans cirrhose | | |
| x 12 semaines | 91 % (n = 22) | s.o. |
| x 16 semaines | 95 % (n = 22) | s.o. |
| Patients ayant déjà été traités ^e , avec cirrhose compensée | | |
| x 16 semaines | 96 % (n = 47) | s.o. |

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; IC97,5 % : Intervalle de confiance à 97,5 %; RVS12 : Réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement; s.o. : Sans objet; VHC : Virus de l'hépatite C.

a Daclatasvir en association avec sofosbuvir.

b Patients n'ayant jamais été traités.

c La différence entre le taux de RVS12 obtenu avec le traitement de 8 semaines et celui obtenu avec 12 semaines est de -0,4 % (IC97,5 % : -5,4 à 4,6 %).

d La différence entre le taux de RVS12 du traitement de 12 semaines avec Maviret^{MC} et celui du traitement de 12 semaines avec l'association daclatasvir/sofosbuvir est de -1,2 % (IC95 % : -5,6 à 3,1 %).

e Patients ayant préalablement reçu un traitement contenant de l'interféron alfa pégylé, ou un traitement contenant du sofosbuvir et de la ribavirine.

Les éléments clés ciblés durant l'analyse des études sont les suivants :

- Le devis de l'étude ENDURANCE-3 est d'un niveau de preuve élevé. L'absence d'insu est acceptable, puisque le paramètre d'évaluation principal est robuste et objectif.
- Le traitement comparateur était adéquat au moment de l'étude, mais n'est plus un comparateur pertinent aujourd'hui en raison de l'évolution des traitements d'association d'AAD.
- L'étude SURVEYOR-II partie 3 est de faible niveau de preuve en raison de l'absence de comparateur. Toutefois, compte tenu du contexte de la maladie et de l'objectif d'évaluation principal robuste, ce devis est jugé approprié.
- Pour les deux études, le nombre de patients est suffisant et peu de patients ont été perdus de vue.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées. La population étudiée représente bien celle qui serait traitée au Québec, ce qui appuie la validité externe.

Chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 3, sans cirrhose et jamais traités, les résultats de l'étude ENDURANCE-3 montrent que la non-infériorité d'un traitement de 12 semaines avec Maviret^{MC} par rapport à celui de 12 semaines avec l'association daclatasvir/sofosbuvir est établie en ce qui a trait à la RVS12. Puisque la non-infériorité d'un traitement de 8 semaines par rapport à un traitement de 12 semaines de Maviret^{MC} est également démontrée, une durée de traitement de 8 semaines est cliniquement pertinente chez ces patients.

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

Chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 3 sans cirrhose et ayant déjà reçu un traitement, les résultats de l'étude SURVEYOR-II partie 3 montrent que le taux de RVS12 est numériquement plus élevé à la suite d'un traitement de 16 semaines qu'avec un traitement de 12 semaines. Bien qu'aucune analyse statistique ne permette de démontrer la supériorité du traitement de 16 semaines, l'INESSS considère qu'il est préférable de traiter ces patients sur une telle durée.

Hépatite C chronique de génotype 1 – Patients ayant déjà été traités avec un inhibiteur de la NS3/4A ou un inhibiteur de la NS5A

L'étude MAGELLAN 1 partie 2 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité de Maviret^{MC}, administré pendant 12 semaines ou 16 semaines, chez 91 patients atteints d'hépatite C chronique de génotypes 1 ou 4, sans cirrhose décompensée, ayant eu un échec à un traitement contenant un inhibiteur de la protéine NS5A, un inhibiteur de la protéase NS3/4A ou un inhibiteur de chacune de ces deux classes d'antiviraux. Les sujets ont été répartis pour recevoir un traitement de 12 semaines ou de 16 semaines de Maviret^{MC}. Il est à noter que les résultats des sujets qui n'avaient pas répondu aux deux classes d'inhibiteurs n'ont pas été évalués par l'INESSS, puisque l'utilisation de Maviret^{MC} chez ces derniers n'est pas approuvée par Santé Canada. Les principaux résultats retenus sont donc les suivants :

- Les sujets qui n'avaient pas répondu à un traitement comprenant un inhibiteur de la protéase NS3/4A et qui n'avaient jamais été traités par un inhibiteur de la protéine NS5A ont atteint un taux de RVS12 de 100 % (IC95 % : 79 % à 100 %) et de 100 % (IC95 % : 77 % à 100 %) après respectivement 12 et 16 semaines de traitement.
- Les sujets qui n'avaient pas répondu à un traitement comprenant un inhibiteur de la protéine NS5A et qui n'avaient jamais été traités par un inhibiteur de protéase NS3/4A ont atteint un taux de RVS de 88 % (IC95 %; 64 % à 97 %) et de 94 % (IC95 %; 74 % à 99 %) après respectivement 12 et 16 semaines de traitement.

Le devis de cette étude est jugé approprié compte tenu du contexte de la maladie et de l'objectif d'évaluation principal. Le nombre de patients porteurs du VHC de génotype 4 est cependant très faible (n = 4), ce qui ne permet pas l'extrapolation des résultats d'efficacité obtenus à ce génotype. Ainsi, les résultats de cette étude s'appliquent aux patients porteurs du VHC de génotype 1 seulement. De plus, ils montrent qu'un traitement de 12 semaines de Maviret^{MC} chez les patients ayant eu un échec à un traitement contenant un inhibiteur de protéase NS3/4A et un traitement de 16 semaines chez ceux ayant déjà reçu un inhibiteur de la protéine NS5A ont procuré des pourcentages de RVS12 élevés.

Hépatite C chronique de génotypes 1 à 6 – Patients présentant une insuffisance rénale chronique

L'étude EXPEDITION-4 est une étude de phase III à groupe unique, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Maviret^{MC} administré durant 12 semaines chez des sujets infectés par le VHC de génotypes 1 à 6 et présentant une maladie rénale chronique de stade 4 ou 5, selon la classification du National Kidney Foundation, Kidney Disease outcomes Quality Initiative (K/DOQI) (Inker 2014), y compris les patients sous dialyse. Les patients devaient avoir un débit de filtration glomérulaire de moins de 30 ml par minute par 1,73 m² de surface corporelle. Quoique cette étude ne comporte pas de traitement comparateur, son devis est jugé approprié compte tenu du contexte de la maladie et de l'objectivité du paramètre d'évaluation principal. Ses résultats montrent qu'un traitement de 12 semaines procure une RVS12 chez 98 % des sujets. Aucun échec virologique n'a été observé. Ces résultats sont jugés cliniquement significatifs.

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

Innocuité

L'ensemble des données analysées permet d'affirmer que Maviret^{MC} est généralement bien toléré. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les céphalées et la fatigue et ceux-ci sont principalement d'intensité légère. Il y a eu peu d'effets indésirables graves liés au traitement et peu d'abandons en raison de la toxicité. La fréquence et la gravité des effets indésirables observés chez les sujets atteints de cirrhose sont similaires à ceux des patients exempts de cirrhose. Par ailleurs, la présence d'une maladie rénale chronique grave n'affecte pas le profil d'innocuité.

Résultats relatifs à la résistance

Dans les essais cliniques évalués, le pourcentage d'échec virologique chez les patients traités avec Maviret^{MC} est faible. Les résultats montrent que la majorité des patients présentant initialement des substitutions associées aux résistances aux inhibiteurs de la protéase NS3 ou aux inhibiteurs de la protéine NS5A ont obtenu une RVS12. Ainsi, les bénéfices de Maviret^{MC} sont observés indépendamment de la présence de substitutions associées aux résistances.

Besoin de santé

Le traitement de l'hépatite C chronique a évolué au cours des dernières années avec l'arrivée d'AAD tels qu'Holkira Pak^{MC}, Eplusa^{MC}, Harvoni^{MC} et Zépatier^{MC}. Ces traitements oraux entraînent des pourcentages de RVS12 élevés pour l'ensemble des génotypes et ils sont globalement bien tolérés. Maviret est une option supplémentaire qui s'ajoute à l'arsenal thérapeutique. Actuellement, la majorité des AAD approuvés ont une durée de traitement de 12 semaines ou plus. Ainsi, le traitement de 8 semaines avec Maviret^{MC} serait particulièrement bénéfique pour les patients sans cirrhose atteints d'hépatite C chronique de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6 chez qui l'observance au traitement peut être problématique.

Présentement, les patients avec hépatite C chronique qui sont atteints d'une insuffisance rénale chronique grave, incluant les patients sous dialyse, ont peu d'options de traitement. Des AAD sécuritaires ne sont disponibles que pour les patients infectés par le VHC de génotype 1 ou 4. Puisque l'efficacité et l'innocuité de Maviret^{MC} ont été démontrées chez les patients avec insuffisance rénale chronique grave infectés par le VHC de génotypes 1 à 6, Maviret^{MC} comblerait un besoin de santé pour ceux atteints d'une hépatite de génotype 2, 3, 5 ou 6.

Il n'existe aucune option thérapeutique remboursée comme traitement de deuxième intention à la suite d'un échec à un traitement d'AAD (sans interféron ni ribavirine). Par conséquent, l'inscription de Maviret^{MC} comblerait un besoin de santé jugé important chez les patients atteints d'hépatite C chronique infectés par le VHC de génotype 1 qui ont déjà été traités soit par un inhibiteur de la protéine NS5A, soit par un inhibiteur de la protéase NS3/4A, mais pas par ces deux classes d'inhibiteurs.

Pour les patients de génotypes 1 à 6, n'ayant reçu aucun traitement antiviral ou ayant reçu une thérapie antérieure à base d'interféron ou de sofosbuvir, Maviret^{MC} constituerait une option thérapeutique supplémentaire par rapport aux options remboursées en ce moment.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que Maviret^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'hépatite C chronique.

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

Motifs de la position unanime

- Bien que les données cliniques proviennent majoritairement d'études dont le devis est de faible niveau de preuve, ce dernier est considéré comme approprié en raison du contexte de la maladie et du paramètre d'évaluation principal robuste qui cible une guérison complète de l'hépatite C chronique.
- Maviret^{MC} entraîne une RVS12 chez une proportion très élevée de sujets atteints d'hépatite C chronique de génotypes 1 à 6, sans cirrhose décompensée.
- Malgré le faible nombre de patients porteurs de certains génotypes, les membres jugent qu'en raison de la faible prévalence de ces génotypes, et des réponses virologiques très élevées, les résultats sont fiables.
- La démonstration d'efficacité s'applique également aux patients avec VHC de génotypes 1 à 6 atteints d'une maladie rénale chronique grave.
- Les RVS12 sont élevées chez les patients de génotype 1, ayant déjà reçu un traitement contenant soit un inhibiteur de la protéine NS5A ou un inhibiteur de la protéase NS3/4A.
- Le pourcentage d'échec virologique est faible, même chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 3.
- La présence de mutations de la NS5A ou de la NS3 n'influence pas la réponse au traitement.
- Maviret^{MC} est bien toléré.
- Comparativement aux options disponibles, la durée de traitement avec Maviret^{MC} est plus courte chez certains patients. Cela serait particulièrement bénéfique pour les patients dont l'observance au traitement peut être problématique.
- L'accès à cette association constituerait une nouvelle option thérapeutique chez les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique grave. Ce médicament vient combler un besoin de santé chez les patients insuffisants rénaux graves infectés par le VHC de génotypes 2, 3, 5 et 6, des options de traitement étant disponibles pour les génotypes 1 et 4.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de Maviret^{MC} est de 714,29 \$. Son coût de traitement pour 8 semaines, 12 semaines et 16 semaines est respectivement de 40 000 \$, 60 000 \$ et 80 000 \$, selon la population visée. En ce qui a trait aux comparateurs, les coûts de traitement varient selon le génotype, la durée de traitement, l'utilisation ou non de la ribavirine et le fait que le patient ait déjà été traité ou non. Ils se déclinent comme suit :

- Génotype 1 : le coût d'un traitement avec Eplclusa^{MC}, Harvoni^{MC}, Holkira^{MC} Pak et Zepatier^{MC} varie de 44 667 \$ à 134 000 \$.
- Génotype 2 : le coût d'un traitement avec Eplclusa^{MC} ou Sovaldi^{MC} varie de 58 044 \$ à 60 000 \$.
- Génotype 3 : le coût d'un traitement est de 60 000 \$ avec Eplclusa^{MC}, de 91 000 \$ avec l'association Daklinza^{MC}/Sovaldi^{MC} et de 116 090 \$ à 117 308 \$ avec Sovaldi^{MC}.
- Génotype 4 : le coût d'un traitement est de 60 000 \$ avec Eplclusa^{MC} et de 56 023 \$ à 79 569 \$ avec Zepatier^{MC}.
- Génotypes 5 et 6 : le coût d'un traitement avec Eplclusa^{MC} est de 60 000 \$.

En somme, dans la majorité des cas, le coût de traitement avec Maviret^{MC} est inférieur ou semblable à celui des options thérapeutiques inscrites sur les listes des médicaments.

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

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude coût-utilité non publiée a été effectuée par le fabricant. Elle compare Maviret^{MC} aux thérapies indiquées pour le traitement des patients atteints d'hépatite C chronique de génotypes 1 à 6. Toutefois, selon l'INESSS, pour les patients atteints d'hépatite C chronique ayant chacun des génotypes — qu'ils ne présentent pas de cirrhose ou qu'ils aient une cirrhose compensée —, une analyse coût-utilité ne constituerait pas un devis adéquat. Cela s'appuie sur le fait que l'efficacité de Maviret^{MC} est jugée semblable à celle des comparateurs retenus. Bien que certaines différences subsistent entre ceux-ci, notamment en ce qui concerne la durée du traitement, les modalités d'administration, la survenue d'effets indésirables liés à la prise concomitante de ribavirine et les interactions médicamenteuses, ces différences ne sont pas considérées comme des avantages inhérents au produit, mais plutôt comme des particularités favorisant ou non leur utilisation chez certains patients selon leurs caractéristiques individuelles. Pour ces raisons, l'INESSS a réalisé des analyses de minimisation des coûts afin d'apprécier l'efficacité de Maviret^{MC} relativement aux comparateurs jugés pertinents pour chacun des génotypes. Les tableaux suivants font état des résultats de ces analyses.

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

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Maviret^{MC} aux AAD inscrits sur les listes pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 (INESSS)

| MÉDICAMENT | COÛT D'UN TRAITEMENT | PARTS DE MARCHÉ ^a |
|---|---|------------------------------|
| Patients naïfs^b sans cirrhose | | |
| Maviret ^{MC} | 8 semaines : 40 000 \$ | s.o. |
| Epclusa ^{MC} | 12 semaines : 60 000 \$ | 24 % |
| Harvoni ^{MC} | 8 semaines ou 12 semaines : 44 667 \$ ou 67 000 \$ | 70 % |
| Holkira Pak | 12 semaines : 55 860 \$ | 2 % |
| Zepatier ^{MC} | 12 semaines : 56 023 \$ | 3 % |
| Coût moyen pondéré des comparateurs | 54 273 \$ | |
| Patients expérimentés^c sans cirrhose | | |
| Maviret ^{MC} | 8 semaines : 40 000 \$ | s.o. |
| Epclusa ^{MC} | 12 semaines : 60 000 \$ | 29 % |
| Harvoni ^{MC} | 12 semaines : 67 000 \$ | 64 % |
| Holkira ^{MC} Pak ± Ibavyr ^{MC} | 12 semaines : 55 860 \$ à 59 009 \$ | 3 % |
| Zepatier ^{MC} ± Ibavyr ^{MC} | 12 semaines ou 16 semaines : 56 023 \$ ou 78 896 \$ | 4 % |
| Coût moyen pondéré des comparateurs | 62 274 \$ | |
| Patients naïfs^b avec cirrhose compensée | | |
| Maviret ^{MC} | 12 semaines : 60 000 \$ | s.o. |
| Epclusa ^{MC} | 12 semaines : 60 000 \$ | 28 % |
| Harvoni ^{MC} | 12 semaines : 67 000 \$ | 67 % |
| Holkira ^{MC} Pak + Ibavyr ^{MC} | 12 semaines : 59 009 \$ | 1 % |
| Zepatier ^{MC} | 12 semaines : 56 023 \$ | 4 % |
| Coût moyen pondéré des comparateurs | 64 531 \$ | |
| Patients expérimentés^c avec cirrhose compensée | | |
| Maviret ^{MC} | 12 semaines : 60 000 \$ | s.o. |
| Epclusa ^{MC} | 12 semaines : 60 000 \$ | 23 % |
| Harvoni ^{MC} ± Ibavyr ^{MC} Harvoni ^{MC} | 12 semaines : 67 000 \$ à 70 149 \$ 24 semaines : 134 000 \$ | 73 % |
| Holkira ^{MC} Pak + Ibavyr ^{MC} | 12 semaines ou 24 semaines : 59 009 \$ ou 118 019 \$ | 0 % |
| Zepatier ^{MC} ± Ibavyr ^{MC} | 12 semaines ou 16 semaines : 56 023 \$ ou 78 896 \$ | 3 % |
| Coût moyen pondéré des comparateurs | 77 697 \$ | |

AAD : Antiviraux à action directe; s.o. : Sans objet.

- a Calcul basé sur les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} août 2016 au 31 juillet 2017 et sur l'hypothèse selon laquelle 90 % des patients sont naïfs et 10 % expérimentés.
- b Patients n'ayant jamais été traités.
- c Patients ayant préalablement reçu un traitement contenant de l'interféron alfa pégylé, ou un traitement contenant du sofosbuvir et de la ribavirine.

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

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Maviret^{MC} aux AAD inscrits sur les listes pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 2 (INESSS)

| MÉDICAMENT | COÛT D'UN TRAITEMENT | PARTS DE MARCHÉ ^a |
|--|-------------------------|------------------------------|
| Patients naïfs^b ou expérimentés^c, sans cirrhose | | |
| Maviret ^{MC} | 8 semaines : 40 000 \$ | s.o. |
| Epclusa ^{MC} | 12 semaines : 60 000 \$ | 41 % |
| Sovaldi ^{MC} + Ibavyr ^{MC} | 12 semaines : 58 149 \$ | 59 % |
| Coût moyen pondéré des comparateurs | 58 914 \$ | |
| Patients naïfs^b ou expérimentés^c, avec cirrhose compensée | | |
| Maviret ^{MC} | 12 semaines : 60 000 \$ | s.o. |
| Epclusa ^{MC} | 12 semaines : 60 000 \$ | 41 % |
| Sovaldi ^{MC} + Ibavyr ^{MC} | 12 semaines : 58 149 \$ | 59 % |
| Coût moyen pondéré des comparateurs | 58 914 \$ | |

AAD : Antiviraux à action directe; s.o. : Sans objet.

- a Calcul basé sur les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} août 2016 au 31 juillet 2017 et sur l'hypothèse selon laquelle 90 % des patients sont naïfs et 10 % expérimentés.
- b Patients n'ayant jamais été traités.
- c Patients ayant préalablement reçu un traitement contenant de l'interféron alfa pégylé, ou un traitement contenant du sofosbuvir et de la ribavirine.

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

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Maviret^{MC} aux AAD inscrits sur les listes pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 3 (INESSS)

| MÉDICAMENT | COÛT D'UN TRAITEMENT | PARTS DE MARCHÉ ^a |
|--|--------------------------|------------------------------|
| Patients naïfs^b sans cirrhose | | |
| Maviret ^{MC} | 8 semaines : 40 000 \$ | s.o. |
| Epclusa ^{MC} | 12 semaines : 60 000 \$ | 43 % |
| Sovaldi ^{MC} + Daklinza ^{MC} | 12 semaines : 91 000 \$ | 57 % |
| Coût moyen pondéré des comparateurs | 77 569 \$ | |
| Patients expérimentés^c sans cirrhose | | |
| Maviret ^{MC} | 16 semaines : 80 000 \$ | s.o. |
| Epclusa ^{MC} | 12 semaines : 60 000 \$ | 15 % |
| Sovaldi ^{MC} + Ibavyr ^{MC} | 24 semaines : 118 345 \$ | 26 % |
| Sovaldi ^{MC} + Daklinza ^{MC} | 12 semaines : 91 000 \$ | 59 % |
| Coût moyen pondéré des comparateurs | 93 607 \$ | |
| Patients naïfs^b avec cirrhose | | |
| Maviret ^{MC} | 12 semaines : 60 000 \$ | |
| Epclusa ^{MC} | 12 semaines : 60 000 \$ | |
| Patients expérimentés^c avec cirrhose | | |
| Maviret ^{MC} | 16 semaines : 80 000 \$ | s.o. |
| Epclusa ^{MC} | 12 semaines : 60 000 \$ | 13 % |
| Sovaldi ^{MC} + Ibavyr ^{MC} | 24 semaines : 118 019 \$ | 87 % |
| Coût moyen pondéré des comparateurs | 110 482 \$ | |

AAD : Antiviraux à action directe; s.o. : Sans objet.

- a Calcul basé sur les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} août 2016 au 31 juillet 2017 et sur l'hypothèse selon laquelle 90 % des patients sont naïfs et 10 % expérimentés.
- b Patients n'ayant jamais été traités.
- c Patients ayant préalablement reçu un traitement contenant de l'interféron alfa pégylé, ou un traitement contenant du sofosbuvir et de la ribavirine.

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

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Maviret^{MC} aux AAD inscrits sur les listes pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 4 (INESSS)

| MÉDICAMENT | COÛT D'UN TRAITEMENT | PARTS DE MARCHÉ ^a |
|--|-------------------------|------------------------------|
| Patients naïfs^b sans cirrhose | | |
| Maviret ^{MC} | 8 semaines : 40 000 \$ | s.o. |
| Epclusa ^{MC} | 12 semaines : 60 000 \$ | 87 % |
| Zepatier ^{MC} | 12 semaines : 56 023 \$ | 13 % |
| Coût moyen pondéré des comparateurs | 59 503 \$ | |
| Patients expérimentés^c sans cirrhose | | |
| Maviret ^{MC} | 8 semaines : 40 000 \$ | s.o. |
| Epclusa ^{MC} | 12 semaines : 60 000 \$ | 100 % |
| Zepatier ^{MC} +Ibavyr ^{MC} | 16 semaines : 78 896 \$ | 0 % |
| Coût moyen pondéré des comparateurs | 60 000 \$ | |
| Patients naïfs^b avec cirrhose | | |
| Maviret ^{MC} | 12 semaines : 60 000 \$ | s.o. |
| Epclusa ^{MC} | 12 semaines : 60 000 \$ | 100 % |
| Zepatier ^{MC} | 12 semaines : 56 023 \$ | 0 % |
| Coût moyen pondéré des comparateurs | 60 000 \$ | |
| Patients expérimentés^c avec cirrhose | | |
| Maviret ^{MC} | 12 semaines : 60 000 \$ | s.o. |
| Epclusa ^{MC} | 12 semaines : 60 000 \$ | 100 % |
| Zepatier ^{MC} +Ibavyr ^{MC} | 16 semaines : 78 896 \$ | 0 % |
| Coût moyen pondéré des comparateurs | 60 000 \$ | |

AAD : Antiviraux à action directe; s.o. : Sans objet.

- a Calcul basé sur les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} août 2016 au 31 juillet 2017 et sur l'hypothèse selon laquelle 90 % des patients sont naïfs et 10 % expérimentés.
- b Patients n'ayant jamais été traités.
- c Patients ayant préalablement reçu un traitement contenant de l'interféron alfa pégylé, ou un traitement contenant du sofosbuvir et de la ribavirine.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Maviret^{MC} aux AAD inscrits sur les listes pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 5 ou 6 (INESSS)

| MÉDICAMENT | COÛT D'UN TRAITEMENT |
|---|-------------------------|
| Patients naïfs^a et expérimentés^b sans cirrhose | |
| Maviret ^{MC} | 8 semaines : 40 000 \$ |
| Epclusa ^{MC} | 12 semaines : 60 000 \$ |
| Patients naïfs^a et expérimentés^b avec cirrhose | |
| Maviret ^{MC} | 12 semaines : 60 000 \$ |
| Epclusa ^{MC} | 12 semaines : 60 000 \$ |

AAD : Antiviraux à action directe.

- a Patients n'ayant jamais été traités.
- b Patients ayant préalablement reçu un traitement contenant de l'interféron alfa pégylé, ou un traitement contenant du sofosbuvir et de la ribavirine.

Conclusion sur les aspects économique et pharmacoéconomique

L'INESSS est d'avis que Maviret^{MC} constitue un traitement efficace pour les patients atteints d'hépatite C chronique de génotypes 1 à 6, à l'exception des patients de génotype 2 avec cirrhose compensée. De plus, compte tenu de l'absence de données pharmacoéconomiques chez les patients atteints de

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

génotype 1 ayant eu un échec à un AAD, à savoir une analyse coût-utilité contre les meilleurs soins de soutien, l'INESSS ne peut apprécier l'efficacité de Maviret^{MC} pour ce groupe de patients.

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'hépatite C chronique est une maladie grave qui peut entraîner des complications importantes à long terme, telles que la cirrhose, le carcinome hépatocellulaire et la maladie du foie au stade terminal nécessitant la greffe hépatique. L'atteinte d'une RVS12 à la suite de traitements antiviraux correspond à la guérison de l'hépatite C chronique et est associée à l'arrêt de la progression de la maladie et à la diminution de la fréquence des complications. Étant donné que Maviret^{MC} entraîne un haut taux de RVS12 et qu'il s'administre sur une courte durée chez bon nombre de patients, son inscription pourrait contribuer à l'éradication du VHC. La diminution des complications hépatiques qui s'ensuivrait se traduirait, notamment, par une diminution du recours à la transplantation hépatique de même que par une diminution de la transmission du virus. Par conséquent, l'accès au traitement est jugé prioritaire d'un point de vue de santé publique.

La détermination de la résistance aux antiviraux par séquençage génomique peut être actuellement réalisée, notamment à la suite d'un échec thérapeutique avec une combinaison d'AAD lorsqu'un retraitement est envisagé (LSPQ 2016). Étant donné que la présence de mutations initiales de la NS5A ou de la NS3 n'influence pas la réponse au traitement avec Maviret^{MC}, cette analyse de laboratoire ne serait pas requise. La diminution des analyses qui s'ensuivrait permettrait une économie de ressources.

Analyse d'impact budgétaire

Patients atteints d'une hépatite C chronique de génotypes 1, 2, 3, 4, 5 ou 6

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire basée sur les statistiques de facturation. Les principales hypothèses retenues par le fabricant et l'INESSS sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

| PARAMÈTRE | FABRICANT | INESSS |
|--|--|--|
| Population admissible au traitement | | |
| Proportion des coûts nationaux en hépatite C engagés par le Québec | ■ % | s.o. |
| Proportion de patients couverts par la RAMQ | ■ % | s.o. |
| Nombre de personnes à traiter (3 ans) | ■, ■ et ■ | 2 028, 2 054 et 2 094 ^a |
| Marché et traitements comparateurs | | |
| Parts de marché de Maviret ^{MC} (3 ans) | ■ %, ■ % et ■ % | 10 %, 20 % et 40 % |
| Principale provenance de ces parts de marché | AAD ■ | AAD (proportionnellement) |
| Coût des traitements | | |
| Coût de la ribavirine administrée avec certains comparateurs | Non considéré | Considééré |
| Distribution selon la durée de traitement avec Maviret ^{MC} | 8 semaines (■ %) 12 semaines (■ %) 16 semaines (■ %) | 8 semaines (75 %) 12 semaines (20 %) 16 semaines (5 %) |

AAD : Antiviraux à action directe; s.o. : Sans objet.

a Ces estimations sont basées sur les statistiques de facturation de la RAMQ.

Selon le fabricant, pour le traitement de ■ patients au bout de la troisième année, des économies d'environ ■ M\$ seraient observées sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate dans l'ensemble. Toutefois, il a modifié certains paramètres, notamment :

- Nombre de personnes à traiter : Le fabricant l'estime à partir des données nationales de l'hépatite C. L'INESSS a privilégié une approche basée sur les statistiques de facturation de la RAMQ de 2014 à 2017. Ainsi, il estime que le nombre de patients à traiter serait supérieur.
- Coût de la ribavirine administrée avec certains comparateurs : Le fabricant ne prend pas en compte le coût de la ribavirine pour certains comparateurs. Bien que cela constitue une approche conservatrice, sachant que Maviret^{MC} est administré sans ribavirine, l'INESSS l'a inclus afin de refléter le coût réel de chacun des traitements.

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

Impacts budgétaires de l'inscription de Maviret^{MC} à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* pour le traitement des patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C de génotypes 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 qui n'ont pas reçu de traitement avec un AAD (INESSS)

| | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|--------------------------------|---|---------------|----------------|----------------|
| IMPACT BRUT^a | | | | |
| RAMQ | 9 338 056 \$ | 18 906 113 \$ | 38 502 231 \$ | 66 746 400 \$ |
| Nombre de personnes | 203 | 411 | 837 | 1 451 |
| IMPACT NET^b | | | | |
| RAMQ | -2 920 513 \$ | -5 778 453 \$ | -11 650 786 \$ | -20 349 752 \$ |
| Analyses de sensibilité | Pour 3 ans, économies les plus faibles ^c | | | -16 279 801 \$ |
| | Pour 3 ans, économies les plus élevées ^d | | | -24 419 702 \$ |

AAD : Antiviral à action directe.

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

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

c Les estimations sont réalisées en tenant compte des parts de marché de Maviret^{MC} diminuées de 20 %.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte des parts de marché de Maviret^{MC} augmentées de 20 %.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies d'environ 20,3 M\$ seraient engendrées sur le budget de la RAMQ durant les trois premières années suivant l'inscription de Maviret^{MC} pour le traitement des patients atteints d'hépatite C chronique de tous génotypes ne présentant pas de cirrhose décompensée et n'ayant pas reçu de traitement avec un AAD.

Patients atteints d'une hépatite C chronique de génotype 1 ayant eu un échec avec un AAD

Le fabricant ne présente pas une analyse d'impact budgétaire pour les patients de génotype 1 ayant eu un échec avec un AAD. L'INESSS a donc réalisé son analyse, basée sur les données de facturation de la RAMQ ainsi que sur les hypothèses suivantes :

- Environ 62 % des patients atteints d'une hépatite C chronique VHC sont de génotype 1 au Québec, selon les données de l'Institut national de santé publique du Québec.
- Selon les données observées dans les études cliniques pivots des AAD inscrits sur les listes, le taux d'échec à ceux-ci serait d'environ 2 %.
- Parmi ces patients ayant eu un échec, les parts de marché de Maviret^{MC} seraient de 80 %, 90 % et 95 % pour les années 1, 2 et 3, respectivement.
- Le coût de traitement avec Maviret^{MC} est de 80 000 \$ en considérant qu'il serait administré sur une durée de 16 semaines chez cette population.

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

Impacts budgétaires de l'inscription de Maviret^{MC} à la section des médicaments d'exception de la Liste des médicaments pour le traitement des patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C de génotype 1 ayant eu un échec à un AAD (INESSS)

| | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|--------------------------------------|---|--------------|--------------|---------------|
| IMPACT BRUT^a | | | | |
| RAMQ | 5 280 032 \$ | 2 240 013 \$ | 2 240 013 \$ | 9 760 058 \$ |
| Nombre de personnes | 66 | 28 | 28 | 122 |
| IMPACT NET^b | | | | |
| RAMQ | 5 292 690 \$ | 2 245 384 \$ | 2 245 384 \$ | 9 783 458 \$ |
| Analyses de sensibilité ^d | Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^c | | | 8 580 574 \$ |
| | Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^d | | | 11 440 069 \$ |

AAD : Antiviral à action directe.

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

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

c Les estimations sont réalisées en considérant que Maviret^{MC} prendrait 75 % des parts de marché chaque année.

d Les estimations sont réalisées en considérant que Maviret^{MC} prendrait 100 % des parts de marché dès la première année.

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 9,8 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ durant les trois premières années suivant l'inscription de Maviret^{MC} pour le traitement des patients atteints de VHC de génotype 1 ayant eu un échec à un AAD.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Patients naïfs ou expérimentés à un traitement à base d'interféron ou de sofosbuvir

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Maviret^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des patients atteints d'hépatite C chronique n'ayant jamais été traités ou ayant déjà reçu un traitement à base d'interféron ou de sofosbuvir.

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

Motifs de la position unanime

- Maviret^{MC} entraîne une RVS12 chez une proportion très élevée de sujets atteints d'hépatite C chronique de génotypes 1 à 6.
- La présence de mutations de la NS5A ou de la NS3 n'influence pas son efficacité.
- Maviret^{MC} est bien toléré.
- Cette association d'AAD comble un besoin de santé, car la durée du traitement est de courte durée chez plusieurs patients. De plus, elle est efficace et sécuritaire chez les patients qui présentent une insuffisance rénale chronique grave.
- Maviret^{MC} constitue un traitement efficace pour les patients de tous les génotypes, à l'exception de ceux du génotype 2 avec cirrhose compensée, qui n'ont pas reçu d'AAD.
- L'impact budgétaire net lié à l'inscription de Maviret^{MC} se traduit par des économies d'environ 20,3 M\$ sur trois ans chez les patients de tous les génotypes qui n'ont pas reçu d'AAD.

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

Patients expérimentés à un agent antiviral à action directe

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis que Maviret^{MC} constitue une thérapie qu'il est responsable d'inscrire aux listes des médicaments pour le traitement des patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1, ayant déjà reçu un inhibiteur de la protéine NS5A ou un inhibiteur de la protéase NS3/4A, à la condition de faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique.

De plus, seule une indication reconnue s'avère un choix responsable, et ce, dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

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

Motifs de la position unanime

- Maviret^{MC} entraîne une RVS12 chez une proportion très élevée de sujets atteints d'hépatite C chronique de génotypes 1 ayant déjà reçu un traitement contenant un inhibiteur de la protéine NS5A ou un inhibiteur de la protéase NS3/4A, mais pas les deux.
- La présence de mutations de la NS5A ou de la NS3 n'influence pas son efficacité.
- L'accès à une molécule d'efficacité élevée répond à un besoin de santé considéré comme important chez ces patients.
- Il n'est pas possible de statuer sur l'efficacité de Maviret^{MC} chez les patients de génotype 1 ayant eu un échec à un AAD.
- Des coûts d'environ 9,8 M\$ sont estimés sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de Maviret^{MC} pour les patients de génotype 1 ayant eu un échec à un AAD.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Plusieurs comparateurs ont fait l'objet d'un processus de négociation d'une entente d'inscription confidentielle entre les fabricants et l'Alliance pancanadienne pharmaceutique. Par conséquent, l'INESSS n'a pas été en mesure de tenir compte de l'issue de ces négociations dans sa recommandation. Considérant que celles-ci ont entraîné une baisse de prix de ces comparateurs, il convient de noter que Maviret^{MC} pourrait ne plus être une stratégie efficiente et que les économies présentées dans l'impact budgétaire net sur trois ans sont vraisemblablement surestimées.
- Au moment de l'évaluation de Maviret^{MC}, la décision du ministre n'était pas rendue pour Vosevi^{MC}; par conséquent, ce comparateur n'a pas été considéré.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Asselah T, Kowdley K, Zadeikis N, et coll.** Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in patients with HCV Genotyp 2, 4, 5 or 6 Infection without cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2017 [En ligne. Page publiée le 22 septembre 2017] DOI: 10.1002/hep.29541.
- **Forns X, Lee S, Valdes J, et coll.** Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. Lancet Inf Dis 2017;17(10):1062-68.
- **Gane E, Lawitz E, Pugatch D, et coll.** Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. NEJM 2017;377:1448-55.

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

- **Inker L, Astor B, Fox C, et coll.** The National Kidney Foundation–Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) guideline for evaluation, classification, and stratification of chronic kidney disease (CKD). *Am J Kidney Dis* 2014;63(5):713-35.
- **Le Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ).** Hépatite C : détermination de la résistance aux antiviraux par séquençage génomique. Version révisée en juin 2016. [En ligne. Page consultée le 5 janvier 2018] <https://www.inspq.qc.ca/lspq/repertoire-des-analyses/hepatite-c-determination-de-la-resistance>
- **Poordad F, Felizarta F, Asatryan A, et coll.** Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment. *Hepatology* 2017;66(2):389-97.
- **Wyles D, Poordad F, Wang S, et coll.** Glecaprevir/pibrentasvir for HCV genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: A partially randomized phase III clinical trial. *Hepatology* 2017 [En ligne. Page publiée le 19 septembre 2017] DOI: 10.1016/j.jhep.2017.09.027.
- **Zeuzem S, Foster GR, Wang S, et coll.** Glecaprevir-pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection. *N Engl J Med* 2018;378:354-69.

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

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

OPDIVO^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules

Avis transmis au ministre en février 2018

Marque de commerce : Opdivo

Dénomination commune : Nivolumab

Fabricant : B.M.S.

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneurs : 10 mg/ml (4 ml et 10 ml)

Avis de modification d'une indication reconnue à la Liste des médicaments – Établissements – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de modifier les indications reconnues d'Opdivo^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade localement avancé ou métastatique. Les modifications apportées aux indications reconnues seraient les suivantes :

- ◆ en monothérapie pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules épidermoïde au stade localement avancé ou métastatique chez les personnes :
 - dont le cancer a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base de sels de platine;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;
et
 - **dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées et stables.**

~~L'autorisation initiale est pour une durée maximale~~ **La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.**

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères **IRECIST, version 1.1** (Eisenhauer 2009) confirmée par imagerie. ~~Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1. Les autorisations subséquentes sont pour des durées maximales de 4 mois.~~

Les autorisations sont données pour une dose maximale de nivolumab de 3 mg/kg toutes les 2 semaines.

Il est à noter que le nivolumab n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un anticorps ciblant le PD-1 si ce dernier a été administré pour le traitement du cancer du poumon.

| |
|--|
| <p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p> |
|--|

- ◆ en monothérapie pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde au stade localement avancé ou métastatique chez les personnes :
 - dont le cancer a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base de sels de platine. De plus, chez les personnes dont la tumeur présente une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK, le cancer doit également avoir progressé malgré l'administration d'un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR ou de l'ALK;
 - et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;
 - et
 - **dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées et stables.**

~~L'autorisation initiale est pour une durée maximale~~ **La durée maximale de chaque autorisation est** de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères **iRECIST, version 1.1** (Eisenhauer 2009) confirmée par imagerie. ~~Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1. Les autorisations subséquentes sont pour des durées maximales de 4 mois.~~

Les autorisations sont données pour une dose maximale de nivolumab de 3 mg/kg toutes les 2 semaines.

Il est à noter que le nivolumab n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un anticorps ciblant le PD-1 si ce dernier a été administré pour le traitement du cancer du poumon.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le nivolumab est un anticorps monoclonal recombinant humain, conçu pour bloquer l'interaction entre le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) et ses ligands (PD-L1 et 2) produits par les cellules tumorales. Il s'administre par voie intraveineuse et est notamment indiqué pour « le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique chez les adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine. Les patients porteurs d'aberrations génomiques tumorales touchant *EGFR* ou *ALK* doivent avoir présenté une progression de leur maladie pendant un traitement dirigé contre ces aberrations ». Le nivolumab est actuellement inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour cette indication, selon certaines conditions. Il s'agit d'une réévaluation des indications reconnues d'Opdivo^{MC} afin d'assurer une cohérence avec les travaux d'évaluation réalisés sur le pembrolizumab (Keytruda^{MC}) pour le traitement de première intention du CPNPC.

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

BREF HISTORIQUE

| | |
|-----------|---|
| Août 2016 | Recommandation de l'INESSS : Avis de refus d'inscription à la Liste Établissements |
| | Décision du ministre : Reportée |
| Mars 2017 | Décision du ministre : Inscription à la Liste Établissements - Médicament d'exception |

VALEUR THÉRAPEUTIQUE / JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

En novembre 2017, une indication reconnue a été ajoutée à Keytruda^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du CPNPC. Cependant, il n'existe aucune donnée probante concernant l'administration du nivolumab après un échec au pembrolizumab pour le traitement de cette condition. De plus, le nivolumab est une immunothérapie qui possède un mécanisme d'action semblable à celui du pembrolizumab. Par conséquent, il s'avère pertinent de modifier les indications reconnues du nivolumab afin d'empêcher son administration après le pembrolizumab.

Du point de vue pharmacoéconomique, les changements proposés aux indications reconnues de ce produit n'entraînent pas de modification aux conclusions de l'analyse appréciée antérieurement.

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

En ce qui concerne l'impact budgétaire net, selon l'INESSS, les modifications recommandées aux indications reconnues n'affecteront pas la pratique actuelle des médecins. Par conséquent, il n'y aurait pas d'impact financier sur le budget des établissements.

Des références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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

TREMFYA^{MC} – Psoriasis en plaques
Avis transmis au ministre en février 2018

Marque de commerce : Tremfya

Dénomination commune : Guselkumab

Fabricant : Janss. Inc.

Forme : Solution pour injection sous-cutanée (seringue)

Teneur : 100 mg/ml (1 ml)

Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Tremfya^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques, si la condition suivante est respectée et selon l'indication reconnue pour le paiement proposée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre acceptable le rapport entre son coût et son efficacité.

Indication reconnue pour le paiement

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

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

- 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;
ou
- une amélioration d'au moins 50 % du score PASI et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI;
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 et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 6 mois.

Les autorisations pour le guselkumab sont données à raison de 100 mg aux semaines 0 et 4 puis toutes les 8 semaines par la suite.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le guselkumab est un anticorps monoclonal humanisé qui neutralise l'interleukine-23, une cytokine pro-inflammatoire impliquée dans la pathophysiologie du psoriasis. Cet immunomodulateur est indiqué « pour le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave chez les adultes qui sont candidats à un traitement systémique ou à la photothérapie ». D'autres agents biologiques figurent sur les listes des médicaments à titre de médicaments d'exception pour le traitement des atteintes graves du psoriasis en plaques : l'adalimumab (Humira^{MC}), l'étanercept (Enbrel^{MC}), l'infliximab (Inflectra^{MC}), le sécukinumab (Cosentyx^{MC}) et l'ustekinumab (Stelara^{MC}). Il s'agit de la première évaluation de Tremfya^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études VOYAGE 1 (Blauvelt 2017), VOYAGE 2 (Reich 2017) et NAVIGATE (Langley 2017) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau non publiée, afin de soutenir l'analyse pharmacoéconomique.

Études comparatives avec le placebo et l'adalimumab

Les études VOYAGE 1 et VOYAGE 2 sont des essais multicentriques de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés avec un placebo ainsi qu'un comparateur actif. Elles ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du guselkumab pour le traitement du psoriasis en plaques d'intensité modérée à grave à celles du placebo et à celles de l'adalimumab. Au total, 1 829 adultes y ont participé et leur degré d'atteinte devait correspondre à un score égal ou supérieur à 12 sur l'échelle d'évaluation

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

Psoriasis Area and Severity Index (PASI) et à 10 % ou plus de leur surface corporelle. De plus, le score à l'échelle d'évaluation globale de la gravité de la maladie réalisée par l'investigateur (IGA, *Investigator Global Assessment*) devait être égal ou supérieur à 3, sur une échelle allant de 0 à 4. Les patients inclus devaient être candidats à la photothérapie ou à un traitement systémique. Aucun traitement concomitant contre le psoriasis n'était permis pendant les études.

Les participants ont été répartis selon un rapport 2:1:2 pour recevoir l'un des trois traitements suivants :

- le guselkumab 100 mg aux semaines 0 et 4 puis toutes les 8 semaines pendant 48 semaines (VOYAGE 1) ou 28 semaines (VOYAGE 2);
- le placebo aux semaines 0, 4 et 12 suivi du guselkumab aux semaines 16 et 20, puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 48 (VOYAGE 1) ou la semaine 28 (VOYAGE 2);
- l'adalimumab 80 mg à la semaine 0, 40 mg à la semaine 1, puis 40 mg toutes les 2 semaines pendant 48 semaines (VOYAGE 1) ou 24 semaines (VOYAGE 2).

Les deux principaux paramètres d'évaluation des études sont la proportion de patients ayant obtenu une amélioration d'au moins 90 % du score PASI (PASI90) et celle obtenant un score à l'échelle IGA correspondant à la disparition complète ou quasi complète des lésions (score de 0 ou 1), à la semaine 16, et ce, par rapport au placebo. Les principaux résultats de ces études, selon l'analyse sur la population en intention de traitement modifiée, sont indiqués ci-dessous.

| |
|--|
| <p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p> |
|--|

Principaux résultats des études VOYAGE 1 et VOYAGE 2 (Blauvelt 2017, Reich 2017)

| VOYAGE 1 | | | | | |
|--|----------------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------------------|-------------------------|
| Paramètre d'efficacité ^a | SEMAINE 16 | | | SEMAINE 24 | |
| | Guselkumab (n = 329) | Adalimumab (n = 334) | Placebo (n = 174) | Guselkumab (n = 329) | Adalimumab (n = 334) |
| PASI90 ^b | 73,3 % p < 0,001 ^c | 49,7 % | 2,9 % | 80,2 % p < 0,001 | 53 % |
| Réponse à l'échelle IGA ^d | 85,1 % p < 0,001 ^c | 65,9 % | 6,9 % | 84,2 % p < 0,001 | 61,7 % |
| PASI100 ^b | 37,4 % p < 0,001 ^c | 17,1 % | 0,6 % | 44,4 % p < 0,001 | 24,9 % |
| PASI75 ^b | 91,2 % p < 0,001 ^c | 73,1 % | 5,7 % | 91,2 % p < 0,001 | 72,2 % |
| Variation du score au DLQI ^e par rapport à la valeur de base | -11,2 | -9,3 | -0,6 | -11,8 | -9,5 |
| VOYAGE 2 | | | | | |
| Paramètre d'efficacité ^a | SEMAINE 16 | | | SEMAINE 24 | |
| | Guselkumab (n = 496) | Adalimumab (n = 248) | Placebo (n = 248) | Guselkumab (n = 496) | Adalimumab (n = 248) |
| PASI90 ^b | 70 % p < 0,001 ^c | 46,8 % | 2,4 % | 75,2 % p < 0,001 ^e | 54,8 % |
| Réponse à l'échelle IGA ^d | 84,1 % p < 0,001 ^c | 67,7 % | 8,5 % | 83,5 % p < 0,001 ^e | 64,9 % |
| PASI100 ^b | 34,1 % p < 0,001 ^c | 20,6 % | 0,8 % | 44,2 % p < 0,001 ^e | 26,6 % |
| PASI75 ^b | 86,3 % p < 0,001 ^c | 68,5 % | 8,1 % | 89,1 % p < 0,001 ^e | 71 % |
| Variation du score au DLQI ^e par rapport à la valeur de base | -11,3 | -9,7 | -2,6 | -11,9 | -9,9 |

- a À l'exception de la variation du score au questionnaire DLQI, les résultats sont exprimés en proportion de patients.
- b Le *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) est une échelle d'évaluation de la gravité des lésions et de la surface corporelle atteinte dont le score varie de 0 à 72. Les réponses PASI75, PASI90 et PASI100 correspondent respectivement à une amélioration d'au moins 75 % ou 90 % de ce score ou encore à l'élimination complète des lésions.
- c Valeur p de la comparaison avec le placebo et valeur p de la comparaison avec l'adalimumab.
- d L'*Investigator's Global Assessment* est une évaluation de la gravité de la maladie (échelle de 5 points). La réponse est définie par l'atteinte des scores 0 ou 1 signifiant, soit l'élimination complète des lésions, soit leur quasi-élimination.
- e Le DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) est un questionnaire visant à évaluer la qualité de vie. Le score obtenu varie de 0 à 30, la valeur la plus élevée correspondant à une atteinte plus grave. Une variation d'au moins 5 points est jugée cliniquement significative.

Les éléments clés ciblés durant l'analyse de ces études sont les suivants :

- Le devis de ces études permet d'obtenir un niveau de preuve élevé. De plus, ces études sont de bonne qualité méthodologique. La répartition aléatoire est adéquate, la population étant comparable entre les groupes.
- Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et similaires entre les différents groupes et entre les études. Les patients sont âgés d'environ 43 ans, ont un indice de masse corporelle de près de 30 kg/m² et sont majoritairement des hommes. La valeur moyenne du score PASI au départ est d'environ 22, près de 25 % des patients ont un score IGA de 4 et les patients souffraient

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

de psoriasis depuis plus de 15 ans. Les traitements antérieurs comprenaient la photothérapie, des agents de rémission et des agents biologiques chez environ 50 %, 60 % et 20 % des patients, respectivement. Bien que ces taux soient inférieurs à ce qui est observé en pratique clinique, la population étudiée est tout de même représentative de celle qui serait traitée au Québec.

- Les paramètres d'évaluation choisis sont considérés comme cliniquement pertinents. Le choix du PASI90 est un objectif clinique exigeant, quoique représentatif d'une réponse de plus en plus recherchée. Le PASI75 demeure un paramètre d'évaluation adéquat et utilisé en pratique clinique.
- Le choix de l'adalimumab comme comparateur est judicieux.

Les résultats démontrent qu'à 16 semaines, le guselkumab est plus efficace que le placebo et l'adalimumab quant à l'atteinte des réponses PASI ainsi qu'à l'élimination et la quasi-élimination des lésions. L'ampleur des différences d'efficacité est qualifiée d'importante. La supériorité du guselkumab par rapport à l'adalimumab a également été démontrée sur ces mêmes paramètres aux semaines 16 et 24. Le guselkumab a amélioré la qualité de vie des patients, puisqu'une réduction d'une ampleur cliniquement significative du score au DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) par rapport à sa valeur de base est observée. La différence entre le guselkumab et l'adalimumab sur ce paramètre n'est toutefois pas cliniquement significative puisque la différence minimale clinique de 5 points n'est pas atteinte. Pour ce qui est du maintien de la réponse, les résultats de l'étude VOYAGE 1 montrent que les réponses PASI se sont maintenues chez les patients ayant reçu le guselkumab sur une période allant jusqu'à 48 semaines. De plus, elles sont demeurées supérieures à celles rapportées dans le groupe adalimumab. Par ailleurs, la forte proportion de patients recevant le guselkumab qui a vu son psoriasis se résorber complètement (PASI100) à 48 semaines, soit 47,4 %, mérite d'être soulignée.

L'étude VOYAGE 2 comprenait une période de retrait et de retraitement débutant à la semaine 28. Elle avait pour but d'évaluer l'effet de l'arrêt du traitement chez les personnes ayant présenté une réponse satisfaisante au guselkumab, de même que l'efficacité du guselkumab chez les patients ayant obtenu une réponse inadéquate à l'adalimumab. Ainsi, les traitements de l'étude VOYAGE 2 ont été modifiés à partir de la semaine 28 selon les particularités suivantes :

- les patients recevant guselkumab et ayant obtenu une réponse PASI90 à la semaine 16 ont été à nouveau répartis aléatoirement pour en continuer la prise ou le cesser pour recevoir un placebo;
- les patients ayant reçu le placebo au départ et ayant obtenu une réponse à la suite du changement de traitement pour le guselkumab ont été à nouveau transférés au placebo;
- les non-répondants à l'adalimumab à la semaine 16 ont commencé le guselkumab alors que ceux qui y ont répondu étaient assignés à recevoir le placebo.

Les résultats de cette phase de retrait et de retraitement indiquent une perte de réponse graduelle selon le PASI90 suite à l'arrêt du guselkumab, ce qui montre la pertinence de poursuivre le traitement pour en maintenir les bénéfices cliniques. De plus, l'utilisation du guselkumab chez les patients considérés comme non-répondants à l'adalimumab semble efficace, puisque 66,1 % d'entre eux ont obtenu une réponse PASI90 à la semaine 48. Toutefois, puisque la définition d'un non-répondant ne correspond pas nécessairement à celle qui est utilisée en pratique clinique, il aurait été intéressant d'avoir de l'information sur l'efficacité du guselkumab chez les patients n'ayant pas obtenu une réponse PASI75 avec l'adalimumab.

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

Étude comparative chez les patients présentant une réponse inadéquate à l'ustekinumab

L'étude NAVIGATE (Langley 2017) est un essai multicentrique de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé avec un comparateur actif. Il a été mené auprès de 268 sujets atteints de psoriasis modéré à grave n'ayant pas obtenu de réponse adéquate (définie par un score IGA ≥ 2) après un traitement de 16 semaines avec l'ustekinumab. Les patients ont été répartis pour recevoir l'ustekinumab ou le guselkumab pendant 24 semaines additionnelles. Le paramètre d'évaluation principal correspond au nombre de visites entre la semaine 28 et la semaine 40 où un score IGA de 0 ou 1 est observé, avec une amélioration de 2 points ou plus par rapport à la semaine 16.

Les principaux résultats montrent que l'atteinte du paramètre principal a été observée plus souvent chez les patients ayant transféré au guselkumab comparativement à ceux ayant poursuivi l'ustekinumab (1,5 visite contre 0,7 visite; $p < 0,001$). Les experts sont d'avis que ce paramètre d'évaluation n'est pas pertinent et n'a pas de signification clinique, puisqu'un résultat qui s'exprime en nombre de visites est difficile à interpréter. De plus, le choix de l'échelle IGA au lieu du score PASI pour définir une réponse est déploré. Les résultats de paramètres d'évaluations secondaires indiquent toutefois qu'une plus grande proportion de patients sous guselkumab a obtenu une réponse à l'échelle IGA de même qu'une réponse PASI90, comparativement aux patients ayant poursuivi l'ustekinumab. Bien qu'il demeure un paramètre d'évaluation pertinent en clinique, le PASI75 n'a pas été évalué. Ainsi, cette étude montre qu'un traitement de guselkumab pourrait être bénéfique chez les patients ayant obtenu une réponse insatisfaisante à l'ustekinumab.

Innocuité

Durant la période contrôlée par placebo des études VOYAGE 1 et 2, les infections des voies respiratoires supérieures, la nasopharyngite et les céphalées ont figuré parmi les effets indésirables les plus fréquemment rapportés. Leurs fréquences étaient comparables entre les groupes guselkumab, adalimumab et placebo. La proportion de patients ayant subi des effets indésirables menant à l'arrêt du guselkumab est faible, soit de 1,3 % à la semaine 16 pour VOYAGE 1 et 2. En ce qui concerne les effets indésirables graves, des infections, des cancers et des événements cardiaques majeurs ont notamment été signalés chez un faible nombre de patients.

Méta-analyse en réseau

La méta-analyse en réseau non publiée a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du guselkumab à celles d'autres agents biologiques utilisés pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave. Elle inclut 56 publications qui rapportent les résultats d'une quarantaine d'études comparant différents traitements avec le placebo, notamment l'adalimumab, l'apremilast, l'étanercept, l'infliximab, l'ixékizumab, l'ustekinumab et le sécukinumab. Les paramètres d'efficacité analysés incluent entre autres l'atteinte des réponses PASI90 et PASI75 à la fin de la période d'induction, c'est-à-dire à la semaine 16 pour l'adalimumab et le guselkumab, à la semaine 10 pour l'infliximab et à la semaine 12 pour les autres traitements.

L'appréciation de l'INESSS au regard de cette méta-analyse est la suivante :

- Le type d'analyse utilisé et les paramètres d'efficacité choisis sont adéquats.
- La stratégie de recherche est détaillée et a permis de répertorier les études pertinentes.
- Les principales caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse, telles que la méthodologie et la démographie des patients, sont présentées. Cela a permis de relever des

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

sources d'hétérogénéité clinique ou méthodologique susceptibles d'influencer les résultats, par exemple des différences entre les études quant à l'utilisation antérieure d'agents biologiques.

- Plusieurs analyses de méta-régression ont été effectuées afin d'ajuster les résultats pour les différentes sources d'hétérogénéité, ce qui est approprié.

Les résultats d'efficacité ajustés montrent que la probabilité d'obtenir une réponse PASI90 avec le guselkumab à la fin de la période d'induction est supérieure à celle de l'adalimumab, de l'étanercept, de l'infliximab du sécukinumab et de l'ustekinumab. Pour ce qui est de la réponse PASI75, la supériorité du guselkumab par rapport au sécukinumab et à l'infliximab n'est cependant pas observée, ce qui rend incertaine la supériorité du guselkumab par rapport à ces agents. En ce qui concerne la comparaison du profil d'innocuité, les résultats de la méta-analyse indiquent une innocuité similaire entre le guselkumab et les différents agents biologiques, à l'exception de l'infliximab. En effet, il appert que le profil d'effets indésirables de ce dernier est moins avantageux, probablement du fait des réactions liées à la perfusion. Cependant, il n'y a pas de différence entre l'infliximab et le guselkumab quant à l'incidence de retrait des patients pour cause d'effets indésirables.

À la lumière de ces observations, l'INESSS retient la conclusion que le guselkumab présente une efficacité similaire au sécukinumab et à l'infliximab, mais incrémentale par rapport à l'adalimumab, l'étanercept et l'ustekinumab pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave. De plus, l'innocuité du guselkumab est considérée comme similaire à celle des différents agents biologiques.

Besoin de santé

Il existe actuellement différentes options de traitements systémiques déjà inscrites aux listes pour le traitement du psoriasis en plaques de forme grave. Le choix de l'agent est guidé, entre autres, par la présence de comorbidités de même que par les caractéristiques de l'agent, telles que la fréquence ou la voie d'administration. Malgré la diversité de l'arsenal thérapeutique, il y a toujours une proportion de patients gravement atteints dont la maladie est résistante à tout traitement. La chronicité du psoriasis de même que la perte d'efficacité à long terme des agents biologiques font qu'un nouveau médicament, doté d'un mécanisme d'action différent, bien toléré, efficace sur la symptomatologie et qui améliore la qualité de vie, est toujours recherché. Le guselkumab possède le profil d'un tel médicament et représente un choix supplémentaire pour le traitement du psoriasis en plaques.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription reconnaissent unanimement la valeur thérapeutique du guselkumab chez les patients atteints de psoriasis en plaques de forme modérée à grave.

Motifs de la position unanime

- Le guselkumab est plus efficace que le placebo et que l'adalimumab pour atteindre les réponses PASI75, PASI90 et PASI100, de même que pour obtenir une disparition ou une quasi-disparition des lésions selon l'échelle IGA.
- Les réponses au traitement se sont maintenues sur une période allant jusqu'à 48 semaines.
- Le guselkumab améliore la qualité de vie des patients de façon cliniquement significative par rapport au placebo, sans toutefois se différencier de l'adalimumab.
- Le guselkumab est bien toléré et a un profil d'effets indésirables semblable à celui de

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

l'adalimumab.

- Sur la base d'une méta-analyse en réseau, le guselkumab est jugé d'une efficacité similaire à celle du sécukinumab et de l'infliximab, mais incrémentale par rapport à l'adalimumab, à l'éta nercept et à l'ustekinumab. De plus, l'innocuité du guselkumab est considérée comme similaire à celle des différents agents biologiques inscrits.
- Plusieurs options de traitements biologiques sont actuellement inscrites aux listes. Le guselkumab représente un choix supplémentaire pour le traitement du psoriasis en plaques grave.

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

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie contenant 100 mg de guselkumab est de 3 059,74 \$. Son coût de traitement est de 21 418 \$ pour la première année et de 19 888 \$ pour chacune des années subséquentes. Par rapport aux coûts des autres traitements, pour la première année, son coût est supérieur à celui de l'adalimumab (19 999 \$) et de l'infliximab (16 800 \$), mais inférieur à celui de l'éta nercept, du sécukinumab et de l'ustekinumab (21 560 \$ à 23 175 \$). Pour les années subséquentes, le guselkumab est plus dispendieux que l'adalimumab (18 570 \$), l'éta nercept (18 683 \$), l'infliximab (13 650 \$), le sécukinumab (18 540 \$) et l'ustekinumab (19 403 \$). Ainsi, sur un horizon temporel de trois ans ou plus, son coût de traitement est supérieur à celui de tous les autres agents.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée est soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité différentiel du guselkumab comparativement à différents agents biologiques remboursés pour le traitement des patients atteints de psoriasis en plaques de forme modérée à grave. De fait, le fabricant a privilégié un modèle pharmacoéconomique qui intègre une efficacité différentielle du guselkumab comparativement à chaque agent biologique, sur la base, entre autres, des données d'efficacité et d'innocuité issues de la méta-analyse en réseau. Or, l'INESSS a une interprétation différente des résultats de cette méta-analyse en réseau et en conclut que l'infliximab et le sécukinumab sont d'une efficacité et d'une innocuité similaires à celles du guselkumab. De fait, il retient l'infliximab et le sécukinumab comme étant les comparateurs les plus pertinents et pour lesquels l'analyse de minimisation des coûts constitue un devis adéquat. Notons que ces comparateurs sont uniquement remboursés pour la maladie de forme grave.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le guselkumab au sécukinumab et à l'infliximab pour le traitement du psoriasis en plaques grave (INESSS)

| Médicament | Coût de traitement annuel selon une perspective sociétale ^a | |
|----------------------------------|--|----------------------------------|
| | Année 1 | Années subséquentes ^b |
| Guselkumab | 21 418 \$ | 19 888 \$ |
| Sécukinumab | 23 175 \$ | 18 540 \$ |
| Infliximab | 17 478 \$ | 14 201 \$ |
| Coût moyen pondéré ^c | 20 344 \$ | 16 384 \$ |
| Différence de coût du guselkumab | 1 074 \$ | 3 504 \$ |

a Coût établi en considérant les coûts en médicaments et en perte de productivité occasionnée par la perfusion intraveineuse.

b Coût moyen établi à partir des coûts de traitement pour la deuxième et la troisième année.

c Coût moyen pondéré du sécukinumab (50 %) et de l'infliximab (50 %) calculé à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} octobre 2016 au 30 septembre 2017.

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

Il ressort de cette analyse que le coût de traitement du guselkumab est plus élevé de 1 074 \$ la première année et de 3 504 \$ les années subséquentes par rapport à celui pondéré de ses comparateurs, en tenant compte d'une perspective sociétale. L'écart de coût est plus important lorsque la perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux est considérée. Ainsi, l'INESSS juge que le guselkumab n'est pas une stratégie efficiente pour le traitement des personnes atteintes de psoriasis en plaques grave.

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

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire pour le remboursement du guselkumab pour le traitement des patients atteints de psoriasis en plaques de forme modérée à grave. Elle repose sur des données épidémiologiques, ainsi que sur des hypothèses appuyées par des données et l'avis d'experts. Dans cette analyse, il est supposé que :

- La prévalence du psoriasis en plaques est de 2,13 %.
- Des patients atteints, 28 % auraient une maladie modérée à grave. La proportion de ceux-ci recevant un agent biologique serait de 9 %, ce qui correspondrait à 4 577 patients en 2018. Le nombre de patients traités augmenterait de 17 % par année.
- Les parts de marché du guselkumab seraient de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % pour les trois années suivant son inscription. Elles proviendraient de l'adalimumab, de l'ustekinumab, de l'éta nercept et du sécukinumab, dans des proportions variables selon les années.
- Les parts de marché du guselkumab s'appliqueraient aux cas incidents seulement.

Le fabricant estime un impact net de 16 203 \$ sur 3 ans sur le budget de la RAMQ, pour le traitement de 241 personnes.

Dans l'ensemble, la majorité des hypothèses émises par le fabricant sont adéquates. Toutefois, l'INESSS a modifié les aspects suivants :

- Nombre de personnes à traiter : Le fabricant utilise des données épidémiologiques. L'INESSS préfère utiliser les données de facturation de la RAMQ, lesquelles sont jugées plus représentatives de la réalité du traitement de cette pathologie au Québec.
- Population ciblée : L'impact budgétaire est restreint aux patients atteints d'un psoriasis en plaques de forme grave.
- Parts de marché du guselkumab : elles proviendraient de tous les agents biologiques, dans des proportions égales aux parts occupées par ces derniers. De plus, elles s'appliqueraient tant aux cas prévalents qu'incidents. Ces modifications augmentent l'impact budgétaire estimé.

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

Impacts budgétaires de l'inscription de Tremfya^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement des personnes atteintes de psoriasis en plaques de forme grave (INESSS)

| | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|--------------------------------|---|--------------|--------------|---------------|
| IMPACT BRUT^a | | | | |
| RAMQ | 3 847 980 \$ | 5 245 816 \$ | 7 649 846 \$ | 16 743 642 \$ |
| Nombre d'ordonnances | 2 185 | 2 978 | 4 650 | 9 813 |
| IMPACT NET^b | | | | |
| RAMQ | 262 792 \$ | 361 650 \$ | 9 912 \$ | 634 354 \$ |
| Analyses de sensibilité | Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^c | | | 188 570 \$ |
| | Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^d | | | 764 289 \$ |

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Cette estimation est réalisée en retenant des prises de parts de marché inférieures, soit semblables à celles observées (2016, 2017) et attendues (2018) avec le sécukinumab.
d Cette estimation est réalisée en retenant une augmentation de 20 % des prises de parts de marché proposées par le fabricant.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'inscription de Tremfya^{MC} à la Liste des médicaments engendrerait des coûts sur le budget de la RAMQ estimés à environ 630 000 \$ au cours des trois prochaines 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 guselkumab aux listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques de forme grave, si une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre le coût et l'efficacité acceptable est mise en place. De plus, seule une indication reconnue pour le paiement s'avère un choix responsable.

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

Motifs de la position unanime

- Le guselkumab est plus efficace que le placebo et que l'adalimumab pour réduire la symptomatologie du psoriasis en plaques, notamment pour faire disparaître complètement ou presque complètement les lésions cutanées.
- Ces réponses au traitement se sont maintenues sur une période allant jusqu'à 48 semaines.
- Le profil d'innocuité du guselkumab ressemble à celui de l'adalimumab.
- Étant donné la disponibilité de plusieurs autres médicaments remboursés pour le psoriasis de forme grave, cet agent ne comble pas de besoin de santé et représente une option de traitement additionnelle.
- Comparativement à l'infliximab et au sécukinumab, dont l'innocuité et l'efficacité sont jugées similaires, le coût de traitement du guselkumab est plus élevé. Ce dernier n'est donc pas jugé efficient.
- Son inscription pour le psoriasis en plaques de forme grave engendrerait des coûts au budget de la RAMQ de l'ordre de 630 000 \$ au cours des trois prochaines années.
- L'INESSS est d'avis que dans une perspective de justice distributive, le remboursement du

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

guselkumab pour le traitement du psoriasis de forme grave ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable compte tenu du coût soumis par le fabricant. Il serait donc nécessaire que ce dernier participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- L'ixékizumab fait l'objet de négociations à l'Alliance pancanadienne pharmaceutique (APP). Advenant une entente d'inscription aux listes des médicaments, il constituerait un comparateur valable pour évaluer l'efficacité du guselkumab, avec une efficacité et une innocuité comparables selon les résultats de la méta-analyse en réseau évaluée dans le présent avis.
- Le sécukinumab (Cosentyx^{MC}) et l'infliximab (Inflectra^{MC}) ont tous deux fait l'objet de négociations à l'APP. Advenant une entente d'inscription reposant sur un rabais ou une ristourne, l'efficacité du guselkumab serait négativement affectée et son impact budgétaire net serait supérieur.
- Chaque réduction de 1 % du prix du guselkumab réduit l'impact budgétaire net sur trois ans de 169 970 \$.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, et coll.** Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(3):405-17.
- **Langley RG, Tsai TF, Flavin S, et coll.** Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol* [En ligne. Page publiée le 21 juin 2017] DOI: 10.1111/bjd.15750.
- **Reich K, Armstrong AW, Foley P, et coll.** Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(3):418-31.

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

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

| Fabricant | Marque de commerce | Dénomination commune | Forme | Teneur | Recommandation |
|------------|--------------------|---|----------------------|------------------|---|
| ABBVIE | Maviret | glécaprévir/pibrentasvir (patients expérimentés) | Co. | 100 mg - 40 mg | Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception - Avec conditions |
| ABBVIE | Maviret | glécaprévir/pibrentasvir (patients naïfs ou expérimentés) | Co. | 100 mg - 40 mg | Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception |
| B.M.S. | Opdivo | nivolumab (CPNPC) | Sol. Perf. I.V. | 10 mg/mL (10 mL) | Avis de modification d'une indication reconnue à la Liste Établissements - Médicament d'exception |
| B.M.S. | Opdivo | nivolumab (CPNPC) | Sol. Perf. I.V. | 10 mg/mL (4 mL) | Avis de modification d'une indication reconnue à la Liste Établissements - Médicament d'exception |
| JANSS. INC | Tremfya | guselkumab | Sol. Inj. S.C. (ser) | 100 mg/mL (1 mL) | Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception - Avec conditions |

