# AVIS AU MINISTRE

# DE

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

**AVIS TRANSMIS AU MINISTRE EN MARS 2021**

**Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :**
**1er mars 2021**

Québec

**Avis transmis au ministre le 1er mars 2021**

## TABLE DES MATIÈRES


AJOVY[MC] ..... 4
*MIGRAINE* ..... *4*

CORZYNA[MC] ..... 33
*ANGINE STABLE* ..... *33*

TOMVI[MC] ..... 48
*INDUCTION DE L'ANESTHÉSIE GÉNÉRALE* ..... *48*

ZEJULA[MC] ..... 60
*TRAITEMENT D'ENTRETIEN DU CANCER DE L'OVAIRE* ..... *60*

ZEPOSIA[MC] ..... 83
*SCLÉROSE EN PLAQUES DE FORME RÉMITTENTE* ..... *83*


Les recommandations émises par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux dans le présent avis font suite à des évaluations réalisées par le Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ou la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement, conformément à leurs mandats respectifs.

**Annexe I : Tableau des avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux transmis au ministre le 1er mars 2021**


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

## CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'INESSS

**Président**

**M. Roger Paquet,** consultant

**Membres**

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

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

**M. Nicolas Fernandez,** membre patient/usager

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

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

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

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

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

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

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

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

**Présidente**

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

**Vice-président**

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

**Membres**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Membres citoyens**

**Mme Mélanie Gagnon**

**M. Claude Roy**

Spécialité des autres experts consultés : anesthésiologie, cardiologie, chirurgie, hématologie oncologique, neurologie, pharmacie et radio-oncologie.

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

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

**AJOVY[MC]**

***Migraine***

**Avis transmis au ministre en mars 2021**

**Marque de commerce :** Ajovy
**Dénomination commune :** Frémanezumab
**Fabricant :** Teva Innov
**Forme :** Solution pour injection sous-cutanée (seringue préremplie)
**Teneur :** 150 mg/ml (1,5 ml)

## Refus d'inscription

### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Ajovy[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement prophylactique de la migraine.

# Évaluation

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le frémanezumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au peptide lié au gène de la calcitonine (*calcitonin gene-related peptide;* CGRP), ce qui empêche la liaison de ce ligand à son récepteur. Le CGRP est un neuropeptide vasodilatateur qui module les signaux nociceptifs associés à la migraine. Le frémanezumab s'administre par voie sous-cutanée selon deux schémas posologiques possibles, soit une fois par mois ou une fois tous les trois mois. Il est indiqué « pour la prévention de la migraine chez les adultes qui ont des migraines pendant au moins quatre jours par mois ». Il s'agit de la première évaluation d'Ajovy[MC] par l'INESSS.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

**Contexte de la maladie**

Le diagnostic de la migraine repose sur les critères établis par l'International Headache Society (IHS 2018). Elle se définit comme une céphalée qui persiste pendant 4 à 72 heures et qui s'accompagne notamment de nausées, vomissements, photophobie ou phonophobie et d'au moins 2 symptômes parmi les suivants : atteinte unilatérale, qualité pulsatile, douleur d'intensité modérée à sévère, aggravation lors d'activité physique. Un diagnostic de migraine est posé après cinq épisodes. La migraine chronique se définit par la présence de céphalées au moins 15 jours par mois pendant plus de 3 mois, dont au moins 8 jours de migraine. La migraine épisodique est considérée en présence de moins de 15 jours par mois de céphalées.

Selon les données canadiennes les plus récentes, 8,4 % de la population serait atteinte de migraine tandis qu'au Québec, cette proportion serait plutôt de 6,8 % (Ramage-Morin 2014). La prévalence de la migraine chronique au Canada n'est pas rapportée, mais la prévalence mondiale varierait de 1,4 à 2,2 %

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

(Natoli 2010). De plus, chaque année, 2,5 % des patients migraineux développeraient la migraine chronique et les femmes et les adultes d'âge moyen en sont les plus souvent touchés (Buse 2012).

De nombreux médicaments inscrits sur les listes peuvent être utilisés afin de prévenir la migraine, notamment certains anticonvulsivants, antidépresseurs et antihypertenseurs. Toutefois, à l'exception du topiramate (Topamax[MC] et versions génériques), du propranolol (Inderal[MC] et versions génériques) et du timolol (versions génériques), ces médicaments n'ont pas l'indication de Santé Canada pour traiter cette condition. Les traitements usuels sont, entre autres, l'amitriptyline (Elavil[MC] et versions génériques), le topiramate, le propranolol et le divalproex de sodium (Epival[MC] et versions génériques). Selon les lignes directrices canadiennes, le topiramate, le propranolol, le métoprolol et l'amitriptyline auraient le niveau de preuve le plus élevé pour le traitement prophylactique de la migraine épisodique (Pringsheim 2012). Le topiramate est le traitement pharmacologique ayant la meilleure évidence clinique en migraine chronique. Les autres traitements ont des données limitées et leur utilisation est basée sur leur efficacité prophylactique de la migraine épisodique (Pringsheim 2012). Toutefois, l'efficacité de ces médicaments demeure modeste, leur usage est souvent accompagné d'effets indésirables et la majorité des patients continuent à avoir des crises de migraine malgré un usage adéquat. Par conséquent, le taux d'adhésion aux médicaments prophylactiques est relativement faible. Une étude menée sur des patients atteints de migraine chronique indique que moins d'un patient sur trois continue à prendre son médicament six mois après avoir commencé un traitement prophylactique (Hepp 2015). Les crises aigües de migraine sont surtout traitées par des analgésiques, tels les anti-inflammatoires non stéroïdiens, et des médicaments spécifiques à la migraine, tels les triptans. De façon paradoxale, la surconsommation de ces traitements est une cause fréquente de migraine chronique.

Le frémanezumab est le 2e agent ciblant le CGRP à être évalué par l'INESSS, après l'érénumab (Aimovig[MC]). Une recommandation de ne pas inscrire l'érénumab a été rendue en décembre 2019 (INESSS 2019). Par ailleurs, une recommandation favorable à l'ajout de l'onabotulinumtoxinA (Botox[MC]) sur les listes a été transmise au ministre en mai 2019 pour le traitement prophylactique de la migraine chronique, selon certaines conditions (INESSS 2019). À ce jour, l'érénumab et l'onabotulinumtoxinA ne sont pas inscrits, le ministre ayant sursis à sa décision.

**Besoin de santé**

La migraine est un désordre neurologique incapacitant et serait l'une des principales causes mondiales d'invalidité. Les patients atteints de migraine vivent dans la douleur et l'angoisse, ce qui limite leur capacité à effectuer des activités ou à travailler et mène ainsi à l'isolement social ainsi qu'à une mauvaise qualité de vie. Bien que les traitements de secours (ex. : triptans) aient une efficacité reconnue pour traiter les crises aigües, l'utilisation des traitements préventifs actuels est basée principalement sur d'anciennes études de faible envergure qui incluaient surtout des patients atteints de migraine épisodique. Ces études semblent indiquer une efficacité modeste. La présence d'effets indésirables et le manque d'efficacité limitent l'adhésion thérapeutique. Des médicaments efficaces, bien tolérés, au mode d'administration pratique et dont l'usage est appuyé par des études cliniques de bonne qualité méthodologique sont nécessaires afin de combler ce besoin de santé considéré comme important.

**Analyse des données**

Parmi les données analysées, les études HALO CM (Silberstein 2017), HALO EM (Dodick 2018) et FOCUS (Ferrari 2019) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Par ailleurs, les

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

données à long terme d'une étude de prolongation des études HALO EM et HALO CM ont également été considérées (Goadsby 2020). De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau non publiée soumise par le fabricant.

Utilisation du frémanezumab en cas de migraine chronique (Étude HALO CM)

L'étude HALO CM est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 12 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du frémanezumab à celles d'un placebo chez 1 130 adultes atteints de migraine chronique, selon les critères diagnostics établis par l'IHS 2018. Les patients ayant eu une réponse inadéquate à deux classes ou plus de traitement prophylactique ont été exclus. L'utilisation de médicaments pour soulager la douleur aigüe, tels les triptans, était permise pendant l'étude. Jusqu'à 30 % des patients pouvaient poursuivre leur traitement prophylactique de façon concomitante, à certaines conditions. Les sujets ont été répartis pour recevoir par voie sous-cutanée du frémanezumab mensuel (225 mg une fois par mois à partir de la semaine 4, après une dose de charge de 675 mg à la semaine 0), du frémanezumab trimestriel (675 mg une fois tous les trois mois) ou un placebo. La dose de 675 mg a été administrée en trois injections de 225 mg.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation moyenne de la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours de céphalée, d'intensité modérée à grave, à la semaine 12 par rapport aux valeurs initiales. Il n'y a pas eu de comparaison formelle entre les deux schémas posologiques. Les principaux résultats, selon une analyse sur la population en intention de traiter modifiée, sont présentés dans le tableau suivant. Il y a eu ajustement pour la multiplicité des analyses en ce qui concerne les paramètres d'évaluation secondaires.

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

**Principaux résultats d'efficacité de l'étude HALO CM (Silberstein 2017)**

| **Paramètre d'évaluation** (à la semaine 12) | **Frémanezumab mensuel[a] (n = 375)** | **Frémanezumab trimestriel[b] (n = 375)** | **Placebo (n = 371)** |
|---|---|---|---|
| Nombre de jours de céphalée[c]<br>Différence c. placebo | -4,6<br>-2,1 (p < 0,001) | -4,3<br>-1,8 (p < 0,001) | -2,5 |
| Nombre de jours de migraine[d]<br>Différence c. placebo | -5,0<br>-1,8 (p < 0,001) | -4,9<br>-1,7 (p < 0,001) | -3,2 |
| Taux de réponse[e]<br>Différence c. placebo | 41 %<br>23 % (p < 0,001) | 38 %<br>20 % (p < 0,001) | 18 % |
| Nombre de jours d'utilisation d'antimigraineux[f]<br>Différence c. placebo | -4,2<br>-2,3 (p < 0,001) | -3,7<br>-1,8 (p < 0,001) | -1,9 |
| Score HIT-6[g,h]<br>Différence c. placebo | -6,8<br>-2,4 (p < 0,001) | -6,4<br>-1,9 (p < 0,001) | -4,5 |

c. : Contre; HIT-6 : *Headache Impact Test.*

a L'administration mensuelle consiste en une injection sous-cutanée de 225 mg de frémanezumab à partir de la semaine 4. Une dose de charge de 675 mg a été administrée à la semaine 0.

b L'administration trimestrielle consiste en trois injections sous-cutanées consécutives de frémanezumab de 225 mg, pour un total de 675 mg une fois tous les trois mois.

c Variation moyenne de la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours de céphalée durant les 12 semaines suivant la 1re injection, comparativement à la valeur initiale obtenue durant la période d'observation de 28 jours.

d Variation moyenne de la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours de migraine durant les 12 semaines suivant la 1re injection, comparativement à la valeur initiale obtenue durant la période d'observation de 28 jours.

e Pourcentage de patients ayant obtenu une diminution d'au moins 50 % du nombre de jours de céphalées durant les 12 semaines suivant la 1re injection, comparativement à la valeur initiale obtenue durant la période d'observation de 28 jours.

f Variation moyenne de la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours d'utilisation de n'importe quel traitement aigu pour la migraine durant les 12 semaines suivant la 1re injection, comparativement aux valeurs obtenues durant la période d'observation de 28 jours.

g Questionnaire validé permettant d'évaluer l'impact des céphalées sur les capacités fonctionnelles et le bien-être des patients. Les six items évalués portent sur le niveau de fonctionnement social et cognitif, la capacité d'effectuer les activités usuelles (dont le travail), la douleur, la vitalité et la détresse psychologique. Plus le score est élevé, plus les céphalées ont un impact négatif. Le score total est compris entre 36 et 78. Un score ≤ 49 suggère peu ou pas d'impact, de 50 à 55, un impact léger, de 56 à 59, un impact substantiel et ≥ 60, un grave impact.

h La variation moyenne du score au questionnaire HIT-6 a été évaluée à la semaine 12 comparativement à la valeur initiale obtenue au jour 0 de traitement.

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

- Les résultats de l'étude HALO CM sont soutenus par un devis méthodologique de bonne qualité malgré certaines limites. Le nombre de sujets et la répartition aléatoire sont adéquats et le double insu est respecté. La répartition des patients a été stratifiée selon le sexe, la région et l'utilisation de traitements prophylactiques, ce qui est adéquat. Cependant, les patients ayant reçu du frémanezumab et qui ont abandonné en raison d'effets indésirables ou d'une perte d'efficacité ont été réaffectés au groupe placebo de façon à ce que leurs données manquantes soient imputées au groupe placebo. Ceci constitue une limite qui peut affecter la validité interne de l'étude. Toutefois, l'analyse principale est robuste, puisque les résultats de l'analyse de sensibilité utilisant la méthode d'imputation multiple sont similaires à ceux de l'analyse principale.

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

- Une dose de charge de 675 mg a été administrée aux patients recevant la posologie mensuelle; or, cette dose n'est pas recommandée dans la monographie de produit (Teva Canada Innovation). Les experts sont d'avis que l'administration de la dose de charge ne semble pas avoir eu d'effet significatif sur les résultats, vu que l'efficacité observée entre les deux schémas posologiques semble similaire. Ainsi, ils ne considèrent pas cette limite comme préoccupante.
- Les caractéristiques des patients sont bien détaillées. Les sujets sont âgés de 41 ans en moyenne et 88 % sont de sexe féminin. Environ 30 % des patients avaient reçu du topiramate au préalable, ce qui est en deçà de ce qui est observé dans la pratique clinique québécoise. De plus, le fait d'avoir exclu les patients ayant eu une réponse inadéquate à deux classes ou plus de traitement prophylactique ne serait pas représentatif de la réalité clinique. La majorité des patients (95 %) ont utilisé des médicaments pour le traitement aigu de la migraine au cours de l'étude, ce qui reflète le contexte d'utilisation actuel. À l'inclusion, les patients avaient en moyenne 16 jours de migraine par période de 28 jours et le score moyen au questionnaire *Headache Impact Test* (HIT-6) correspond à une atteinte grave de la migraine sur les capacités fonctionnelles et le bien-être.
- On rapporte que 21 % des patients ont continué de prendre un traitement prophylactique de façon concomitante au cours de l'étude. Leur inclusion dans l'étude reflète le contexte clinique actuel, bien que ce pourcentage ait été considéré par les experts comme un peu bas.
- La population étudiée est globalement représentative de celle qui serait traitée au Québec.
- Moins de 10 % des patients de chacun des groupes ont abandonné l'étude, ce qui est considéré comme faible.
- Le paramètre d'évaluation principal et les paramètres secondaires sont jugés pertinents.
- Le choix du placebo comme comparateur est jugé acceptable. Une comparaison directe avec un traitement actif aurait permis de mieux positionner le frémanezumab dans l'arsenal thérapeutique de la migraine chronique. L'INESSS reconnaît toutefois que le double insu est éthiquement discutable, notamment dans le cas d'une comparaison avec l'onabotulinumtoxinA.

Bien que la durée de l'étude soit courte, elle est similaire au devis des autres études avec des anticorps inhibiteurs du CGRP. Les résultats obtenus à 12 semaines montrent que le frémanezumab réduit davantage qu'un placebo la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours de céphalée. La différence de 2,1 et 1,8 jours en faveur du groupe frémanezumab mensuel et trimestriel, respectivement, est considérée comme cliniquement significative. En effet, une différence d'un jour de céphalée par période de 28 jours entre deux groupes est considérée comme le seuil de pertinence clinique en migraine chronique (Dodick 2015). De plus, un effet placebo considéré comme non négligeable est présent dans cette étude. De surcroît, les études effectuées avec le topiramate et l'onabotulinumtoxinA contre placebo rapportent des résultats similaires. En ce qui concerne le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 50 % du nombre mensuel de jours de céphalée, on observe, entre les traitements, une différence absolue de 23 et 20 % en faveur du frémanezumab mensuel et trimestriel, de façon respective, comparativement au placebo. Ce paramètre représente un des principaux objectifs de traitement et la proportion de patients atteignant ce niveau d'amélioration avec le frémanezumab est considérée comme cliniquement significative. De plus, le frémanezumab mensuel et trimestriel a permis de diminuer de façon substantielle le nombre de jours d'utilisation d'antimigraineux comparativement au placebo. Par ailleurs, l'effet du traitement sur la capacité fonctionnelle et le bien-être a été évalué avec le questionnaire HIT-6. Les deux schémas posologiques du frémanezumab ont entraîné une réduction statistiquement significative du score HIT-6, comparativement au placebo. Bien que le groupe frémanezumab trimestriel n'atteigne pas le seuil de la différence minimale cliniquement significative

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

établie à 2,3 points entre deux groupes (Coeytaux 2006), en moyenne, tous les patients ont eu une amélioration statistiquement significative de leurs capacités fonctionnelles et de leur bien-être. Cette amélioration du score, bien que modeste, est pertinente en pratique clinique, car chez des patients plus gravement atteints, une amélioration de la capacité fonctionnelle et du bien-être est recherchée. Finalement, il n'y a pas eu de comparaison formelle entre les deux schémas posologiques, mais une comparaison naïve suggère une efficacité et une innocuité similaires.

Utilisation du frémanezumab en cas de migraine épisodique (Étude HALO EM)

L'étude HALO EM est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 12 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du frémanezumab à celles d'un placebo chez 875 adultes atteints de migraine épisodique selon les critères diagnostics établis par l'IHS. Les patients inclus devaient avoir 6 à 14 jours de céphalée pendant la période d'observation, dont au moins 4 jours de migraine. Les patients ayant eu une réponse inadéquate à deux classes ou plus de traitement prophylactique ont été exclus. L'utilisation de médicaments pour soulager la douleur aigüe, tels les triptans, était permise pendant l'étude. Jusqu'à 30 % des patients pouvaient poursuivre leur traitement prophylactique de façon concomitante, à certaines conditions. Les sujets ont été répartis pour recevoir, par voie sous-cutanée, du frémanezumab mensuel (225 mg une fois par mois), trimestriel (675 mg une fois tous les trois mois) ou un placebo.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation moyenne de la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours de migraine à la semaine 12 par rapport aux valeurs initiales. Il n'y a pas eu de comparaison formelle entre les deux schémas posologiques. Les principaux résultats, selon une analyse sur la population en intention de traiter modifiée, sont présentés dans le tableau suivant. Il y a eu ajustement pour la multiplicité des analyses en ce qui concerne les paramètres d'évaluation secondaires.

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

**Principaux résultats d'efficacité de l'étude HALO EM (Dodick 2018)**

| **Paramètre d'évaluation** (à la semaine 12) | **Frémanezumab mensuel[a] (n = 287)** | **Frémanezumab trimestriel[b] (n = 288)** | **Placebo (n = 290)** |
|---|---|---|---|
| Nombre de jours de migraine[c] | -3,7 | -3,4 | -2,2 |
| Différence c. placebo | -1,5 (p < 0,001) | -1,3 (p < 0,001) | |
| Taux de réponse[d] | 47,7 % | 44,4 % | 27,9 % |
| Différence c. placebo | 19,8 % (p < 0,001) | 16,5 % (p < 0,001) | |
| Nombre de jours d'utilisation d'antimigraineux[e] | -3,0 | -2,9 | -1,6 |
| Différence c. placebo | -1,4 (p < 0,001) | -1,3 (p < 0,001) | |
| Score MIDAS[f,g] | -24,6 | -23,0 | -17,5 |
| Différence c. placebo | -7,0 (p < 0,001) | -5,4 (p < 0,001) | |

c. : Contre; MIDAS : *Migraine Disability Assessment Questionnaire.*

a L'administration mensuelle consiste en une injection sous-cutanée de frémanezumab 225 mg.

b L'administration trimestrielle consiste en trois injections sous-cutanées consécutives de frémanezumab 225 mg pour un total de 675 mg.

c Variation moyenne de la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours de migraine durant les 12 semaines suivant la 1re injection, comparativement à la valeur initiale obtenue durant la période d'observation de 28 jours.

d Pourcentage de patients ayant obtenu une diminution d'au moins 50 % du nombre de jours de migraines durant les 12 semaines suivant la 1re injection, comparativement à la valeur initiale obtenue durant la période d'observation de 28 jours.

e Variation moyenne de la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours d'utilisation de n'importe quel traitement aigu pour la migraine durant les 12 semaines suivant la 1re injection, comparativement aux valeurs obtenues durant la période d'observation de 28 jours.

f Questionnaire validé de cinq items permettant d'évaluer l'incapacité fonctionnelle due aux céphalées ou à la migraine en mesurant notamment l'intensité des symptômes et leur impact sur la vie quotidienne des patients. Le questionnaire évalue le nombre de jours où la migraine a limité les activités usuelles des patients dans les trois derniers mois. Plus le score est élevé, plus l'invalidité est importante.

g La variation moyenne du score au questionnaire MIDAS a été évaluée à la semaine 12 comparativement à la valeur initiale obtenue au jour 0 de traitement.

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

- Les résultats de l'étude HALO EM sont soutenus par un devis méthodologique de bonne qualité, malgré certaines limites. Le nombre de sujets et la répartition aléatoire sont adéquats et le double insu est respecté. Cependant, les patients ayant reçu du frémanezumab et qui ont abandonné en raison d'effets indésirables ont été réaffectés au groupe placebo de façon à ce que leurs données manquantes soient imputées au groupe placebo. Cela constitue une limite qui peut affecter la validité interne de l'étude. Toutefois, l'analyse principale est robuste, puisque les résultats de l'analyse de sensibilité utilisant la méthode d'imputation multiple sont similaires à ceux de l'analyse principale.
- Les caractéristiques des patients sont bien détaillées. Les sujets sont âgés de 41 ans en moyenne et 85 % sont de sexe féminin. Environ 19 % des patients avaient essayé le topiramate au préalable, ce qui est acceptable dans un contexte de migraine épisodique.
- La majorité des patients (96 %) ont utilisé des médicaments pour le traitement aigu de la migraine au cours de l'étude, ce qui reflète le contexte d'utilisation actuel.
- À l'inclusion, le score moyen au questionnaire *Migraine Disability Assessment Questionnaire* (MIDAS) correspond à une grave invalidité et les patients ont eu en moyenne 9 jours de migraine

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

par période de 28 jours. Les caractéristiques des patients indiquent qu'il s'agit de patients gravement atteints ayant des migraines épisodiques à haute fréquence.

- On rapporte que 21 % des patients ont continué de prendre un traitement prophylactique de façon concomitante au cours de l'étude. Leur inclusion dans l'étude reflète le contexte clinique.
- En général, la population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec. Bien que les patients réfractaires ayant déjà eu une réponse inadéquate avec deux classes ou plus de traitement prophylactique étaient exclus de l'étude, la population sélectionnée est jugée adéquate, puisque les patients atteints de migraine épisodique présentent généralement un peu moins d'échecs des traitements prophylactiques disponibles que ceux atteints de la forme chronique.
- Moins de 10 % des patients de chacun des groupes ont abandonné l'étude, ce qui est considéré comme faible.
- Le paramètre d'évaluation principal et les paramètres secondaires sont jugés pertinents.
- Le choix du placebo comme comparateur ne rend pas possible la comparaison du frémanezumab avec les autres traitements prophylactiques oraux utilisés en pratique pour la migraine épisodique, tel le topiramate.

Les résultats obtenus à 12 semaines montrent que le frémanezumab réduit davantage la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours de migraine qu'un placebo. Selon les experts consultés, l'ampleur des différences de réponses entre le frémanezumab (mensuel et trimestriel) et le placebo est considérée comme cliniquement significative, bien que modeste. De plus, un effet placebo considéré comme non négligeable est présent dans cette étude. En ce qui concerne le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 50 % du nombre mensuel de jours de migraine, on observe une différence absolue de 19,8 et 16,5 % en faveur du frémanezumab mensuel et trimestriel, de façon respective, comparativement au placebo. Il s'agit d'un paramètre d'évaluation pertinent et la proportion de patients atteignant ce niveau d'amélioration avec le frémanezumab est considérée comme cliniquement significative. De plus, le frémanezumab mensuel et trimestriel a permis de diminuer le nombre de jours d'utilisation d'antimigraineux de façon significative, comparativement au placebo. Par ailleurs, l'effet du traitement sur la capacité fonctionnelle a été évalué avec le questionnaire MIDAS. Les deux schémas posologiques du frémanezumab ont entraîné une réduction statistiquement significativement du score, comparativement au placebo. Bien qu'aucune différence minimale cliniquement significative n'ait été établie, les patients, en moyenne, ont eu une amélioration de leur score et sont passés d'une grave invalidité (valeur initiale) à une invalidité modérée. Selon les experts consultés, cette amélioration du score, bien que modeste, est pertinente en pratique clinique, car chez des patients plus gravement atteints, une amélioration de la capacité fonctionnelle et du bien-être est recherchée. Finalement, il n'y a pas eu de comparaison formelle entre les deux schémas posologiques, mais une comparaison naïve suggère une efficacité et une innocuité similaires.

<u>Utilisation du frémanezumab chez des patients ayant déjà eu une réponse inadéquate à deux à quatre classes de traitement prophylactique (Étude FOCUS)</u>

L'étude FOCUS est un essai de phase IIIb, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 12 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du frémanezumab à celles d'un placebo. Les 838 adultes admis sont atteints de migraine épisodique (6 à 14 jours de céphalée mensuelle, dont au moins 4 jours de migraine) ou chronique, selon les critères diagnostics établis par l'IHS, et ont eu une réponse inadéquate à deux à quatre classes de traitement prophylactique. L'utilisation de médicaments pour soulager la douleur aigüe, tels les triptans, était permise pendant l'étude et les patients

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

en surconsommant étaient admissibles. Toutefois, la prise concomitante de traitements prophylactiques n'était pas permise. Les sujets ont été répartis pour recevoir, par voie sous-cutanée, du frémanezumab mensuel (225 mg une fois par mois), trimestriel (675 mg une fois tous les trois mois) ou un placebo. Il importe de mentionner que les patients atteints de migraine chronique affectés au groupe frémanezumab mensuel ont reçu une dose de charge de 675 mg à la semaine 0 et 225 mg à partir de la semaine 4.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation moyenne de la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours de migraine à la semaine 12 par rapport aux valeurs initiales. Il n'y a pas eu de comparaison formelle entre les deux schémas posologiques. Les principaux résultats, selon une analyse sur la population en intention de traiter modifiée, sont présentés dans le tableau suivant. Une approche de hiérarchisation des tests et la méthode de Hochberg ont été appliquées comme solutions d'ajustement pour contrôler le risque d'erreur de type 1 dû à la multiplicité des tests.

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

**Principaux résultats d'efficacité de l'étude FOCUS (Ferrari 2019)**

| **Paramètre d'évaluation** (à la semaine 12) | **Frémanezumab mensuel[a] (n = 283)** | **Frémanezumab trimestriel[b] (n = 276)** | **Placebo (n = 278)** |
|---|---|---|---|
| Nombre de jours de migraine[c] | -4,1 | -3,7 | -0,6 |
| Différence c. placebo | -3,5 (p < 0,0001) | -3,1 (p < 0,0001) | |
| Taux de réponse[d] | 34 % | 34 % | 9 % |
| Différence c. placebo | 25 % (p < 0,0001) | 25 % (p < 0,0001) | |
| Nombre de jours d'utilisation d'antimigraineux[e] | -3,9 | -3,7 | -0,6 |
| Différence c. placebo | -3,4 (p < 0,0001) | -3,1 (p < 0,0001) | |
| Score HIT-6[f,g,h] | -6,1 | -5,2 | -2,2 |
| Différence c. placebo | -3,8 (p < 0,0001) | -3,0 (p < 0,0001) | |
| Score MIDAS[g,h,i] | -24,7 | -19,7 | -7,0 |
| Différence c. placebo | -17,7 (p < 0,0001) | -12,7 (p = 0,0002) | |

c. : Contre; HIT-6 : *Headache Impact Test*; MIDAS : *Migraine Disability Assessment Questionnaire.*

a L'administration mensuelle consiste en une injection sous-cutanée de 225 mg de frémanezumab. Chez les patients atteints de migraine chronique, une dose de charge de 675 mg a été administrée à la semaine 0 et ils ont reçu une injection de 225 mg à partir de la semaine 4.

b L'administration trimestrielle consiste en trois injections sous-cutanées consécutives de frémanezumab 225 mg pour un total de 675 mg.

c Variation moyenne de la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours de migraine durant les 12 semaines suivant la 1re injection, comparativement à la valeur initiale obtenue durant la période d'observation de 28 jours.

d Pourcentage de patients ayant obtenu une diminution d'au moins 50 % du nombre de jours de migraine durant les 12 semaines suivant la 1re injection, comparativement à la valeur initiale obtenue durant la période d'observation de 28 jours.

e Variation moyenne de la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours d'utilisation de n'importe quel traitement aigu pour la migraine durant les 12 semaines suivant la 1re injection, comparativement aux valeurs obtenues durant la période d'observation de 28 jours.

f HIT-6 : Questionnaire validé permettant d'évaluer l'impact des céphalées sur les capacités fonctionnelles et le bien-être des patients. Les six items évalués portent sur le niveau de fonctionnement social et cognitif, la capacité d'effectuer les activités usuelles (dont le travail), la douleur, la vitalité et la détresse psychologique. Plus le score est élevé, plus les céphalées ont un impact négatif.

g La variation moyenne du score au questionnaire HIT-6 et MIDAS a été évaluée à la semaine 12 comparativement à la valeur initiale obtenue au jour 0 de traitement.

h L'analyse statistique est exploratoire, puisqu'il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses.

i MIDAS : Questionnaire validé de cinq items permettant d'évaluer l'incapacité fonctionnelle due aux céphalées ou à la migraine en mesurant notamment l'intensité des symptômes et leur impact sur la vie quotidienne des patients. Le questionnaire évalue le nombre de jours où la migraine a limité les activités usuelles des patients dans les trois derniers mois. Plus le score est élevé, plus l'invalidité est importante.

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

- Les résultats de l'étude FOCUS sont soutenus par un devis méthodologique de bonne qualité. La répartition aléatoire est adéquate, la population étant comparable entre les groupes.
- Une dose de charge de 675 mg a été administrée aux patients atteints de migraine chronique recevant la posologie mensuelle; or, cette dose n'est pas recommandée dans la monographie de produit (Teva Canada Innovation 2020). Les experts sont d'avis que l'administration de la dose de charge dans l'essai ne semble pas avoir eu d'effet significatif sur les résultats, vu que l'efficacité observée entre les deux schémas posologiques semble similaire. Ainsi, ils ne considèrent pas cette limite comme préoccupante.

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

- Les échecs thérapeutiques antérieurs ont été documentés de façon stricte, notamment en consultant le dossier médical des patients. Par ailleurs, ils sont présentés selon qu'il s'agit d'un problème d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indication, ce qui est adéquat.
- Les caractéristiques des patients sont bien détaillées et ceux-ci sont bien répartis entre les groupes. Les sujets sont âgés de 46 ans en moyenne, 84 % sont de sexe féminin et 60 % sont atteints de migraine chronique. Environ 52 % des patients surconsommaient des médicaments pour soulager la douleur aigüe, ce qui reflète le contexte clinique actuel.
- À l'inclusion, le score moyen aux questionnaires MIDAS et HIT-6 correspond à une grave invalidité et les patients ont eu en moyenne 14 jours de migraine par période de 28 jours.
- On rapporte que 50, 32 et 18 % des patients ont eu une réponse inadéquate avec 2, 3 et 4 classes de traitement prophylactique, respectivement. Dans le courant des 10 années précédentes, les traitements prophylactiques ayant mené à une réponse inadéquate sont notamment le topiramate (73 %), les bêta-bloquants (56 %), l'amitriptyline (46 %) et l'onabotulinumtoxinA (26 %).
- En général, la population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec.
- Moins de 5 % des patients de chacun des groupes ont abandonné l'étude, ce qui est considéré comme faible.
- Le paramètre d'évaluation principal et les paramètres secondaires sont jugés pertinents.
- Le choix du placebo comme traitement comparateur est considéré comme adéquat puisque la population à l'étude regroupe des patients ayant déjà eu une réponse inadéquate à deux à quatre agents prophylactiques.

Les résultats obtenus à 12 semaines montrent que le frémanezumab réduit davantage qu'un placebo la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours de migraine. Bien que modeste, l'ampleur de l'effet entre le frémanezumab (mensuel et trimestriel) et le placebo est considérée comme cliniquement significative. L'effet placebo est relativement bas, ce qui est attendu dans une population de patients ayant eu plusieurs réponses inadéquates aux traitements prophylactiques. En ce qui concerne le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 50 % du nombre mensuel de jours de migraine, on observe une différence absolue de 25 % en faveur du frémanezumab (mensuel et trimestriel) comparativement au placebo. Selon les experts consultés, il s'agit d'un paramètre d'évaluation pertinent et la proportion de patients atteignant ce niveau d'amélioration avec le frémanezumab est considérée comme cliniquement significative. De plus, le frémanezumab mensuel et trimestriel a permis de diminuer de façon significative le nombre de jours d'utilisation d'antimigraineux, comparativement au placebo. Par ailleurs, la capacité fonctionnelle et la qualité de vie ont été évaluées à l'aide des questionnaires MIDAS et HIT-6. Bien qu'exploratoires, les résultats suggèrent que les deux schémas d'administration du frémanezumab entraînent une réduction statistiquement significativement du score MIDAS et HIT-6, comparativement au placebo. Selon les experts consultés, l'amélioration du score, bien que modeste, est pertinente en pratique clinique, car chez des patients plus gravement atteints, une amélioration de la capacité fonctionnelle et du bien-être est recherchée. Cela corrobore les résultats des études HALO CM et HALO EM. Finalement, il n'y a pas eu de comparaison formelle entre les deux schémas posologiques, mais une comparaison naïve suggère une efficacité et une innocuité similaires.

Par ailleurs, des analyses de sous-groupes préspécifiées selon la classification de la migraine (épisodique ou chronique), la fréquence du nombre de jours de céphalée par période de 28 jours en migraine épisodique (4 à 9 jours ou 10 à 14 jours), une réponse inadéquate préalable à 2, 3 et 4 classes de traitement prophylactique et la surconsommation ou non de traitement aigu pour la migraine, ont été

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

réalisées. Les résultats de ces analyses de sous-groupes suggèrent que les deux schémas posologiques du frémanezumab sont plus efficaces que le placebo, notamment quant à la réduction de la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours de migraine comparativement à la valeur initiale. Il n'y a pas eu d'analyse qui comparait les résultats des patients ayant eu une réponse inadéquate à deux, trois et quatre classes de traitement prophylactique. De façon naïve seulement, il apparaît que l'efficacité et l'innocuité du frémanezumab semblent similaires, peu importe le nombre de traitements antérieurs. Selon les experts consultés, les patients réfractaires ayant eu une réponse inadéquate à deux classes ou plus de traitement prophylactique sont les plus susceptibles de se faire prescrire le frémanezumab dans la pratique clinique.

**Innocuité**

La proportion de patients ayant eu au moins un effet indésirable est légèrement supérieure chez les patients ayant reçu du frémanezumab comparativement aux patients ayant reçu le placebo, mais la proportion de patients des groupes frémanezumab ayant eu des effets indésirables est similaire entre les deux schémas posologiques. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le frémanezumab incluent notamment les réactions au site d'injection (douleur, induration et érythème) et les infections des voies respiratoires supérieures. Il est à noter qu'aucune réaction allergique et peu de réactions d'hypersensibilité ont été rapportées. Par ailleurs, les effets indésirables graves ont été peu fréquents et 2 % ou moins des patients ont abandonné l'utilisation du frémanezumab en raison d'un effet indésirable. Peu de patients ont développé des anticorps dirigés contre le frémanezumab et seulement un très faible pourcentage de ceux-ci sont neutralisants.

Il importe de mentionner que la suppression de l'effet vasodilatateur du CGRP pourrait, en théorie, augmenter le risque d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Toutefois, les sujets ayant eu des événements cardiovasculaires récents avaient été exclus des études pivots. Une étude contrôlée par placebo a évalué l'impact potentiel de l'érénumab (une dose de 140 mg; I.V.) sur le temps d'exercice dans une épreuve à l'effort chez 88 patients souffrant d'angine stable (Depre 2018). Les conclusions de l'étude sont rassurantes et montrent que l'érénumab n'a pas affecté la durée de l'exercice dans une population de patients à haut risque cardiovasculaire, ce qui confirme que l'inhibition du récepteur du CGRP ne semblerait pas aggraver l'ischémie myocardique. Somme toute, les données d'innocuité cardiovasculaire sont rassurantes. Néanmoins, il importe de mentionner que la monographie du frémanezumab contient une mise en garde pour les patients atteints de maladie cardiovasculaire.

Les données d'innocuité issues d'une étude de prolongation d'un an, dans laquelle les tous les sujets recevaient à double insu le frémanezumab une fois par mois ou tous les trois mois, corroborent celles observées dans les trois études pivots (Goadsby 2020). Par ailleurs, des données exploratoires suggèrent que l'efficacité du traitement se maintient ou s'améliore jusqu'à la semaine 52 chez les patients atteints tant de migraine épisodique que chronique. Il en ressort que le profil d'innocuité du frémanezumab est considéré comme acceptable et similaire à celui observé avec d'autres anticorps inhibiteurs du CGRP.

**Perspective du patient**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre de Migraine Canada. La lettre reprend des informations que cette association avait soumises en mai 2019 lors de l'évaluation de l'érénumab. De nouveaux aspects et commentaires y figurent également.

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

La migraine affecte plusieurs aspects de la vie des patients, sur le plan personnel autant que professionnel. Plusieurs patients doivent s'absenter du travail en raison d'une migraine mal contrôlée, alors que d'autres décident de se présenter tout de même au travail tout en étant incommodés par la douleur, ce qui affecte leur productivité. La migraine entraîne alors une invalidité épisodique lors des crises et plusieurs patients doivent se présenter à l'urgence pour recevoir un traitement contre une crise persistante. Les patients souhaitent par-dessus tout atténuer leur douleur, poursuivre leurs activités personnelles et professionnelles et améliorer leur qualité de vie.

Les traitements aigus ne sont efficaces qu'en ce qui concerne la diminution de la douleur et n'arrivent pas à contrôler les symptômes associés à la phase prodromique et postdromique de la migraine. Par conséquent, si l'on prend en compte toutes les phases d'une crise de migraine (prodromique, crise et postdromique), celle-ci s'étend au-delà de la phase douloureuse et peut durer plusieurs jours. En ce qui concerne les essais de traitements prophylactiques oraux, 22 % des répondants au sondage ont rapporté en avoir déjà essayé 1 à 2, alors que 22 % ont essayé 3 à 4 traitements et 45 % en ont essayé 5 ou plus. Seulement 11 % n'en avaient jamais fait l'essai. De plus, 68 % des répondants ont cessé un traitement prophylactique en raison d'un effet indésirable, dont des troubles cognitifs, de la somnolence et de la fatigue. Ces effets indésirables peuvent affecter la productivité des patients entre leurs crises de migraine. L'essoufflement à l'effort est également cité en tant qu'effet indésirable et il a un impact sur la capacité à pratiquer un exercice physique. Il importe de mentionner que le topiramate a la meilleure évidence clinique en migraine chronique et l'efficacité des autres traitements prophylactiques oraux est extrapolée de leurs bénéfices en migraine épisodique.

Par ailleurs, des patients ont rapporté leur expérience des anticorps inhibiteurs du CGRP. Étant donné que l'érénumab a été le premier disponible sur le marché canadien, les commentaires concernent principalement l'utilisation de celui-ci. Les patients ayant reçu un anticorps inhibiteur du CGRP témoignent d'une efficacité qui se maintient dans le temps. De plus, le taux d'abandon est négligeable. En terminant, certains patients ont eu un fort taux de réponse, soit une réduction de 75 à 100 % de leur migraine.

**Perspective du clinicien**

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

Les cliniciens mentionnent que les traitements préventifs oraux actuellement disponibles sont peu efficaces et souvent cessés à cause d'effets indésirables. Le choix du traitement se fait notamment en fonction des caractéristiques du médicament (efficacité et effets indésirables), comorbidités du patient et de ses préférences. En pratique, une minorité de patients maintient son traitement prophylactique après un an. Selon les cliniciens, les traitements prophylactiques oraux auraient une efficacité similaire, que ce soit pour la migraine épisodique ou chronique.

En ce qui concerne les traitements prophylactiques injectables, les cliniciens rapportent que l'efficacité des anticorps inhibiteurs du CGRP semble somme toute semblable à celle de l'onabotulinumtoxinA pour le traitement de la migraine chronique, mais serait supérieure aux traitements oraux quant à la réduction d'au moins 50 % du nombre mensuel de jours de migraine, paramètre d'évaluation pertinent en clinique. Il importe de mentionner que l'onabotulinumtoxinA s'accompagne de multiples injections, ce qui implique un fardeau additionnel pour le patient.

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

Les cliniciens sont d'avis que le frémanezumab constitue une alternative aux traitements prophylactiques usuels. Cependant, le besoin de santé se situe surtout chez les patients atteints de migraine chronique réfractaire et se limite aux patients qui ont déjà fait plusieurs essais de traitements prophylactiques oraux. Néanmoins, le besoin de nouvelles options thérapeutiques chez les individus souffrant de migraine épisodique à haute fréquence est également important, car cette forme de la maladie peut être presque aussi invalidante que la forme chronique. Chez ces patients, la prophylaxie devrait être basée, non seulement sur le nombre mensuel de jours de céphalées, mais également sur l'intensité de ces dernières.

Cette perspective s'appuie notamment sur celle de deux consensus d'experts (AHS 2019, Sacco 2019). Les experts américains sont d'avis que l'utilisation des anticorps inhibiteurs du CRGP peut être envisagée, notamment chez des patients atteints de migraine épisodique (8 à 14 jours de céphalées par mois ou 4 à 7 jours de céphalées par mois avec une composante d'invalidité modérée) ayant eu au moins un échec thérapeutique à 2 traitements de fond ou chez les patients atteints de migraine chronique ayant eu au moins un échec thérapeutique à 2 traitements de fond ou après une réponse inadéquate à l'onabotulinumtoxinA (AHS 2019). Ils considèrent qu'une réduction d'au moins 50 % du nombre de jours de céphalées par mois est une réponse favorable au traitement. Toutefois, ils mentionnent que les patients peuvent avoir des réponses variables au traitement et que l'intensité des migraines ainsi que le niveau d'invalidité doivent également être pris en compte. Les experts européens abondent dans le même sens, soit d'offrir un anticorps inhibiteur du CRGP aux patients atteints de migraine chronique ou épisodique après une réponse inadéquate à au moins deux traitements prophylactiques (Sacco 2019).

**Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du frémanezumab est démontrée pour le traitement prophylactique de la migraine chez des adultes ayant au moins quatre migraines par mois.

**Motifs de la position unanime**

- Les études cliniques pivots, jugées de bonne qualité méthodologique, ont démontré que le frémanezumab est un traitement prophylactique efficace chez les personnes atteintes de migraine chronique et de migraine épisodique, comparativement au placebo. Des données cliniques comparant de façon directe le frémanezumab à un traitement actif ne sont toutefois pas disponibles.
- Une proportion significative des patients des études cliniques a obtenu une diminution d'au moins 50 % des jours de migraine par mois par rapport aux valeurs initiales, ce qui représente un des principaux objectifs de traitement en pratique réelle.
- Des données montrent l'efficacité du frémanezumab chez des patients ayant eu deux à quatre échecs thérapeutiques.
- Le frémanezumab améliore la fonctionnalité et la qualité de vie des patients atteints de migraine. Bien que d'ampleur modeste, le bénéfice est jugé cliniquement significatif en pratique clinique pour la population visée.
- Le frémanezumab a un profil d'innocuité acceptable.

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

- Bien que plusieurs options thérapeutiques soient disponibles pour le traitement prophylactique de la migraine, leur efficacité est souvent modeste, leur profil d'innocuité défavorable et leur taux d'adhésion plutôt faible. Le frémanezumab pourrait contribuer à combler un besoin de santé considéré comme important, particulièrement chez les patients avec une atteinte plus grave.

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

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie de frémanezumab contenant une dose de 225 mg est de 585 $. Le coût de traitement annuel est de 7 020 $, qu'il soit administré à raison de 225 mg par mois ou de 675 mg tous les trois mois. Il est supérieur à celui des traitements prophylactiques de la migraine inscrits sur les listes des médicaments, dont l'amitriptyline, le topiramate et le propranolol (18 à 355 $) qui figurent parmi les plus couramment utilisés.

Du point de vue pharmacoéconomique, des analyses non publiées ont été soumises par le fabricant. Les analyses principales ont notamment pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du frémanezumab comparativement à l'érénumab et au placebo, chez les patients souffrant d'au moins quatre jours de migraine par mois. Ce RCUI est obtenu par une pondération de RCUI estimés pour quatre sous-groupes de patients, soit ceux atteints de migraines épisodiques ainsi que ceux atteints de migraines chroniques, chacun catégorisé selon qu'il a ou non fait l'essai d'au moins deux traitements prophylactiques antérieurs. La pondération est réalisée selon la prévalence estimée de chacun de sous-groupes d'après des hypothèses épidémiologiques. Des analyses secondaires comparant le frémanezumab à d'autres alternatives de soins sont également présentées. Parmi celles-ci, notons le topiramate, l'amitriptyline, le propranolol ainsi que l'onabotulinumtoxinA. Ces analyses :

- se basent sur un modèle de transition à trois états de santé (avec rétention de mémoire pour le risque de décès), à savoir un état en traitement prophylactique, un état sans traitement prophylactique et un état absorbant de décès. Le nombre moyen de migraines par mois est estimé à chaque cycle, ce dernier variant selon la présence et le choix de chaque traitement prophylactique évalué;
- sont réalisées selon un horizon temporel de 10 ans;
- s'appuient principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de la méta-analyse en réseau soumise par le fabricant pour la comparaison avec le placébo. Pour la comparaison avec les traitements prophylactiques oraux, l'analyse s'appuie sur une comparaison indirecte naïve entre ces derniers et le frémanezumab, tirée d'un rapport de l'*Institute for Clinical and Economic Review* (ICER) sur les inhibiteurs du CGRP (ICER 2018);
- présument d'une diminution du nombre mensuel (28 jours) moyen de migraines aux semaines 4, 8, 12 et 16, d'une ampleur spécifique à chaque traitement comparé. Ce nombre est par la suite présumé stable sur tout l'horizon temporel. À l'arrêt d'un traitement, l'effet du placebo est appliqué;
- retiennent des valeurs d'utilité estimées par un algorithme de transformation publié (Gillard 2012) permettant de traduire les scores issus du *Migraine-Specific Quality of life* (MSQOL), qui ont été mesurés dans l'étude FOCUS, en scores de préférence *EuroQoL group 5-dimension* à cinq dimensions (EQ-5D-5L). Une valeur d'utilité distincte est estimée pour chaque possibilité de fréquence mensuelle des migraines (0 à 28 migraines par mois);
- sont réalisées selon la perspective sociétale, dans laquelle sont considérés les coûts du traitement prophylactique de la migraine, des suivis médicaux, des hospitalisations et des traitements aigus

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

des crises migraineuses. En outre, des coûts autres que ceux des soins de santé sont considérés, notamment ceux liés au présentéisme et à l'absentéisme, lesquels sont estimés à partir de la fréquence mensuelle des migraines.

Selon le fabricant, son RCUI suivant une pondération est estimé à [redacted] $/QALY par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné).

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. En effet, il note que le modèle répond à la plupart des recommandations émises par un panel d'experts en médecine et en économie de la santé sur la modélisation de la migraine (Ronan 2020), à l'exception de la représentation du statut de réponse au traitement.

L'INESSS considère qu'il est préférable de distinguer l'efficience du frémanezumab dans certaines populations distinctes plutôt que regroupées, puisque la sélection de l'intervention comparée en dépend. L'analyse de l'efficience du frémanezumab est donc réalisée dans deux populations. Dans la première, l'efficience est évaluée chez l'ensemble des patients atteints de quatre jours de migraine ou plus par mois et compare le frémanezumab à l'usage des traitements prophylactiques oraux. Dans la deuxième, l'efficience est évaluée dans le sous-groupe de patients ayant eu une réponse inadéquate à trois classes de traitement prophylactique et compare le frémanezumab à l'absence de traitement prophylactique. Cette deuxième analyse amalgame les patients atteints de migraine chronique et épisodique.

Comparaison avec les traitements prophylactiques oraux

Lorsque l'efficience du frémanezumab est évaluée chez l'ensemble des patients souffrant de quatre jours de migraine par mois ou plus, l'INESSS considère qu'il est plus pertinent de s'appuyer sur une comparaison avec les traitements prophylactiques oraux, puisqu'ils constituent les seules options inscrites sur les listes des médicaments et qu'ils sont indiqués ou recommandés pour le traitement prophylactique de la migraine. Notons que l'analyse secondaire du fabricant comparant notamment le frémanezumab au topiramate estime un RCUI de [redacted] $/année de vie ajustée pour la qualité (QALY) gagnée. Toutefois, l'INESSS considère qu'en l'absence de données comparatives fiables, il n'est pas adéquat de réaliser une étude coût-utilité par rapport aux traitements prophylactiques oraux. De ce fait, l'INESSS propose plutôt une analyse coût-conséquence, similaire à celle réalisée lors de l'évaluation de l'érénumab (INESSS 2019). Ainsi, à la suite de cette analyse par rapport au topiramate, à l'amitriptyline et au propranolol, il émet les constats suivants :

- En l'absence de données fiables, l'INESSS ne peut conclure sur l'efficacité et l'innocuité du frémanezumab en comparaison des agents prophylactiques oraux.
- En ce qui concerne les modalités d'administration, le frémanezumab est administré mensuellement ou tous les trois mois de façon sous-cutanée à l'aide d'une seringue préremplie. Certains patients pourraient préférer une injection mensuelle à la prise quotidienne de comprimés, et inversement. Aucun avantage net basé sur ce constat n'est toutefois octroyé à l'un ou l'autre de ces traitements.
- En tenant compte du coût d'acquisition, des services professionnels du pharmacien ainsi que de la marge bénéficiaire du grossiste, le coût de traitement annuel du frémanezumab (7 513 à 7 587 $) est nettement supérieur à celui du topiramate (495 $), de l'amitriptyline (148 $) ou du propranolol (156 $).

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

Comparaison avec l'absence de traitement prophylactique

L'INESSS juge raisonnable de considérer qu'un patient ayant fait l'essai de trois traitements prophylactiques issus de classes thérapeutiques différentes, sans réponse adéquate, est généralement à court d'options. Ainsi, il est jugé adéquat de comparer le frémanezumab à ces derniers dans le sous-groupe spécifique de patients ayant eu une réponse inadéquate à trois classes de traitements antérieurs, indépendamment de la fréquence des migraines. L'INESSS a donc réalisé une analyse à l'aide du modèle pharmacoéconomique soumis portant sur les patients atteints de migraine chronique ayant fait l'essai de trois classes de traitements antérieurs. Des éléments qui ont un impact sur l'estimation du RCUI ont été relevés et, parmi les modifications apportées, notons les suivantes :

- Population et données cliniques : Le fabricant s'appuie sur les résultats de la méta-analyse en réseau soumise pour estimer le nombre mensuel moyen de migraines au départ, ainsi que l'effet des traitements dans les quatre sous-groupes de patients susmentionnés. Puisque l'INESSS évalue l'efficience du frémanezumab dans une population différente que celle proposée dans l'analyse du fabricant, il retient plutôt les données de l'étude FOCUS. Par ailleurs, l'utilisation de ces dernières admet l'hypothèse d'un effet moyen du frémanezumab qui serait similaire entre les patients ayant eu deux, trois ou quatre échecs antérieurs. Cette hypothèse s'appuie sur les résultats d'analyses de sous-groupes préspécifiées de cette même étude. Selon l'INESSS, la diminution du nombre de migraines par mois offert par le frémanezumab comparativement au placebo dans chacun de ces sous-groupes ne permet pas de distinguer de différence en fonction du nombre d'échecs antérieurs. Il retient donc plutôt la valeur moyenne de l'étude FOCUS, soit une réduction de 3,5 jours de migraine par mois, par rapport au placebo, et un nombre mensuel moyen au départ de 14,3 jours de migraine.
- Horizon temporel : Le fabricant retient un horizon temporel de 10 ans dans son scénario de base. Bien que cet horizon ne permette pas de capturer l'ensemble des coûts et des bénéfices de santé qui pourraient découler de l'administration du frémanezumab, l'INESSS considère qu'il constitue un choix acceptable. En effet, étant donné les domaines d'incertitudes importants, tels que celui de l'évolution naturelle de la maladie, l'INESSS estime qu'il ne serait pas adéquat d'utiliser un horizon temporel à vie en scénario de base. Toutefois, un tel scénario est présenté à titre indicatif en analyse de sensibilité. Une analyse sur un horizon temporel plus court, soit de deux ans, a également été réalisée; ce dernier correspond à celui retenu par le ICER lors de son évaluation des inhibiteurs du CGRP (ICER 2018).
- Perspective : L'analyse du fabricant tient compte des pertes de productivité qui découlent des migraines. Il est présumé que chaque migraine additionnelle par mois est associée à plus d'absentéisme et de présentéisme. Un gain de productivité serait donc directement associé à la réduction moyenne du nombre de jours de migraine par mois. Le fabricant s'appuie sur les réponses des patients portant spécifiquement sur la productivité, tirées du questionnaire MIDAS soumis aux sujets d'études sur l'érénumab. Selon l'INESSS, cette méthodologie parait raisonnable, mais peut difficilement être vérifiée et les résultats comparatifs de nature descriptive n'ont pas fait l'objet d'une analyse statistique. L'INESSS considère qu'en raison du peu de documentation disponible à ce sujet, il demeure incertain que le frémanezumab puisse permettre d'atténuer les pertes de productivité occasionnées par des migraines fréquentes. Enfin, notons qu'une analyse de la productivité des patients inclus dans l'étude HALO-CM suggère que le frémanezumab ne réduit pas de façon statistiquement significative l'absentéisme chez ceux-ci (Lipton 2020). Dans l'ensemble, compte tenu du fait qu'un gain de productivité est plausible, mais incertain, l'INESSSS explore ce

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

bénéfice en analyse de sensibilité. Le scénario de base est donc réalisé selon la perspective du système public de santé et de services sociaux.

- Valeurs d'utilité : Le fabricant attribue une valeur d'utilité distincte pour chaque migraine additionnelle par mois, selon un algorithme de transformation entre le score MSQOL et le score EQ-5D-5L. Bien que des données EQ-5D-3L aient également été collectées dans l'étude FOCUS, celles-ci étaient uniquement obtenues lors des visites médicales, et ne représentent pas nécessairement l'état général du patient au cours du dernier mois, à la différence du questionnaire MSQOL. Ainsi, l'INESSS conserve les valeurs d'utilité proposées par le fabricant. Il a également relevé les données publiées de Sussman (2018), lesquelles sont estimées à partir de données provenant de l'*International Burden of Migraine Study* (Payne, 2011). Toutefois, en raison des limites associées à un regroupement des fréquences de migraine en catégories, plutôt que comme une variable continue, ces données sont plutôt retenues en analyse de sensibilité.
- Durée de l'effet : Le fabricant émet l'hypothèse selon laquelle l'efficacité du frémanezumab se maintiendrait aussi longtemps que les patients suivront parfaitement leur traitement. Or, le frémanezumab est un produit biologique et est sujet à un potentiel immunogène. La monographie du produit indique en effet qu'environ 1 % des patients traités ont développé des anticorps neutralisants à 52 semaines (Teva Canada Innovation). Selon les experts consultés, il est également attendu que l'effet du traitement se maintienne chez les patients toujours en traitement. Conséquemment, l'INESSS retient l'hypothèse d'une ampleur d'effet constante dans le temps dans son scénario de base, mais explore en analyse de sensibilité une atténuation progressive de cet effet. Selon cette analyse, l'effet du traitement ne se distinguerait plus de celui du placebo après 10 ans.

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

- Histoire naturelle de la migraine épisodique ou chronique : Le modèle du fabricant repose sur l'hypothèse d'une stabilisation du nombre de migraines à long terme, avec ou sans traitement. Or, l'évolution nette à long terme du nombre moyen de jours de migraine par mois dans la population demeure inconnue. En effet, les migraines peuvent devenir plus nombreuses ou encore se résorber avec le temps. Notons qu'il est généralement admis que les migraines disparaissent chez plusieurs patientes après la ménopause. Ce domaine d'incertitude, d'ordre structurel, n'a pas été exploré.
- Règles d'abandon de traitement : En pratique clinique, il est fréquent que le traitement soit cessé après 12 à 24 semaines si l'effet obtenu est insuffisant (règle d'abandon négative). Si le traitement n'est pas cessé, il est également possible de réévaluer périodiquement s'il est toujours nécessaire de le maintenir à mesure que les migraines se raréfient (règle d'abandon positive). Le modèle du fabricant permet l'application de ces règles en recourant à un seuil du nombre absolu de migraines par mois, plutôt qu'à un seuil de la diminution relative du nombre migraine par mois, ce qui est jugé inadéquat. Les règles d'abandon n'ont donc pas été intégrées dans les analyses de l'INESSS. L'effet net de la considération de ces deux règles sur le ratio est incertain.

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

**Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le frémanezumab à l'absence de traitement prophylactique**

| **Perspective MSSS** | **ΔAVG** | **ΔQALY** | **ΔCoût** ($) | **RCUI** ($/QALY gagné) |
|---|---|---|---|---|
| **FABRICANT** | | | | |
| SCÉNARIO DE BASE PONDÉRÉ DU FABRICANT | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a] | | | | |
| 1. Population et données cliniques | 0,00 | 0,19 | 13 824 | 71 035 |
| 2. Horizon temporel<br>a. 2 ans<br>b. À vie | <br>0,00<br>0,00 | <br>0,09<br>0,21 | <br>5 942<br>13 525 | <br>68 389<br>63 064 |
| 3. Perspective | 0,00 | 0,14 | 12 263 | 98 653 |
| 4. Valeurs d'utilité | 0,00 | 0,13 | 12 646 | 99 189 |
| 5. Durée de l'effet | 0,00 | 0,14 | 16 494 | 115 517 |
| SCÉNARIO DE BASE | | | | |
| 1+3 | 0,00 | 0,19 | 19 886 | 102 187 |
| BORNE INFÉRIEURE | | | | |
| 1+2b | 0,00 | 0,21 | 14 778 | 70 965 |
| BORNE SUPÉRIEURE | | | | |
| 1+2a+3+4+5 | 0,00 | 0,06 | 9 085 | 164 470 |
| ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES | La probabilité est de :<br>11 % que le RCUI soit ≤ à 50 000 $/QALY gagné et de<br>31 % qu'il soit ≤ à 100 000 $/QALY gagné. | | | |

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant. Les analyses univariées ne peuvent être comparées au scénario de base pondéré du fabricant. Elles sont ancrées par rapport à l'un des scénarios réalisés par le fabricant en amont de la pondération des résultats.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI le plus vraisemblable comparativement à l'absence de traitement prophylactique est estimé à 102 187 $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 $/QALY gagné est de 11 ou 31 %, respectivement.

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

La migraine entraîne un fardeau pour la personne qui en est atteinte et pour son entourage. La maladie peut contraindre les patients à restreindre leurs activités, à abandonner leur emploi ou à demeurer à la maison. Ces limitations ont des répercussions sur leur qualité de vie et un impact sur leurs proches. Le frémanezumab pourrait augmenter les capacités et la productivité des patients atteints de migraine.

Les cliniciens, en accord avec les consensus d'experts, considèrent le frémanezumab pour les patients atteints de migraine qui n'ont pas répondu à quelques traitements prophylactiques pris par voie orale. À la lumière de ces informations, en raison de son coût de traitement différentiel significatif et du nombre très important de patients atteints de plus de 4 jours de migraines par mois (estimés à environ 50 000 selon des hypothèses épidémiologiques), l'INESSS juge qu'il serait raisonnable de recommander l'essai de

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

trois classes de traitement prophylactique oral, dont l'usage est notamment basé sur un plus grand recul clinique.

**Analyse d'impact budgétaire**

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du frémanezumab pour la prophylaxie de la migraine chez les patients ayant plus de quatre jours de migraine par mois. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

**Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire**

| Paramètre | | Fabricant | | INESSS | |
|---|---|---|---|---|---|
| **POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT** | | | | | |
| Nombre de personnes âgées de 18 ans ou plus (An 0) | | [redacted] | | s.o. | |
| Nombre d'adultes bénéficiaires du RPAM (An 0) | | [redacted] | | 3 182 961 | |
| Prévalence de la migraine[a] | | [redacted] % | | 6,8 % | |
| *Stratification des jours de migraines par mois* | | *Épisodique* | *Chronique* | *Épisodique* | *Chronique* |
| Répartition selon la fréquence des migraines | | [redacted] % | [redacted] % | 80 % | 20 % |
| Patients atteints de ≥4 jours de migraine par mois | | [redacted] % | [redacted] % | 21 % | 100 % |
| Patients consultant un médecin pour leurs migraines | | [redacted] % | [redacted] % | s. o. | s. o. |
| Patients avec un diagnostic de migraine | | [redacted] % | [redacted] % | s. o. | s. o. |
| Patients traités ou dans l'attente d'un traitement | | [redacted] % | [redacted] % | 65 % | |
| Taux de couverture par le RPAM | | [redacted] % | | s. o. | |
| Nombre de patients admissibles (sur 3 ans) | | | | | |
| Migraine épisodique (An 0) | | [redacted] | | 23 635 | |
| Migraine chronique (An 0) | | [redacted] | | 28 137 | |
| Total (sur 3 ans) | | [redacted], [redacted] et [redacted] | | 52 313, 52 859 et 53 410 | |
| **MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS** | | | | | |
| Parts de marché du frémanezumab (sur 3 ans) | | | | | |
| Migraine épisodique | | [redacted] % | | s. o. | |
| Migraine chronique | | [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % | | s. o. | |
| Total | | [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % | | 10 %, 14 % et 18 % | |
| Provenance des parts de marché | | | | | |
| IECA ou ARA ou BB | | s. o. | | 14,5 % | |
| | Propranolol | [redacted] % | | s. o. | |
| Antidépresseurs | | s. o. | | 30,3 % | |
| | Amitriptyline | [redacted] % | | s. o. | |
| Topiramate | | [redacted] % | | 14,5 % | |
| BCC | | s. o. | | 9,7 % | |
| Autres[a] | | [redacted] % | | 10,9 % | |
| Absence de prophylaxie | | s. o. | | 20 % | |
| **COÛT DES TRAITEMENTS** | | | | | |
| Intégration des patients incidents | | Instantanée | | Demi-année | |
| Coût annuel | | | | | |
| Frémanezumab | | [redacted] $ | | 7 548 $ | |
| IECA ou ARA ou BB | | s. o. | | 167 $ | |
| | Propranolol | [redacted] $ | | s. o. | |
| Antidépresseurs | | s. o. | | 182 $ | |
| | Amitriptyline | [redacted] $ | | s. o. | |
| BCC | | s. o. | | 491 $ | |
| Topiramate | | [redacted] $ | | 530 $ | |
| Autres[a] | | [redacted] $ | | 270 $ | |
| Absence de prophylaxie | | s. o. | | 0 $ | |

ARA : Antagoniste des récepteurs de l'aldostérone; BB : Bêta-bloquants; BCC : Bloqueur des canaux calciques; IECA : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II; RPAM : Régime public d'assurance médicaments; s. o. : Sans objet.

a Pour le fabricant, les traitements « autres » représentent tout agent oral autre que le topiramate, l'amitriptyline et le propranolol. Dans l'analyse de l'INESSS, les autres traitements sont composés du divalproex sodique, de la gabapentine, de l'acide valproïque et du pizotifène.

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

Selon le fabricant, le traitement sur 3 ans de [redacted] patients ayant 4 jours de migraine ou plus par mois engendrerait un impact budgétaire net de [redacted] $ sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié un ensemble d'hypothèses. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Population admissible au traitement :
  - Nombre de bénéficiaires du RPAM : Le fabricant s'appuie sur le nombre d'individus âgés de 18 ans ou plus au Québec pour estimer la population admissible. Pour sa part, l'INESSS circonscrit plutôt directement le nombre d'adultes assurés par le régime public d'assurance médicaments (RPAM).
  - Prévalence de la migraine : Le fabricant estime la prévalence de la migraine à [redacted] % selon les données canadiennes du sondage « Problèmes neurologiques dans la population à domicile » (Statistique Canada, 2011). Pour sa part, l'INESSS l'estime spécifiquement dans la population québécoise à 6,8 % selon l'étude de Ramage-Morin (2014), laquelle est basée sur l'« Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes » (Statistique Canada, 2011). L'INESSS note que, bien que les données de ces deux sondages aient été collectées directement auprès d'individus, les critères d'un cas prévalent prévoyaient que ces derniers devaient répondre avoir reçu un diagnostic de migraine par un médecin. Cette nuance a un impact sur d'autres hypothèses de l'analyse.
  - Répartition selon la fréquence des migraines : Le fabricant estime la proportion de patients atteints de migraine chronique à partir de l'étude *Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes* (CaMEO) (Dodick 2016). Dans ce panel transversal réalisé sur le Web auprès de patients migraineux, [redacted] % des répondants étaient atteints de migraine chronique. L'INESSS considère que cette proportion constitue vraisemblablement une sous-estimation de la quantité réelle de patients atteints de migraine chronique. Il retient plutôt une proportion de 20 %, estimation exprimée par les experts lors de multiples évaluations sur la migraine.
  - Patients atteints de quatre jours de migraine ou plus par mois : Le fabricant s'est basé sur la donnée publiée par l'INESSS dans l'extrait d'avis portant sur l'érénumab (INESSS 2019). La même donnée est également utilisée par l'INESSS, mais celle-ci a été ventilée pour tenir compte de la stratification entre les patients atteints de migraine épisodique et chronique. Pour les patients atteints de migraine épisodique, l'estimation utilisée a été calculée par l'INESSS à partir des données publiées sur la distribution de la fréquence des céphalées par mois dans une étude du fardeau de la migraine (Lipton 2007). En ce qui concerne les patients atteints de migraine chronique, ils subissent tous, par définition, au moins quatre jours de migraine par mois.
  - Patients consultant un professionnel et recevant un diagnostic : Pour les patients atteints de migraine chronique, le fabricant estime le taux de consultation et le taux de diagnostic à partir du sondage Web CaMEO précité. Notons que le taux de diagnostic de migraine de 24,6 % fait référence à un diagnostic spécifique de « migraine chronique ou transformée », signifiant que certains patients atteints de migraine chronique auraient pu être répertoriés comme étant atteints de migraine épisodique. Le taux de diagnostic menant à une prise en charge pourrait donc être supérieur. Pour les patients atteints de migraine épisodique, les données proviennent d'une analyse rétrospective portant sur des patients sondés en 2009 et dont le score MIDAS était supérieur à 2 points (Lipton 2013). L'INESSS considère que les

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

données de prévalence employées incluent déjà un taux de diagnostic et n'ajoute pas d'hypothèse à cet égard.

– Patients traités ou dans l'attente d'un traitement : Le fabricant estime ces taux à partir des mêmes sources ayant servi à renseigner le taux de consultation et de diagnostic. Il demeure contre-intuitif d'émettre l'hypothèse voulant que la proportion de patients traités soit inférieure chez ceux atteints de la forme chronique comparativement à ceux atteints de la forme épisodique. L'INESSS note que, parmi les patients retenus pour un sondage international sur le fardeau de la migraine, 90 % des patients sondés déclaraient avoir déjà essayé un traitement (Martelleti 2018). Ces patients étaient notamment recrutés par l'intermédiaire des organisations du soutien aux patients atteints de migraine, ce qui pourrait s'accompagner d'un biais de sélection. L'INESSS reprend donc les hypothèses retenues lors de l'évaluation de l'érénumab (INESSS 2019). Il est donc plutôt considéré qu'environ 65 % des patients diagnostiqués recevraient un traitement, ou souhaiteraient en essayer un nouveau s'ils ont déjà épuisé plusieurs classes thérapeutiques.

Dans l'ensemble, l'INESSS estime un nombre plus important de patients admissibles au traitement, ce qui augmente l'estimation de l'impact budgétaire.

- Parts de marché du frémanezumab : Le fabricant estime que le frémanezumab occupera, 3 ans après son inscription, [redacted] % du marché des patients avec migraines épisodiques et [redacted] % du marché des patients avec migraines chroniques. Pour sa part, l'INESSS retient plutôt les parts de marché parmi l'ensemble des patients ayant 4 jours de migraine ou plus par mois à 18 %, après 3 ans, selon l'avis d'experts. De plus, ces parts de marché sont considérées comme intégrant l'attrition naturelle des patients non-répondants. Cette modification a un effet à la hausse sur l'impact budgétaire.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 122 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription du frémanezumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 9 324 patients seraient traités au cours de ces années. Compte tenu de l'incertitude entourant les hypothèses épidémiologiques ainsi que les parts de marché, cette estimation pourrait vraisemblablement varier de 51 à 153 M$.

Compte tenu du nombre important de patients à traiter, de l'importance de l'impact budgétaire et de l'avis des experts consultés réservant l'usage du frémanezumab après l'essai de quelques traitements prophylactiques oraux, l'INESSS a exploré l'impact budgétaire possible d'une inscription concernant une population ayant fait l'essai de trois classes de traitement prophylactique. Les modifications les plus importantes sont les suivantes :

- Population admissible au traitement : Le nombre de patients admissibles a été ajusté à la baisse, selon l'hypothèse, provenant de l'avis d'experts, voulant que ceux faisant l'essai d'au moins trois classes de traitement prophylactique représentent respectivement 23 et 35 % des patients atteints de migraine épisodique et chronique ayant quatre jours de migraines ou plus par mois. Cela ramène la taille de la population admissible à 15 444, 15 605 et 15 768 patients aux années 1, 2 et 3, respectivement (au lieu d'environ 50 000 patients chaque année). À la lumière des données du sondage précité de Martelleti (2018), ce nombre pourrait être sous-estimé, considérant que 68 % des patients sondés ayant tenté un traitement l'ont changé deux fois ou plus. Cette proportion représente toutefois deux échecs plutôt que trois.
- Parts de marché du frémanezumab : L'INESSS considère que cette sous-population constitue plus spécifiquement celle pour laquelle le frémanezumab serait privilégié par les cliniciens. Après

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

plusieurs essais, les autres options de traitement seraient moins acceptables pour les patients, ce qui amènerait un intérêt plus marqué pour ce médicament. Ainsi, suivant l'avis d'experts et en tenant également compte du fait que la taille de cette population est plus petite, elles ont été rehaussées à 18, 25 et 32 % (au lieu de 10, 14 et 18 % initialement). Notons que ces parts de marché sont plus basses que celles qui avaient été estimées lors de l'évaluation de l'érénumab. L'usage attendu par les cliniciens suivant leur expérience ainsi que l'estimation du nombre de patients qui pourront en bénéficier davantage ont été revus à la baisse.

Ces analyses comportent une limite importante au sujet de la façon dont les traitements sont remplacés. En pratique clinique, pour un patient qui recevrait déjà un agent prophylactique pour le traitement de la migraine, les cliniciens ajouteraient le frémanezumab au régime thérapeutique avant de retirer l'agent oral, ce qui ferait que ces derniers ne seraient pas immédiatement remplacés. Une période typique de chevauchement serait d'environ six mois. L'analyse présentée s'appuie sur l'hypothèse selon laquelle les traitements comparateurs sont remplacés dès l'instauration du frémanezumab, ce qui sous-estime légèrement l'impact budgétaire net. D'autre part, le taux d'abandon de traitement chez les non-répondants n'est pas considéré, ce qui signifie que tous les patients sont présumés poursuivre le traitement d'une année à l'autre. Pour des parts de marché équivalentes, mais qui tiendraient compte d'abandons annuels, une plus grande proportion des patients aux années 2 et 3 seraient nouvellement traités. Le coût moyen du traitement de ces patients étant vraisemblablement inférieur, l'impact budgétaire serait affecté à la baisse.

**Impacts budgétaires de l'inscription d'Ajovy[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement prophylactique des patients ayant au moins quatre jours de migraine ou plus par mois et ayant fait l'essai d'au moins trois classes de traitement prophylactique (INESSS)**

| | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **IMPACT BRUT** | | | | |
| RAMQ[a] | 9 757 309 $ | 23 450 499 $ | 31 403 318 $ | 64 611 127 $ |
| Nombre de personnes | 2 780 | 3 901 | 5 046 | 5 046 |
| **IMPACT NET[c]** | | | | |
| RAMQ | 10 039 435 $ | 24 639 745 $ | 33 033 698 $ | 67 712 878 $ |
| Analyses de sensibilité | Sur 3 ans, coûts les plus faibles[d] | | | 28 322 252 $ |
| | Sur 3 ans, coûts les plus élevés[e] | | | 84 641 098 $ |

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle tous les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations sont réalisées en tenant compte des hypothèses épidémiologiques du fabricant portant sur la prévalence, la répartition entre la migraine épisodique et chronique, le taux de consultation et le taux de diagnostic. Ceci ramène de 15 800 à environ 6 600 le nombre de patients à admissibles à 3 ans.
e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une prise des parts de marché par le frémanezumab plus élevée de 25 % (23, 31 et 40 %, au lieu de 18, 25 et 32 %).

Dans l'ensemble, la restriction de l'analyse au sous-groupe de patients ayant eu une réponse inadéquate à trois classes de traitement prophylactique diminue de façon importante l'impact budgétaire. Après l'inscription du frémanezumab, l'incidence budgétaire nette du traitement de 5 046 patients sur le budget de la RAMQ s'élèverait plutôt à 67,7 M $ sur 3 ans.

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

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'inscription du frémanezumab, dont le coût de traitement par personne est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 22,6 M$ pour le traitement de 3 909 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

**Coût d'opportunité lié à l'inscription du frémanezumab — exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 22 570 959 $**

| **Comparaison** | | |
|---|---|---|
| **Coûts en médicaments** | | |
| Traitement prophylactique par le frémanezumab des patients souffrant de 4 jours de migraines ou plus par mois et ayant fait l'essai d'au moins trois classes de traitement prophylactique | 5 774 $ en coût additionnel moyen par patient | 3 909 personnes |
| **Coûts en soins de santé** | | |
| Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile | 72 $/heure | 312 486 heures |
| Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée | 68 841 $/place | 328 places |
| Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs) | 75 000 $/lit | 301 lits |
| Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures) | 239 $/jour | 94 439 jours |

**Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis de ne pas inscrire le frémanezumab sur les listes des médicaments pour le traitement prophylactique de la migraine chez des adultes ayant au moins quatre migraines par mois.

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

**Motifs de la position majoritaire**

Malgré le fait que le frémanezumab administré selon un schéma posologique mensuel et trimestriel :

- Ait démontré son efficacité contre placebo pour le traitement prophylactique des migraines;
- Améliore la fonctionnalité et la qualité de vie des patients atteints de migraine;
- Soit bien toléré et son profil d'innocuité est similaire à ce qui a été rapporté avec les autres anticorps inhibiteurs du CGRP;
- Représente une alternative aux traitements actuellement disponibles qui pourrait contribuer à combler une partie du besoin de santé considéré comme important;

Il demeure que :

- Pour les patients ayant au moins quatre migraines par mois, le frémanezumab est beaucoup plus coûteux que les autres traitements prophylactiques oraux de la migraine. En l'absence

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

de données comparatives avec ces derniers, l'INESSS n'est pas en mesure d'évaluer adéquatement l'efficience du frémanezumab pour cette indication.

- Pour les patients ayant déjà eu une réponse inadéquate à trois classes thérapeutiques, selon l'analyse jugée la plus plausible, le ratio coût-utilité incrémental serait de 102 187 $/QALY gagné comparativement à l'absence de traitement prophylactique. Cela en fait une option jugée non efficiente.
- Des coûts importants d'environ 67,7 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription du frémanezumab pour le traitement des patients souffrant de quatre jours de migraines ou plus par mois et ayant fait l'essai de trois traitements prophylactiques.

**Motifs de la position minoritaire**

- La démonstration de l'amélioration de la qualité de vie, combinée à l'appréciation des estimations de l'efficience et de l'impact budgétaire, fait qu'il serait raisonnable de rembourser le frémanezumab, si son usage était encadré par une indication de paiement ciblant les patients ayant fait l'essai d'au moins trois traitements prophylactiques et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique. Par conséquent, la position minoritaire est de recommander un avis d'inscription sous ces deux dernières conditions.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du frémanezumab pour le traitement prophylactique de la migraine ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable.

**INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION**

- Advenant une entente d'inscription pour le frémanezumab, l'indication reconnue proposée pour le traitement prophylactique des migraines serait la suivante :

  - pour le traitement prophylactique des migraines chez les personnes ayant au moins quatre jours de migraine par mois et un diagnostic établi selon les critères de l'International Headache Society :

    - en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité à au moins trois médicaments prophylactiques appropriés, parmi lesquels au moins un antidépresseur tricyclique, un anticonvulsivant et un antihypertenseur.

    Dans la demande initiale, le médecin doit fournir le nombre de jours de migraine par mois.

    La durée maximale de l'autorisation initiale est de 6 mois.

    Dans les demandes de poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par une diminution d'au moins 50 % du nombre de jours de migraine par mois, par rapport à la valeur de base.

    La durée maximale des autorisations subséquentes est de 12 mois.

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

- Lors des présents travaux, le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau non publiée ayant pour but de comparer notamment l'efficacité et l'innocuité du frémanezumab avec celles d'autres traitements prophylactiques de la migraine injectables, notamment l'érénumab et l'onabotulinumtoxinA. Bien que cette analyse ait une méthodologie adéquate, elle n'a pas été retenue par l'INESSS étant donné que ces comparateurs ne sont pas inscrits sur les listes. Toutefois, à titre exploratoire, mentionnons que les résultats indiquent que les différents anticorps inhibiteurs du CGRP et l'onabotulinumtoxinA (migraine chronique seulement) auraient une efficacité et innocuité relativement similaires, et ce, peu importe le nombre d'échecs thérapeutiques préalables des traitements prophylactiques oraux. Le coût annuel de traitement associé à l'érénumab a été estimé à 6 907 $ (INESSS 2019). Celui de l'onabotulinumtoxinA a été estimé à 4 549 $, ce qui tient compte de coûts d'administration, de suivis médicaux et de pertes de productivité (INESSS 2019). Ce dernier est uniquement indiqué pour le traitement de la migraine chronique. Le frémanezumab est plus coûteux que ces deux traitements.
- À partir de l'analyse, chaque baisse de 1 % du prix de l'érénumab diminue d'environ 698 358 $ l'impact budgétaire net sur trois ans.
- L'INESSS a transmis à la ministre des recommandations d'inscription pour l'onabotulinumtoxinA et pour l'érénumab en 2019, à certaines conditions. La ministre ayant sursis à la décision d'inscription, leur utilisation n'a pas été considérée dans les analyses du présent avis. Notons également que certains ont reçu le galcanézumab (Emgality[MC]) par la mesure du patient d'exception en 2020. Le coût total imputé à la RAMQ et découlant du remboursement en 2020 de ces trois traitements par cette mesure était d'environ 800 000 $. Dans l'hypothèse où le nombre de patients recevant ces derniers n'augmenterait pas dans les trois prochaines années, ce montant pourrait être annuellement déduit de l'impact budgétaire net.

**PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**


- **American Headache Society**. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. Headache 2019;59(1):1-18.
- **Burton WN, Landy SH, Downs KE, et coll.** The impact of migraine and the effect of migraine treatment on workplace productivity in the United States and suggestions for future research. Mayo Clin Proc. 2009;84(5):436-45.
- **Buse DC, Manack AN, Fanning KM, et coll.** Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic Factors: Results From the American Migraine Prevalence and Prevention Study. Headache 2012;52(10):1456-70.
- **Coeytaux RR, Kaufman JS, Chao R, et coll.** Four methods of estimating the minimal important difference score were compared to establish a clinically significant change in Headache Impact Test. J Clin Epidemiology 2006;59:347-80.
- **Depre C, Antalik L, Starling A, et coll.** A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of erenumab on exercise time during a treadmill test in patients with stable angina. Headache. 2018 May;58(5):715-23.
- **Dodick DW, Loder EW, Manack Adams A et coll.** Assessing barriers to chronic migraine consultation, diagnosis, and treatment: results from the chronic migraine epidemiology and outcomes (CaMEO) study. Headache. 2016;56(5):821-34.
- **Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et coll.** Effect of frémanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial. JAMA 2018;319(19):1999-2008.
- **Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et coll.** Assessing clinically meaningful treatment effects in controlled trials: chronic migraine as an example. J Pain 2015; 16(2):164-75.



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

- **Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et coll.** Frémanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. Lancet 2019;394(10203):1030-40.
- **Gillard PJ, Devine B, Varon SF, et coll.** Mapping from disease-specific measures to health-state utility values in individuals with migraine. Value Health. 2012 May;15(3):485-94.
- **Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, et coll.** Long-term safety, tolerability, and efficacy of frémanezumab in migraine: A randomized study. Neurology 2020;95(18):e2487-e2499.
- **Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS).** The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018;38(1):1–211.
- **Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et coll.** Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. Cephalalgia 2015;35(6):478-88.
- **Institute for Clinical and Economic Review (ICER).** Calcitonin gene-related peptide (CGRP) inhibitors as preventing treatments for patients with episodic or chronic migraine: Effectiveness and Value, Final Evidence Report; 2018. Disponible à : http://icerorg.wpengine.com/wp-content/uploads/2020/10/ICER_Migraine_Final_Evidence_Report_070318.pdf
- **Institut National D'Excellence en Santé et Services Sociaux (INESSS).** Aimovig[MC] – Migraine; 2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Decembre_2019/Aimovig_2019_11.pdf
- **Institut National D'Excellence en Santé et Services Sociaux (INESSS).** Botox[MC] – Migraine chronique; 2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2019/Botox_migraine_2019_04.pdf
- **Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et coll.** Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy Neurology. 2007;68(5):343-49.
- **Lipton RB, Brennan A, Palmer S, et coll.** Estimating the clinical effectiveness and value-based price range of erenumab for the prevention of migraine in patients with prior treatment failures: a US societal perspective. Journal of medical economics. 2018;21(7):666-75.
- **Lipton RB, Cohen JM, Gandhi SK, et coll.** Effect of fremanezumab on quality of life and productivity in patients with chronic migraine Neurology Aug 2020,95(7).
- **Lipton RB, Diamond S, Reed M.** Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. Headache. 2001 Jul-Aug;41(7):638-45.
- **Lipton RB, Serrano D, Holland S.** Barriers to the diagnosis and treatment of migraine: effects of sex, income, and headache features. Headache. 2013 Jan;53(1):81-92.
- **Martelletti P, Schwedt TJ, Lanteri-Minet M, et coll.** My Migraine Voice survey: a global study of disease burden among individuals with migraine for whom preventive treatments have failed. J Headache Pain. 2018 Nov 27;19(1):115.
- **Natoli J, Manack A, Dean B, et coll.** Global prevalence of chronic migraine: A systematic review. Cephalalgia 2010;30(5):599–609.
- **Payne KA, Varon SF, Kawata AK, et coll.** The International Burden of Migraine Study (IBMS): Study design, methodology, and baseline cohort characteristics Cephalalgia 2011; 31: 1116–1130.
- **Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, et coll.** Canadian Headache Society Prophylactic Guidelines Development Group. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. Can J Neurol Sci 2012;39(2 Suppl 2):S1-59.
- **Ramage-Morin PL, Gilmour H.** Prevalence of migraine in the Canadian household population. Health Rep 2014;25(6):10-6.
- **Sacco S, Bendsten L, Ashina M, et coll.** European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. The Journal of Headache and Pain 2019:20(6):1-33.
- **Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et coll.** Frémanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. N Engl J Med 2017;377(22):2113-22.

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

- **Statistique Canada.** Enquête sur la santé des collectivités, 2011. Disponible à : https://www23.statcan.gc.ca/imdb/p2SV.pl?Function=getSurvey&Id=114112
- **Statistique Canada.** Tableau 13-10-0467-01 - Problèmes neurologiques dans la population à domicile**.** Disponible à : https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1310046701&request_locale=fr
- **Sussman M, Benner J, Neumann P, et coll.** Cost-effectiveness analysis of erenumab for the preventive treatment of episodic and chronic migraine: Results from the US societal and payer perspectives. Cephalalgia. 2018;38(10):1644-57.
- **Tassorelli C, Diener HC, Dodick DW, et coll**. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. Cephalalgia 2018;38(5):815-32.
- **Teva Canada Innovation.** Monographie du produit Ajovy[MC]. Révisée le 9 avril 2020. Disponible à: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00055615.PDF

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

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

## CORZYNA[MC]

***Angine stable***

### Avis transmis au ministre en mars 2021

**Marque de commerce :** Corzyna
**Dénomination commune :** Ranolazine
**Fabricant :** KYE
**Forme :** Comprimé à longue action
**Teneurs :** 500 mg et 1 000 mg

### Inscription – Avec conditions

#### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Corzyna[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'angine stable, si les conditions suivantes sont respectées.

**Conditions**

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

**Indication reconnue pour le paiement**

- pour le traitement d'appoint des personnes atteintes d'angine stable depuis au moins trois mois :
  - qui présentent des symptômes d'angine à l'effort;
    et
  - qui restent symptomatiques malgré l'utilisation d'un bêta-bloquant, d'un bloquant des canaux calciques et d'un nitrate à longue durée action, à moins de contre-indication, d'intolérance sérieuse ou d'inefficacité.

# Évaluation

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La ranolazine est un dérivé de la pipérazine. Son mécanisme d'action n'est pas clairement établi, toutefois, elle inhiberait le courant sodique cardiaque tardif, ce qui aurait pour effet de diminuer la concentration calcique intracellulaire. Ceci entraînerait notamment une amélioration de la fonction diastolique et une augmentation du flux sanguin coronarien. Elle est indiquée « comme traitement d'appoint pour le traitement symptomatique des patients souffrant d'angine de poitrine stable et insuffisamment contrôlés ou intolérants aux traitements antiangineux de première intention (y compris les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques) ». Mentionnons que la ranolazine est commercialisée depuis plus de 10 ans dans différents pays. Dans ce contexte, Santé Canada a autorisé sa commercialisation selon la Ligne

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

directrice – Présentations de drogue fondées sur les données de tierces parties (Source documentaire et expérience de commercialisation).

Actuellement, plusieurs médicaments utilisés chez les patients atteints d'angine stable sont inscrits sur les listes, soit des bêta-bloquants, des bloquants des canaux calciques (BCC) ainsi que des nitrates sous forme de comprimé à longue durée d'action et de timbre cutané à libération prolongée. Il s'agit de la première évaluation de Corzyna[MC] par l'INESSS, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité, dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné avec Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

**Besoin de santé**

Le traitement de l'angine stable repose sur la prévention des symptômes et le soulagement de ceux-ci lorsqu'ils surviennent. Les bêta-bloquants, les BCC et les nitrates à longue durée d'action sont les traitements pharmacologiques utilisés afin de prévenir les épisodes d'angine, alors que la nitroglycérine sublinguale permet de soulager les symptômes lors de la survenue d'un épisode. De plus, les procédures de revascularisation, notamment l'intervention coronarienne percutanée, peuvent être privilégiées chez certains patients afin de traiter la cause de l'angine. Malgré les traitements actuels, une faible proportion de patients continue d'avoir des symptômes fréquents, ce qui peut affecter leur qualité de vie et limiter leurs activités. Par ailleurs, pour certains patients, l'optimisation des thérapies disponibles est limitée par leurs effets indésirables. Il existe donc un besoin de nouveaux traitements d'appoints qui permettraient de diminuer la fréquence des épisodes d'angine, particulièrement des thérapies présentant un nouveau mécanisme d'action, une innocuité favorable et une facilité d'administration.

**Analyse des données**

Parmi les données soumises, les études CARISA (Chaitman 2004) et ERICA (Stone 2006) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a répertorié et apprécié une revue systématique de la Collaboration Cochrane (Salazar 2017).

Étude CARISA

Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, contrôlé par placebo et à double insu. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la ranolazine chez des sujets souffrants d'angine stable. Les patients inclus devaient être atteints d'une maladie coronarienne et avoir de l'angine à l'effort depuis au moins trois mois. Ils ont d'abord participé à une phase préparatoire d'une durée de deux semaines, durant laquelle ils recevaient une fois par jour de l'aténolol 50 mg, de l'amlodipine 5 mg ou du diltiazem 180 mg. Durant cette phase, les patients ont effectué deux épreuves d'effort sur tapis roulant selon le protocole de Bruce modifié, et ce, à une semaine d'intervalle entre chaque test. La différence de durée d'exercice entre les deux épreuves ne devait pas excéder 20 % du résultat le plus long obtenu ou ne devait pas dépasser une minute. En outre, la durée d'exercice à ces épreuves devait être comprise entre trois et neuf minutes avant le développement d'angine limitant l'effort et l'apparition d'ischémie à l'électrocardiogramme (ECG). Les patients qui satisfaisaient à ces critères ont été répartis pour recevoir, deux fois par jour, soit 750 mg de ranolazine, 1 000 mg de ranolazine ou un placebo, pendant 12 semaines. L'utilisation de nitroglycérine sublinguale était permise au besoin.

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

Le paramètre principal d'évaluation est la durée d'exercice au test d'épreuve d'effort sur tapis roulant au creux de la concentration plasmatique du médicament, soit 12 heures après la prise de la dernière dose. Les principaux résultats, sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant, sauf ceux du groupe recevant la ranolazine à la teneur de 750 mg, puisqu'elle n'est pas approuvée par Santé Canada.

**Principaux résultats d'efficacité de l'étude CARISA (Chaitman 2004, monographie de produit)**

| **Paramètre d'évaluation** | **Ranolazine[a]** | **Placebo** | **Différence Valeur p** |
|---|---|---|---|
| PARAMÈTRES ÉVALUÉS AU CREUX DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE[b,c,d] | (n = 261) | (n = 258) | |
| Variation de la durée d'exercice au test d'épreuve d'effort sur tapis roulant (sec.) | 115,8 | 91,7 | 24,0<br>p = 0,03 |
| Variation du délai avant l'apparition de l'angine (sec.) | 140,3 | 114,3 | 26,0<br>p = 0,03 |
| Variation du délai d'apparition de l'ischémie à l'ECG (sec.) | 146,2 | 125,1 | 21,1<br>p = 0,09 |
| PARAMÈTRES ÉVALUÉS AU PIC DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE[c,d,e] | (n = 255) | (n = 256) | |
| Variation de la durée d'exercice au test d'épreuve d'effort sur tapis roulant (sec.) | 91,5 | 65,4 | 26,1<br>p = 0,02 |
| Variation du délai avant l'apparition de l'angine (sec.) | 126,8 | 88,9 | 37,9<br>p = 0,003 |
| Variation du délai avant l'apparition de l'ischémie à l'ECG (sec.) | 93,8 | 59,2 | 34,5<br>p = 0,004 |
| AUTRES PARAMÈTRES | | | |
| Fréquence hebdomadaire moyenne des épisodes d'angine | 2,1 | 3,3 | -1,2<br>p < 0,001 |
| Fréquence hebdomadaire moyenne de l'utilisation de nitroglycérine sublinguale | 1,8 | 3,1 | -1,3<br>p < 0,001 |

ECG : Électrocardiogramme; sec. : Secondes.

a Une dose de 1 000 mg était administrée deux fois par jour.

b Les paramètres ont été évalués 12 heures après la prise de la dernière dose du médicament.

c Paramètres évalués lors d'un test d'épreuve d'effort sur tapis roulant selon le protocole de Bruce modifié.

d Variation à 12 semaines par rapport à la valeur initiale.

e Les paramètres ont été évalués 4 heures après la prise de la dernière dose du médicament.

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

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable, la répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté.
- Les patients ont été stratifiés selon la prise des trois antiangineux possibles à l'inclusion, ce qui est pertinent. Il est à noter que les doses de ces traitements n'étaient pas optimisées; toutefois, cela est représentatif de la pratique clinique, dans laquelle les patients reçoivent fréquemment une dose plus faible que l'optimale en raison des effets indésirables.
- Le nombre de patients inclus est suffisant et leurs caractéristiques de base sont relativement bien balancées entre les groupes. Environ 43 % des patients recevaient de l'aténolol, 31 % recevaient de l'amlodipine et 26 % du diltiazem. La fréquence hebdomadaire des épisodes d'angine était de 4,4 et celle de l'utilisation de nitroglycérine sublinguale était de 3,9. Il est à noter qu'en pratique

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

clinique, les patients ayant une telle fréquence d'épisodes d'angine et d'utilisation de nitroglycérine ne seraient pas traités en monothérapie, contrairement à ceux de cette étude. En moyenne, 18 % avaient subi un pontage coronarien et 19 % une intervention coronarienne percutanée, ce qui a été considéré comme plus faible que ce qui est observé actuellement en pratique clinique. Cependant, l'efficacité de la ranolazine ne devrait pas en être affectée.

- La durée de l'étude est considérée comme suffisante pour évaluer l'efficacité du traitement à diminuer les symptômes. Toutefois, une durée plus longue aurait permis de mieux évaluer l'innocuité et le maintien de l'effet à long terme.
- Le choix du paramètre principal est adéquat. Le test d'épreuve d'effort sur tapis roulant selon le protocole de Bruce modifié est fréquemment utilisé en pratique clinique. Cependant, la mesure du paramètre principal a été effectuée au creux de la concentration plasmatique du médicament, ce qui est inhabituel puisque cela désavantage le médicament à l'étude.
- Le choix des paramètres secondaires est pertinent, particulièrement celui portant sur la fréquence des épisodes d'angine puisque la diminution de celle-ci représente un objectif de traitement.
- L'étude évalue l'usage de la ranolazine en deuxième intention de traitement, alors qu'en pratique clinique, elle serait utilisée en troisième ou en quatrième intention. Toutefois, les experts mentionnent que rien n'indique que l'effet du traitement différerait selon sa place dans l'algorithme de traitement.
- Le pourcentage de patients demeurés dans l'étude est de plus de 90 % dans tous les groupes, ce qui est adéquat.

Les résultats, mesurés au creux de la concentration plasmatique du médicament, montrent que la ranolazine permet d'augmenter de façon modeste la durée d'exercice au test d'épreuve d'effort sur tapis roulant, comparativement au placebo. Il en est de même pour le délai avant l''apparition de l'angine. Cependant, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la ranolazine et le placebo pour ce qui est du délai avant l'apparition de l'ischémie à l'ECG. Lorsque ces mêmes paramètres sont évalués au pic de la concentration plasmatique du médicament, les différences entre la ranolazine et le placebo sont statistiquement significatives pour tous les paramètres. Les différences sont toutes numériquement plus élevées comparativement à celles mesurées au creux de la concentration plasmatique, ce qui était attendu. De plus, la ranolazine permet de diminuer de façon modeste la fréquence hebdomadaire des épisodes d'angine et l'utilisation de nitroglycérine sublinguale, comparativement au placebo. Par ailleurs, les patients ont été stratifiés avant la répartition aléatoire selon qu'ils recevaient du diltiazem, de l'amlodipine ou de l'aténolol. Une analyse selon ces sous-groupes indique qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre ceux-ci.

En ce qui concerne les effets indésirables, les plus fréquemment rapportés avec la ranolazine, comparativement au placebo, sont la constipation, les nausées, les étourdissements et l'asthénie. Par ailleurs, après 12 semaines de traitement, la différence entre l'intervalle QTc des patients recevant la ranolazine 1 000 mg et ceux recevant le placebo était de 9,2 millisecondes ($p < 0,001$). Bien que cette augmentation soit modeste, il est à considérer qu'elle pourrait s'ajouter à celle causée par d'autres médicaments que pourraient recevoir les patients de façon concomitante. Il est à noter qu'aucune torsade de pointe n'a été rapportée durant l'étude.

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

Étude ERICA

Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, contrôlé par placebo. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la ranolazine chez des sujets atteints d'angine stable. Les patients inclus devaient avoir une maladie coronarienne et de l'angine à l'effort depuis au moins trois mois. Une phase de qualification d'une durée de deux semaines précédait la répartition aléatoire. Les sujets devaient avoir reçu de l'amlodipine 10 mg pendant au moins deux semaines avant de participer à cette phase et continuaient à le recevoir durant celle-ci. Les patients qui ont présenté trois épisodes d'angine ou plus par semaine pendant la phase de qualification ont ensuite été répartis pour recevoir, deux fois par jour, 500 mg de ranolazine pendant 7 jours puis 1 000 mg pendant 6 semaines ou un placebo. L'utilisation d'un nitrate à longue durée d'action était permise si la dose était stable depuis au moins deux semaines avant l'entrée dans l'étude. L'utilisation de nitroglycérine sublinguale était également permise au besoin. Le paramètre principal d'évaluation est la fréquence hebdomadaire moyenne des épisodes d'angine. Une analyse statistique hiérarchique a été réalisée. Les principaux résultats, sur l'ensemble d'analyse intégrale, sont présentés dans le tableau suivant.

**Principaux résultats d'efficacité de l'étude ERICA (Stone 2006)**

| **Paramètre d'évaluation** | **Ranolazine[a] (n = 281)** | **Placebo (n = 283)** | **Différence Valeur p** |
|---|---|---|---|
| Fréquence hebdomadaire moyenne des épisodes d'angine[b] | 2,88 | 3,31 | -0,43<br>p = 0,028 |
| Fréquence hebdomadaire moyenne de l'utilisation de nitroglycérine sublinguale[b] | 2,03 | 2,68 | -0,65<br>p = 0,014 |
| Variation du score au questionnaire SAQ pour la dimension évaluant la fréquence de l'angine[c,d] | 22,5 | 18,5 | 4,0<br>p = 0,008 |

a Une dose de 1 000 mg était administrée deux fois par jour.
b Moyenne tronquée pour les six semaines évaluées.
c Le questionnaire *Seattle Angina Questionnaire* (SAQ) évalue 5 dimensions, chacune sur une échelle de 0 à 100 points, soit la fréquence de l'angine, la limitation physique, la stabilité de l'angine, la perception de la maladie et la satisfaction par rapport au traitement.
d Variation à la semaine 6 par rapport à la valeur initiale.

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

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable, la répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté.
- Le nombre de patients inclus est suffisant et leurs caractéristiques de base sont relativement bien balancées entre les groupes. À l'inclusion, 80 % des patients avaient un antécédent d'infarctus du myocarde, alors qu'environ 11 % avaient subi un pontage coronarien et 11 % une intervention coronarienne percutanée. Dans le contexte de pratique clinique actuel, le pourcentage de patients revascularisé serait plus élevé, d'autant plus que la majorité des sujets ont un antécédent d'infarctus du myocarde. Toutefois, les experts mentionnent que cela ne devrait pas affecter les résultats d'efficacité de la ranolazine.
- La fréquence hebdomadaire moyenne des épisodes d'angine était d'environ 5,6 et celle de l'utilisation de la nitroglycérine sublinguale d'environ 4,7. Cependant, seulement 45 % des patients recevaient un nitrate à longue durée d'action en plus de l'amlodipine, alors qu'en pratique clinique, des patients ayant une telle fréquence d'épisodes d'angine et d'utilisations de nitroglycérine sublinguale ne seraient pas traités en monothérapie. L'inclusion de patients recevant un nitrate à

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

longue durée d'action est donc pertinente, puisque ceux-ci ont reçu la ranolazine en traitement de troisième intention, ce qui peut correspondre à sa place en pratique clinique pour certains patients.

- 97 % des patients inclus provenaient de l'Europe de l'Est. Bien qu'il eût été préférable qu'une plus grande proportion de patients provenant de l'Amérique du Nord soit incluse, il a été considéré comme plausible que les patients québécois aient une réponse au traitement similaire à ceux de l'étude.
- La durée de l'étude est courte, mais elle a été jugée comme suffisante pour évaluer l'efficacité du traitement à diminuer les symptômes. Toutefois, une durée plus longue aurait permis de mieux évaluer l'innocuité et le maintien de l'effet à plus long terme.
- Le choix du paramètre principal est adéquat, puisque la diminution des épisodes d'angine représente un objectif de traitement en pratique clinique.
- La capacité fonctionnelle des patients a été évaluée à l'aide du *Seattle Angina Questionnaire* (SAQ). Ce dernier a été considéré comme informatif par les experts, bien qu'il ne soit pas utilisé en pratique clinique. Toutefois, seuls les résultats détaillés pour la dimension évaluant la fréquence des épisodes d'angine sont présentés, ce qui est déploré.
- Une analyse de sous-groupes a été effectuée selon l'utilisation ou non d'un nitrate à longue durée d'action, ce qui est pertinent. En effet, cette analyse permet de voir si l'efficacité semble similaire lorsque la ranolazine est utilisée en deuxième ou en troisième intention de traitement.
- Le pourcentage de patients demeurés dans l'étude est de plus de 98 % dans tous les groupes, ce qui est élevé.

Les résultats indiquent que la ranolazine est plus efficace que le placebo pour diminuer la fréquence hebdomadaire des épisodes d'angine et l'utilisation de nitroglycérine sublinguale. L'ampleur des bénéfices a été considérée comme cliniquement modeste. Pour ce qui est de la variation du score au SAQ, la différence entre la ranolazine et le placebo est statistiquement significative pour la dimension qui évalue la fréquence des épisodes d'angine. Cependant, la signification clinique de ce résultat est incertaine.

Par ailleurs, une analyse de sous-groupe portant sur la fréquence hebdomadaire des épisodes d'angine selon l'usage ou non d'un nitrate à longue durée d'action a été effectuée. Elle indique qu'il n'y aurait pas de différence statistiquement significative entre la ranolazine et le placebo, et ce, dans les deux sous-groupes. Il a toutefois été considéré comme rassurant de constater que l'ampleur de l'effet est numériquement similaire, que la ranolazine soit utilisée en deuxième ou troisième intention, ce qui indique que l'efficacité pourrait être comparable peu importe son positionnement dans la thérapie. Une autre analyse de sous-groupe selon la fréquence hebdomadaire des épisodes d'angine à l'inclusion a été effectuée, soit plus de 4,5 épisodes ou 4,5 épisodes ou moins. Les résultats indiquent que la ranolazine serait plus efficace que le placebo pour diminuer la fréquence des épisodes d'angine, et ce, peu importe leur fréquence. Il est toutefois à noter que les patients ayant plus de 4,5 épisodes par semaine semblent avoir une amélioration plus importante.

En ce qui concerne les effets indésirables, les plus fréquemment rapportés avec la ranolazine comparativement au placebo sont la constipation (8,9 % contre 1,8 %), l'œdème périphérique (5,7 % contre 2,8 %), les vertiges (3,9 % contre 2,5 %) et les nausées (2,8 % contre 0,7 %). Trois patients du groupe ranolazine et quatre patients du groupe placebo ont abandonné le traitement en raison des effets indésirables au cours de l'étude. Par ailleurs, des effets indésirables cardiaques ont été rapportés chez

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

5,7 % des patients recevant la ranolazine et 7,8 % des patients recevant le placebo. Aucune torsade de pointe n'a été rapportée.

Revue systématique

La revue systématique a notamment pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la ranolazine chez des patients atteints d'angine stable. Elle inclut 17 études, dont les études CARISA et ERICA. Elle présente deux analyses principales; la première porte sur l'utilisation de la ranolazine en monothérapie, alors que la deuxième porte sur son usage en traitement d'appoint. Les paramètres analysés les plus pertinents sont ceux portant sur la fréquence des épisodes d'angine, la qualité de vie et les effets indésirables.

L'appréciation de l'INESSS concernant cette revue systématique est la suivante :

- La qualité méthodologique de la revue systématique est adéquate et la recherche de littérature est bien détaillée.
- Les principales études cliniques portant sur la ranolazine et incluant des patients atteints d'angine stable ont été répertoriées.
- Les paramètres évalués sont pertinents.
- Les résultats portant sur l'utilisation de la ranolazine en monothérapie ou en thérapie d'appoint sont présentés séparément, ce qui est approprié puisque seule cette dernière population est d'intérêt dans le contexte de la présente évaluation.
- De l'hétérogénéité est présente entre les différentes études incluses, notamment en ce qui concerne la durée des études et les caractéristiques de base des patients, ce qui entraîne de l'incertitude sur les résultats.

Les résultats indiquent que la ranolazine 1 000 mg deux fois par jour en traitement d'appoint diminue la fréquence hebdomadaire moyenne des épisodes d'angine (-0,66; intervalle de confiance à 95 % : -0,97 à -0,35) et augmente le risque d'effets indésirables non graves, comparativement au placebo. De plus, la ranolazine a un effet incertain sur la qualité de vie par rapport au placebo. La qualité de l'évidence selon GRADE est qualifiée de modérée pour ces paramètres.

La ranolazine est commercialisée dans certains pays depuis plusieurs années et différentes études ont été réalisées au fil du temps. Dans ce contexte, la revue systématique a l'avantage d'apporter une vision globale des données provenant des essais cliniques effectués au cours des années, et ce, malgré les limites associées à l'hétérogénéité entre les différentes études incluses. Ainsi, il en ressort que, globalement, les résultats vont dans le même sens que ceux observés dans les études CARISA et ERICA et indiquent que la ranolazine permet de diminuer la fréquence des épisodes d'angine de façon modeste.

**Perspective du patient**

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

**Perspective du clinicien**

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

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

Les cliniciens rapportent que la ranolazine serait utilisée en traitement d'appoint lorsque les patients restent symptomatiques malgré l'utilisation d'un bêta-bloquant, d'un BCC et d'un nitrate à longue durée d'action dont l'optimisation des doses a été tentée, à moins de contre-indication ou d'intolérance sérieuse. Les traitements actuellement disponibles pour le traitement de l'angine stable sont utilisés par les cliniciens depuis de nombreuses années et comblent le besoin de santé chez une grande majorité de patients. Toutefois, les patients qui ne répondent pas suffisamment à ces traitements et qui ne peuvent être revascularisés, ou qui restent symptomatiques malgré cette intervention, se retrouvent devant très peu d'alternatives. Il en va de même pour les patients chez qui les traitements actuellement disponibles sont contre-indiqués ou non tolérés. Dans certains cas, le nicorandil, médicament indiqué pour le traitement de l'angine stable dans certains pays, peut être tenté chez ces patients. Bien que ce produit ne soit présentement pas commercialisé au Canada, il peut être obtenu par le programme d'accès spécial de Santé Canada. Il existe donc un besoin de nouvelles thérapies pour les patients qui restent symptomatiques malgré les traitements disponibles ainsi que pour ceux qui présentent une contre-indication ou une intolérance sérieuse à ceux-ci. Selon les cliniciens, la ranolazine devrait être utilisée en dernière intention de traitement chez ces patients en raison de son efficacité modeste. Ils mentionnent que, même si les études CARISA et ERICA ne portent pas spécifiquement sur l'utilisation de la ranolazine en dernière intention de traitement, aucun élément ne laisse penser que son efficacité serait différente selon son positionnement. Par ailleurs, ils considèrent que l'effet de la ranolazine sur la diminution de la fréquence des épisodes d'angine est clairement présent, bien que modeste, et il a été constaté dans les résultats des différentes études. Par ailleurs, certains cliniciens sont préoccupés par les diverses interactions médicamenteuses entre la ranolazine et d'autres médicaments, notamment certains inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 qui peuvent être utilisés par des patients atteints d'angine stable. De plus, la ranolazine peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et provoquer une insuffisance rénale aiguë chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Toutefois, elle a un mécanisme d'action qui diffère des autres thérapies disponibles, ce qui représente un avantage. En effet, elle n'affecte pas la tension artérielle ni la fréquence cardiaque, alors que l'optimisation des doses de certains antiangineux est limitée par leur effet sur celles-ci.

**Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de la ranolazine est démontrée comme traitement d'appoint pour les personnes atteintes d'angine stable.

**Motifs de la position majoritaire**

- Bien que l'ampleur des résultats soit modeste, la ranolazine est plus efficace que le placebo pour augmenter la durée d'exercice et le délai d'apparition de l'angine lors d'un test d'effort sur tapis roulant. Elle permet également de diminuer la fréquence des épisodes d'angine et l'utilisation de nitroglycérine sublinguale.
- Le profil d'innocuité de la ranolazine est acceptable.
- Sur la base d'une revue systématique, l'ensemble des données cliniques analysées indique que la ranolazine permet de diminuer la fréquence des épisodes d'angine comparativement au placebo.
- Il existe un besoin de nouveaux traitements pour les patients qui restent symptomatiques malgré les traitements disponibles ou qui présentent une contre-indication ou une

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

intolérance sérieuse à ceux-ci. La ranolazine représente une option de traitement au mécanisme d'action différent qui pourrait répondre à ce besoin.

- La ranolazine devrait être utilisée en dernière intention de traitement en raison de son efficacité modeste et du besoin de santé chez les patients qui n'ont plus d'autres options de traitement possibles.

**Motifs de la position minoritaire**

- L'ampleur de l'effet de la ranolazine est considérée comme faible sur la durée de l'exercice et l'apparition de l'angine lors d'un test d'effort. Il en est de même pour la diminution de la fréquence des épisodes d'angine et l'utilisation de la nitroglycérine sublinguale.
- La population évaluée dans les études cliniques n'est pas suffisamment similaire à celle qui la recevrait en pratique clinique pour s'assurer de son efficacité chez ces patients.
- La ranolazine augmente l'intervalle QTc et entraîne des interactions médicamenteuses avec plusieurs médicaments, dont certains sont utilisés pour le traitement de l'angine stable, ce qui est préoccupant.
- L'effet de la ranolazine sur la qualité de vie est incertain, alors que l'amélioration de celle-ci est un objectif de traitement en pratique clinique.
- Il existe un besoin de nouveaux traitements pour les patients qui restent symptomatiques malgré les thérapies disponibles; toutefois, les données évaluées ne permettent pas de démontrer que la ranolazine comblerait le besoin de santé chez cette population.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de 500 mg ou de 1 000 mg de ranolazine est de [redacted] $. Son coût de traitement mensuel, à raison d'une administration d'un comprimé deux fois par jour, est de [redacted] $. Il s'ajoute à celui d'un traitement standard pouvant être constitué d'une association d'un bêta-bloquant (13 à 54 $), d'un BCC (16 à 54 $) ou d'un nitrate à longue durée d'action (29 à 37 $).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de la ranolazine comparativement au placebo, tous deux en ajout au traitement standard, pour le traitement de l'angine stable. Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse n'est pas acceptable, en raison des limites et incertitudes qui rendent hautement incertaines ses conclusions. En voici les principales :

- Les probabilités de transition proviennent d'une étude pharmacoéconomique publiée (Coleman 2015), qui se base sur les données-patients de l'étude ERICA. Or, selon celles-ci, tous les patients traités à la ranolazine auraient une réponse au traitement, définie par une diminution de la fréquence de leurs épisodes d'angine. Or, cela est jugé peu plausible, étant donné la variabilité possible de la réponse au traitement entre les patients. De plus, ces informations détaillées ne sont pas disponibles, tant pour les patients traités par la ranolazine que pour ceux recevant le placebo, et ne peuvent donc pas être validées.
- Le fabricant estime que les effets observés durant le premier mois de traitement se maintiendraient pendant l'année couverte par l'horizon temporel, sans possibilité d'amélioration ou de détérioration de la condition du patient. Cependant, avec la progression de la maladie coronarienne sous-jacente, la fréquence des épisodes d'angine pourrait augmenter chez certains patients, ce qui rend cette hypothèse peu probable et porte atteinte à la validité externe du modèle.

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

- Les coûts liés à l'acquisition des médicaments, à l'utilisation des ressources, aux visites médicales et aux pertes de productivité sont présentés de manière agrégée dans l'analyse, soit dans la catégorie des coûts directs et celle des coûts indirects (McGillion 2008). Or, cette méthode utilisée par le fabricant ne permet pas de valider les hypothèses qui ont été émises pour déterminer la consommation des ressources en fonction de l'état de santé du patient, et les coûts unitaires qui y sont associés.

Au regard de ces limites et incertitudes, l'INESSS considère qu'il peut être approprié et informatif de réaliser une analyse coût-conséquences permettant de mettre en parallèle les données cliniques et économiques de la ranolazine comparativement au placebo, tous deux en ajout au traitement standard. Elle repose notamment sur une revue systématique (Salazar) ainsi que les études pivots CARISA et ERICA.

**Analyse coût-conséquences comparant la ranolazine au placebo, tous deux en ajout au traitement standard, pour le traitement de l'angine stable (INESSS)**

| | **Ranolazine en ajout au traitement standard[a]** | **Placebo en ajout au traitement standard[a]** |
|---|---|---|
| **Données cliniques** | | |
| Fréquence hebdomadaire moyenne des épisodes d'angine | 2,88 | 3,31 |
| | Réduction jugée modeste de 0,43 épisode; p = 0,028[b] | |
| | La revue systématique indique une diminution significative de 0,66 avec l'ajout de la ranolazine[c]. | |
| Variation moyenne de la durée de l'exercice au test d'effort sur tapis roulant | 115,8 secondes | 91,7 secondes |
| | Augmentation jugée modeste de 24,0 secondes au creux de la concentration plasmatique; p = 0,03[d] | |
| Variation moyenne du délai avant l'apparition de l'angine au test d'effort sur le tapis roulant | 140,3 secondes | 114,3 secondes |
| | Augmentation jugée modeste de 26,0 secondes au creux de la concentration plasmatique; p = 0,03[d] | |
| Fréquence hebdomadaire moyenne de l'utilisation de nitroglycérine sublinguale | 2,03 | 2,68 |
| | Réduction jugée modeste de l'utilisation de 0,65; p = 0,014[b] | |
| | 1,8 | 3,1 |
| | Réduction jugée modeste de l'utilisation de 1,3 au creux de la concentration plasmatique; p < 0,001[d] | |
| ***Avantage la ranolazine*** | | |
| Profil d'innocuité | La ranolazine augmente l'incidence des effets indésirables (RR : 1,22)[c], notamment la fréquence (≤ 7,3 %)[d] de constipation, nausées et asthénie, par rapport au placebo. | |
| | La ranolazine n'a pas d'effet sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque, mais elle pourrait allonger l'intervalle QTc[e]. | |
| ***Avantage le placebo*** | | |
| Qualité de vie[c] | La qualité de vie comparativement au placebo est incertaine. | |
| ***Aucun avantage*** | | |
| **Autres données** | | |
| Voie d'administration | Orale | Orale |
| Fréquence d'administration | 1 à 3 fois par jour | 1 à 3 fois par jour |
| Interactions médicamenteuses | La ranolazine peut entraîner des interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments, notamment certains utilisés chez les patients atteints d'angine stable. | |

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

| | | |
|---|---|---|
| Suivis médicaux additionnels | L'allongement possible de l'intervalle QTc est à surveiller. | |
| ***Avantage le placebo*** | | |
| **Données économiques** | | |
| Coût de traitement mensuel[f] | [redacted] à [redacted] $ | 28 à 145 $ |
| | La réduction de l'utilisation de nitroglycérine sublinguale (de 0,65 à 1,3 prise par semaine)[b,d] mènerait à de très faibles économies quant au coût de traitement. | |
| Perte de productivité | La réduction modeste de la fréquence d'angine avec la ranolazine est présumée n'avoir aucune incidence sur la perte de productivité comparativement au placebo. | |
| ***Avantage le placebo*** | | |

RR : Risque relatif.

a Le traitement standard consiste en une association de bêta-bloquants, de bloquants de canaux calciques ou de nitrates à longue durée d'action.

b Les données proviennent de l'étude ERICA (Stone 2006).

c Les données proviennent de la revue systématique (Salazar 2017).

d Les données proviennent de l'étude CARISA (Chaitman 2004).

e Monographie de produit de Corzyna[MC].

f Ce coût inclut celui d'acquisition des médicaments, le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

En ce qui concerne l'analyse coût-conséquences, l'INESSS émet les constats suivants :

- Les données provenant des études pivots CARISA et ERICA ainsi que celles provenant de la revue systématique montrent que la ranolazine présente une efficacité modeste pour réduire la fréquence hebdomadaire des épisodes d'angine et d'utilisation de la nitroglycérine sublinguale ainsi que pour augmenter la durée de l'exercice et le délai avant l'apparition de l'angine lors d'un test d'effort sur tapis roulant. Toutefois, ces bénéfices ne peuvent être quantifiés en ce qui concerne l'utilisation des ressources médicales, et une incertitude demeure quant à l'amélioration de la qualité de vie ressentie par les patients. Bien que son profil d'innocuité soit jugé acceptable, l'ajout de la ranolazine augmente l'incidence d'effets indésirables comparativement au placebo, notamment la fréquence de constipation, nausées et asthénie.
- La ranolazine peut entraîner des interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments utilisés chez les patients atteints d'angine stable, ce qui pourrait requérir des ajustements thérapeutiques ou d'autres précautions. De plus, l'allongement de l'intervalle QTc est à surveiller.
- Son coût de traitement mensuel ([redacted] à [redacted] $) est supérieur à celui du placebo (28 à 145 $), tous deux étant en ajout au traitement standard. En outre, l'INESSS est d'avis que ses bénéfices cliniques au point de vue de l'efficacité sont modestes et n'ont vraisemblablement pas d'incidence différentielle sur les pertes de productivité. Cependant, la réduction de l'utilisation de nitroglycérine sublinguale mènerait à une faible diminution des coûts de traitement attendus, comparativement au placebo.

Il ressort de cette analyse que le traitement par la ranolazine comparativement au placebo, tous deux en ajout au traitement standard, s'accompagne de bénéfices de santé modestes, mais ne constitue pas une option avantageuse du point de vue de l'innocuité, des interactions médicamenteuses et des suivis médicaux, et ce, pour un coût supérieur.

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

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

### Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de la ranolazine en ajout au traitement standard pour le traitement de l'angine stable. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques ainsi que des postulats découlant d'écrits scientifiques et d'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

**Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire**

| Paramètre | Fabricant | INESSS |
|---|---|---|
| **POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT** | | |
| Population québécoise de 18 ans ou plus (sur 3 ans) | 6 977 537, 7 035 375 et 7 093 692 | s. o. |
| Prévalence de l'angine stable | 2,16 % | s. o. |
| Proportion de patients atteints d'angine stable et traités par pharmacothérapie | [redacted] % | s. o. |
| Nombre de patients atteints d'angine stable et traités par pharmacothérapie | s. o. | 36 682, 36 305 et 35 928[a] |
| Proportion de patients dont les symptômes ne sont pas contrôlés malgré l'optimisation de leur traitement | [redacted] % | 10 % |
| Nombre total de personnes à traiter (sur 3 ans) | [redacted], [redacted] et [redacted] | 3 668, 3 631 et 3 593 |
| **MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS** | | |
| Parts de marché de la ranolazine (sur 3 ans) | [redacted], [redacted] et [redacted] % | [redacted], [redacted] et [redacted] % |
| Provenance des parts de marché | En ajout au traitement standard | En ajout au traitement standard |
| **COÛT DE TRAITEMENT MENSUEL** | | |
| Ranolazine | [redacted] $ | [redacted] $[b] |

s. o. : Sans objet.

a Ces estimations sont basées sur des données portant sur les diagnostics de patients provenant du fichier de facturation des médecins et de la banque de Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ÉCHO) ainsi que la consommation de médicaments via les statistiques de facturation de la RAMQ, de 2015 à 2018.

b L'estimation inclut le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate puisque l'approche utilisée permet de bien circonscrire la population ciblée par le fabricant qui pourrait bénéficier d'un traitement par la ranolazine. Toutefois, des modifications ont été apportées à certains paramètres et celles ci-dessous ont le plus d'effet sur les résultats :

- Population admissible au traitement : Le fabricant emploie une approche épidémiologique, à laquelle il applique différents postulats provenant de projections internes et d'avis d'experts afin d'estimer le nombre de patients admissibles à la ranolazine. Bien que cette méthode soit appropriée, l'INESSS s'est plutôt appuyé sur des données de diagnostics de patients provenant du fichier de facturation des médecins et de la banque de Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ÉCHO), ainsi que la consommation de médicaments

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

à partir des statistiques de facturation de la RAMQ. Ces données permettent d'identifier les patients atteints d'angine stable et consommant un bêta-bloquant, un BCC ou un nitrate à longue durée d'action. Cette modification diminue le nombre de patients admissibles au traitement.

- Proportion de patients dont les symptômes ne sont pas contrôlés malgré l'optimisation de leur traitement : Le fabricant estime que [redacted] % des patients ont un contrôle insuffisant de leur angine stable avec les traitements de première intention (Henderson 2003). Or, les experts sont plutôt d'avis que, dans le contexte actuel de pratique au Québec, la majorité de ces patients vont avoir recours à une revascularisation après l'échec d'une optimisation de leur traitement médicamenteux de première ou deuxième ligne. Ainsi, seule une minorité de patients, environ 10 % selon les experts consultés, auraient recours à un traitement de dernière intention, ceux-ci ne pouvant pas être revascularisés ou demeurant symptomatiques en dépit de l'optimisation de leur traitement pharmacologique. Cette modification diminue le nombre de patients admissibles à la ranolazine.
- Parts de marché de la ranolazine : L'INESSS estime que, concernant les patients chez qui la fréquence des épisodes d'angine demeure insuffisamment contrôlée malgré une thérapie médicamenteuse optimisée ou une revascularisation, la ranolazine obtiendra des parts de marché qui pourraient atteindre [redacted] % au terme de la troisième année. Ces parts, assez faibles considérant qu'il s'agit d'un traitement de dernière intention, s'expliquent par les bénéfices observés qui sont jugés modestes.

**Impacts budgétaires de l'inscription de Corzyna^MC sur les listes des médicaments pour le traitement de l'angine stable (INESSS)**

| | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **IMPACT BRUT** | | | | |
| RAMQ[a] | 500 955 $ | 1 915 830 $ | 4 225 830 $ | 6 642 615 $ |
| Nombre de personnes | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| **IMPACT NET[c]** | | | | |
| RAMQ | 555 655 $ | 2 125 020 $ | 4 687 250 $ | 7 367 925 $ |
| Analyses de sensibilité | Sur 3 ans, coûts les plus faibles[d] | | | 5 525 565 $ |
| | Sur 3 ans, coûts les plus élevés[e] | | | 13 812 516 $ |

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le nombre total est fondé sur l'hypothèse selon laquelle les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une diminution des prises de parts de marché de [redacted] % de la ranolazine, qui s'établiraient à [redacted], [redacted] et [redacted] % sur 3 ans.
e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation des prises de parts de marché de [redacted] % de la ranolazine, qui s'établiraient à [redacted], [redacted] et [redacted] % sur 3 ans, ainsi qu'une augmentation de 50 % de la proportion de patients traités et dont le contrôle est inadéquat (15 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de près de 7,4 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription de la ranolazine. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle [redacted] patients seraient traités au cours de ces années.

**Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire la ranolazine sur les listes des médicaments comme traitement d'appoint pour les personnes atteintes d'angine stable.

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

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

**Motifs de la position unanime**

- La ranolazine permet d'augmenter de façon modeste la durée d'exercice et le délai d'apparition de l'angine lors d'un test d'effort sur tapis roulant. Elle permet également de diminuer la fréquence des épisodes d'angine et l'utilisation de nitroglycérine sublinguale.
- Le profil d'innocuité de la ranolazine est considéré comme acceptable.
- Sur la base d'une revue systématique, l'ensemble des données cliniques analysées indique que la ranolazine permet de diminuer la fréquence hebdomadaire des épisodes d'angine.
- Il existe un besoin de nouveaux traitements pour les patients qui restent symptomatiques malgré les traitements disponibles. La ranolazine représente une option de traitement au mécanisme d'action différent, ce qui pourrait répondre à un besoin de santé chez ces patients qui n'ont plus d'autres options de traitement
- En raison de l'efficacité modeste et du besoin de santé spécifique à une population qui n'a plus d'autres options thérapeutiques, la ranolazine devrait être utilisée en dernière intention de traitement.
- Bien que la ranolazine montre des bénéfices modestes en termes d'efficacité, elle ne constitue pas une option avantageuse du point de vue de l'innocuité, des interactions médicamenteuses et des suivis médicaux, et ce, pour un coût supérieur au placebo, lorsque tous deux sont en ajout au traitement standard. C'est pourquoi cette option est jugée non efficiente.
- Il est attendu que la ranolazine entraîne des coûts supplémentaires d'environ 7,4 M$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois années suivant son inscription.

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

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

À partir des analyses, chaque réduction de 1 % du prix de la ranolazine diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de [redacted] $.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES


- **Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et coll**. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:309-16.
- **Coleman CI, Freemantle N et Kohn CG.** Ranolazine for the treatment of chronic stable angina: a cost-effectiveness analysis from the UK perspective. BMJ Open 2015;5(11):e008861 doi: 10.1136/bmjopen-2015-008861.
- **Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, et coll.** Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. J Am Coll Cardiol 2003;42(7):1161-70.
- **McGillion MH, Croxford R, Watson JW, et coll.** Cost of illness for chronic stable angina patients enrolled in a self management education trial. Can J Cardiol 2008;24(10):759-64.



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

- **Salazar CA, Basilio Flores JE, Veramendi Espinoza LE, et coll.** Ranolazine for stable angina pectoris. Cochrane Database Syst Rev 2017;2(2):CD011747 doi: 10.1002/14651858.CD011747.pub2.
- **Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, et coll**. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (efficacy of ranolazine in chronic angina) trial. J Am Coll Cardiol 2006;48(3):566-75.
- **KYE Pharmaceuticals Inc.** Monographie de produit CORZYNA[MC]. Mississauga; janvier 2021.

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

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

## TOMVI[MC]

***Induction de l'anesthésie générale***

**Avis transmis au ministre en mars 2021**

**Marque de commerce :** Tomvi
**Dénomination commune :** Étomidate
**Fabricant :** Sterimax
**Forme :** Solution pour perfusion intraveineuse
**Teneur :** 2 mg/ml (10 ml)

**Inscription – Avec conditions**

---

**RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Tomvi[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements,* si la condition suivante est respectée.

**Condition**

- Atténuation du fardeau économique

# Évaluation

**CONTEXTE D'ÉVALUATION**

Le contexte d'urgence sanitaire lié à la pandémie de COVID-19 a pour effet de solliciter de façon importante les ressources du système de santé. Cette situation exerce notamment une pression mondiale extrêmement importante sur les stocks de médicaments. Au printemps 2020, la demande pour les sédatifs les plus couramment utilisés aux unités des soins intensifs et au bloc opératoire (propofol, dexmédétomidine, étomidate, kétamine, lorazépam et midazolam, notamment) a augmenté de façon notable et les réserves de médicaments essentiels pour les soins critiques étaient extrêmement limitées dans plusieurs pays (Cheng 2020, Phend 2020). Au Canada, en date du 31 mars 2020, la kétamine, le propofol et le rocuronium, bloqueur neuromusculaire non dépolarisant, ont fait l'objet de pénuries attendues de niveau 3, soit celles pouvant avoir le plus de répercussions, à la fois sur l'approvisionnement en médicaments et sur le système de soins de santé canadien, en raison de la faible disponibilité d'autres sources d'approvisionnement, d'ingrédients ou de thérapies. C'est dans ce contexte que la commercialisation de l'étomidate a été accélérée par Santé Canada, afin de pallier d'éventuelles difficultés d'approvisionnement en agents sédatifs (Santé Canada 2020).

Les agents sédatifs et bloqueurs neuromusculaires sont notamment employés au bloc opératoire, dans les services d'urgence, dans les unités de soins palliatifs ainsi que dans le contexte de l'aide médicale à mourir. Certaines de ces molécules sont également employées aux unités des soins intensifs, y compris chez les patients souffrant de complications graves de la COVID-19 nécessitant une ventilation mécanique.

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

Au printemps 2020, craignant que certains besoins ne puissent pas être comblés, le ministère de la Santé et des Services sociaux a demandé à l'INESSS de répertorier les médicaments qui pourraient constituer des alternatives à ces molécules. L'étomidate a été identifié comme un agent sédatif alternatif pour l'induction de l'anesthésie (INESSS 2020a) et comme option de remplacement du propofol et du phénobarbital, dans le cadre de l'aide médicale à mourir (INESSS 2020b). Le fabricant a par la suite été encouragé à soumettre une demande d'inscription à l'INESSS.

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'étomidate est un modulateur sélectif des récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique de type A (GABA-A). En prolongeant l'ouverture de leur canal, il augmente et prolonge la liaison du GABA libéré au niveau des terminaisons présynaptiques et favorise donc l'effet de ce dernier, qui est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central.

Tomvi[MC] a été homologué en juillet 2020 pour l'induction de l'anesthésie générale et comme supplément aux anesthésiques moins puissants pendant l'anesthésie pour de brèves interventions médicales telles que la dilatation et le curetage ou la conisation cervicale. Sa commercialisation a été autorisée selon la Ligne directrice – Présentations de drogue fondées sur les données de tierces parties (Source documentaire et expérience de commercialisation) de Santé Canada. Tomvi[MC] correspond à une formulation à base de propylène glycol d'étomidate dont l'utilisation a anciennement été remplacée par l'émulsion lipidique qui était accessible depuis plus d'une décennie par l'intermédiaire du *Programme d'accès spécial* de Santé Canada. Les autorisations octroyées concernaient son utilisation pour les intubations en séquence rapide réalisées dans un contexte d'urgence et, plus rarement pour l'électroconvulsivothérapie. Il s'agit de la première évaluation de Tomvi[MC] par l'INESSS.

#### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### Contexte clinique

L'anesthésie générale est un état d'inconscience réversible induit pharmacologiquement dont les différentes phases sont l'induction, le maintien, l'émergence et la récupération. Le blocage des réactions réflexes autonomes est recherché afin d'assurer le maintien, dans la mesure du possible, de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle et de la pression intracrânienne des patients inconscients. Les agents pharmacologiques utilisés sont généralement une combinaison d'un sédatif, d'un analgésique opiacé et d'un relaxant musculaire. Parfois, de la lidocaïne est utilisée lorsqu'une intubation est prévue pour atténuer la réponse des voies respiratoires à la laryngoscopie et à l'intubation endotrachéale. Le but de l'induction de l'anesthésie générale est de produire un état hypnotique rapide, fiable et sécuritaire pour un patient subissant un acte médical douloureux ou anxiogène. Chez les patients adultes, l'induction est généralement obtenue par des anesthésiques administrés par voie intraveineuse en raison de leur perfusion cérébrale rapide. L'ajout d'autres agents après la perte de conscience permet d'améliorer la qualité de la sédation, de réduire les doses de chacun des médicaments ainsi que la survenue d'événements indésirables. Parmi les agents sédatifs injectables utilisés pour l'induction de l'anesthésie générale, le propofol (Diprivan[MC] et version générique), la kétamine (Kétalar[MC]) et le midazolam (versions génériques) sont notamment inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissements*.

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

**Besoin de santé**

Le choix d'agent sédatif utilisé pour l'induction de l'anesthésie générale est orienté par la durée de la chirurgie, le niveau de stimulation douloureuse de l'intervention et les caractéristiques des patients. Le propofol est l'agent inducteur privilégié chez la plupart des patients en raison de ses délais d'action et de récupération courts et de sa sécurité d'utilisation. Son utilisation dans ce contexte est toutefois associée à la survenue d'hypotension, facteur de risque de complications postopératoires, y compris la mortalité. Chez les patients hypotendus, la kétamine constitue donc un choix plus approprié puisqu'elle augmente la pression artérielle, la fréquence et le débit cardiaques. Chez les patients instables ou soupçonnés de l'être, le maintien de l'équilibre hémodynamique et de la ventilation est crucial. Pour accroître la probabilité d'atteindre un tel objectif, des combinaisons d'agents peuvent être employées. Il existe toutefois un besoin d'options sécuritaires chez des patients présentant une instabilité hémodynamique, particulièrement dans le contexte où le propofol ou la kétamine serait indisponible.

**Appréciation des données**

Pour être admissible à une évaluation par Santé Canada selon les lignes directrices sur les données de tierces parties, certains éléments doivent être fournis par le fabricant, notamment les résultats d'une revue systématique réalisée selon la méthodologie décrite dans le *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of interventions*. L'évaluation de l'INESSS repose sur les résultats de la revue systématique soumise dans le cadre de l'homologation, plus particulièrement sur les résultats de trois études incluses dans cette revue (Heath 1988, Herregods 2003, Wu 2013).

L'objectif de la revue systématique est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'étomidate à une dose variant de 0,2 à 0,6 mg/kg par rapport à celles de traitements standards, que ce soit pour l'induction de l'anesthésie générale ou comme supplément pendant l'anesthésie pour de brèves interventions médicales. Elle inclut des essais cliniques à répartition aléatoire ou ce qui semblait s'y apparenter. L'analyse principale repose sur les résultats provenant des 18 études publiées ou non et réalisées à double insu. Aucune méta-analyse ni autre méthode de synthèse n'a été effectuée, en raison de l'hétérogénéité importante des études répertoriées en ce qui a trait à leur devis, aux traitements employés et aux outils et échelles utilisés pour mesurer l'efficacité.

L'INESSS a pris connaissance des résultats des différentes études incluses dans la revue systématique, ceux-ci étant présentés sous forme de tableaux résumés. L'examen des résultats de trois études d'intérêt (Heath, Herregods et Wu) réalisées dans le contexte d'interventions chirurgicales brèves (avortements chirurgicaux, cardioversion électrique) permet de conclure que lorsque l'étomidate est utilisé pour l'induction de l'anesthésie générale, le délai d'induction, la durée de l'anesthésie et le délai de récupération sont semblables à ceux observés avec le propofol. La validité externe de ces études est toutefois faible, puisque l'étomidate n'est pas utilisé au Québec pour l'induction de l'anesthésie générale chez des patients stables sur le plan hémodynamique; il est plutôt utilisé chez des patients hémodynamiquement instables ou soupçonnés de l'être. Cependant, en dépit de l'absence d'études réalisées sur ces patients, les experts consultés sont d'avis que l'expérience clinique acquise avec l'étomidate depuis plusieurs années chez les patients hémodynamiquement instables corrobore les observations faites dans ces études. Aucune étude n'a été répertoriée pour documenter l'efficacité et l'innocuité de l'étomidate en maintien de l'anesthésie.

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

Innocuité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors de l'utilisation de l'étomidate sont les douleurs liées à l'injection, les nausées et vomissements postopératoires, les myoclonies et une insuffisance surrénalienne transitoire. Il est à noter que les formulations d'étomidate à base de propylène glycol sont associées à la survenue de phlébites et de thromboembolies veineuses (Doenicke 1994, Doenicke 1999, Fragen 1976, Hendry 1978, Kosarek 2011), ce qui n'est pas le cas de la formulation lipidique disponible jusqu'à tout récemment par l'intermédiaire du *Programme d'accès spécial* (Zacharias 1979, Doenicke 1990). Les données issues des essais cliniques ainsi que celles issues de l'expérience postcommercialisation indiquent que le profil d'innocuité de l'étomidate est acceptable dans le contexte où il est utilisé chez des patients requérant la stabilité hémodynamique qu'il procure.

**Perspective du patient**

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

**Perspective du clinicien**

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

Au bloc opératoire, l'intérêt pour une molécule comme l'étomidate concerne les situations où l'induction de l'anesthésie générale est considérée comme à haut risque en vue d'une intubation ou d'une chirurgie, c'est-à-dire chez des patients pour qui une hypotension pourrait avoir des conséquences cliniques importantes (traumatismes crâniens, pathologies intracrâniennes aiguës, choc sévère, notamment). En effet, la survenue d'une hypotension lors de l'induction est un facteur indépendant de morbidité liée à l'anesthésie (Arbous 2001). Chez des patients hémodynamiquement instables, une hypotension au moment de l'induction peut être à l'origine de complications engageant le pronostic vital des patients (Jaber 2006, Simpson 2012, Schwartz 1995). Dans ces circonstances, les anesthésistes peuvent avoir recours à une combinaison d'agents sédatifs pour éviter l'hypotension et ses conséquences potentielles, ou à l'étomidate. Ces situations sont toutefois peu courantes, y compris dans les centres de traumatologie. En effet, la majorité des interventions réalisées au bloc opératoire sont des chirurgies électives; elles sont réalisées chez des patients dont les maladies sous-jacentes sont stables selon des protocoles d'anesthésie standardisés. Pour la très grande majorité des interventions chirurgicales, l'étomidate est donc une alternative aux autres agents, qui ne serait considérée qu'en cas d'indisponibilité des sédatifs-hypnotiques les plus fréquemment employés.

Au Québec, l'étomidate est depuis plusieurs années utilisé pour l'intubation en séquence rapide dans les services d'urgence. L'objectif du recours à un agent anesthésique dans ce contexte est d'atténuer les réflexes autonomes pouvant survenir lors de la laryngoscopie et donc de faciliter l'intubation tout en réduisant le risque d'aspiration. Dans un contexte d'urgence, chez les patients nécessitant une intubation et qui sont hypotendus ou hypovolémiques, la kétamine et l'étomidate sont les agents de choix. Toutefois, contrairement à la kétamine, l'étomidate permet de maintenir une perfusion cérébrale adéquate et de réduire le risque de lésions secondaires en empêchant l'augmentation de la pression intracrânienne. Cela fait de l'étomidate l'agent de choix chez les patients souffrant de traumatismes crâniens ou de pathologies intracrâniennes aiguës, notamment. Face à la nécessité urgente d'oxygéner un patient et de sécuriser ses voies respiratoires et à une information limitée permettant de juger de sa condition, l'étomidate est souvent utilisé d'emblée. De façon analogue, l'étomidate est parfois employé pour obtenir une sédation

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

lors de procédures brèves chez des patients hypotendus ou dans des situations où une stabilisation cardiorespiratoire est nécessaire (ex. cardioversion électrique d'urgence).

L'effet indésirable le plus redouté de l'étomidate est l'insuffisance surrénalienne. Elle découle de l'inhibition réversible de la 11-bêta hydroxylase qui convertit le 11-déoxycortisol en cortisol. Les concentrations circulantes réduites de cortisol qui en découlent semblent demeurer dans l'intervalle physiologique et être transitoires. Toutefois, la possibilité que cette suppression s'accompagne d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité par l'incapacité de produire une réponse adrénergique à un stress constitue un frein à son utilisation. Par ailleurs, la survenue de davantage de phlébites et de thromboses avec les formulations contenant du propylène glycol comme celle de Tomvi[MC] demeure à prendre en considération.

**Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de Tomvi[MC] est reconnue.

**Motifs de la position majoritaire**

- L'étomidate est un agent sédatif-hypnotique dont les délais d'action et de récupération sont semblables à ceux du propofol et de la kétamine.
- Sa neutralité au niveau hémodynamique le distingue chez certains patients, soit ceux chez qui une hypotension lors de l'induction de l'anesthésie pourrait avoir des conséquences cliniques importantes.
- Son profil d'innocuité, marqué notamment par les phlébites, les thromboses, les myoclonies et la suppression surrénalienne, est acceptable lorsqu'il est utilisé chez des patients requérant la stabilité hémodynamique qu'il procure.
- L'étomidate est utilisé depuis de nombreuses années au Québec dans des situations cliniques particulières, principalement dans un contexte d'urgence pour l'intubation en séquence rapide et plus rarement comme agent d'induction pour des patients hémodynamiquement instables.

**Motifs de la position minoritaire**

- Comme agent d'induction de l'anesthésie générale, l'étomidate répond à un besoin de santé très minime auquel les anesthésistes peuvent répondre en combinant plusieurs agents.
- Il est regrettable que les indications octroyées dans l'avis de conformité n'incluent pas l'intubation en séquence rapide, puisqu'il s'agit de l'usage pour lequel l'étomidate répondrait au plus grand besoin au Québec.
- La formulation à base de propylène glycol présente un profil d'innocuité plus défavorable que celui de la formulation à laquelle les cliniciens avaient accès par le *Programme d'accès spécial* de Santé Canada.

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

Le prix soumis d'une fiole contenant 20 mg d'étomidate est de 39,50 $. En considérant une posologie de 0,2 à 0,3 mg/kg pour l'induction de l'anesthésie générale, son coût de traitement varie de 30 à 45 $. Il est

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

supérieur à celui du propofol (■ $), de la kétamine (■ à ■ $) et du midazolam (■ $). Le coût de ces traitements est calculé pour une personne de 76 kg.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif de comparer l'étomidate au propofol, à la kétamine et au midazolam pour l'induction de l'anesthésie générale. Cette analyse se base sur l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre ces molécules.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse n'est pas adéquate. En effet, il est d'avis que des différences ressortent de la comparaison des bénéfices cliniques par rapport au propofol, notamment quant au profil d'innocuité et les suivis médicaux qui en découlent. De plus, il estime que le propofol est le comparateur le plus pertinent dans le contexte d'une induction de l'anesthésie générale, puisqu'il est l'agent inducteur privilégié chez la plupart des patients en raison de ses délais d'action et de récupération courts et de sa sécurité d'utilisation. Pour ces raisons, une analyse coût-conséquences est réalisée afin de mettre en parallèle les données cliniques et économiques de l'étomidate comparativement au propofol.

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

**Analyse coût-conséquences comparant l'étomidate au propofol pour l'induction de l'anesthésie générale (INESSS)**

| | Étomidate | Propofol |
|---|---|---|
| **Données cliniques** | | |
| Efficacité | Le délai d'induction, la durée d'anesthésie et le délai de récupération sont similaires. | |
| Profil d'innocuité | – Douleur au site d'administration (plus fréquent)<br>– Myoclonies<br>– Nausées et vomissements postopératoires<br>– Insuffisance surrénalienne<br>– Phlébites et thromboses | – Douleur au site d'administration (moins fréquent)<br>– Apnée<br>– Hypotension<br>– Bradycardie |
| | L'étomidate serait associé à une incidence d'effets indésirables plus importante, mais sa stabilité hémodynamique est une propriété recherchée pour une minorité de patients chez qui une hypotension[a] pourrait affecter la morbidité et la mortalité. | |
| ***Avantage le propofol pour la majorité des patients*** | | |
| **Autres données** | | |
| Voie d'administration | Perfusion intraveineuse | Perfusion intraveineuse |
| Suivis médicaux additionnels | L'insuffisance surrénalienne chez une minorité de patients qui sont hémodynamiquement instables et les risques de thrombophlébites pourraient nécessiter une surveillance accrue. | |
| ***Avantage le propofol pour la majorité des patients*** | | |
| **Données économiques** | | |
| Coût de traitement par administration[b] | 40 $ à 79 $[c] | [redacted] $[d] |
| ***Avantage le propofol*** | | |

a Chez les patients hypotendus ou hypovolémiques, la kétamine et l'étomidate sont les agents de choix. Toutefois, contrairement à la kétamine, l'étomidate permet de maintenir une perfusion cérébrale adéquate et de réduire le risque de lésions secondaires en empêchant l'augmentation de la pression intracrânienne. Cela fait de l'étomidate l'agent de choix chez les patients souffrant de traumatismes crâniens ou de pathologies intracrâniennes aiguës, notamment.

b Les coûts sont calculés pour une personne de 76 kg de poids corporel et incluent les pertes de médicament.

c Ce coût est calculé afin de tenir compte de l'intervalle de dose pouvant être utilisé pour l'induction de l'anesthésie générale.

d Coût établi selon le prix soumis par le fabricant ou les prix négociés des regroupements d'achats des établissements de santé obtenus dans le logiciel d'achat en commun (LAC), consulté le 29 novembre 2020.

En ce qui concerne l'analyse coût-conséquences, l'INESSS émet les constats suivants :

- Les données provenant des études cliniques incluses dans la revue de littérature ainsi que l'expérience clinique avec l'étomidate suggèrent que son efficacité quant au délai d'induction, la durée de l'anesthésie et le délai de récupération est semblable à celle du propofol. Du point de vue de l'innocuité, l'étomidate serait associé à une incidence d'effets indésirables plus importante, notamment en ce qui a trait à la douleur au site d'injection, aux myoclonies, à l'insuffisance surrénalienne et aux thrombophlébites. D'ailleurs, l'insuffisance surrénalienne et les risques de thrombophlébites associées à l'étomidate pourraient nécessiter une surveillance post-opératoire accrue. Il est toutefois important de préciser que sa plus grande stabilité hémodynamique en fait une alternative de choix chez les patients instables. Ainsi, les profils d'innocuité sont différents, quoique les propriétés de l'étomidate soient favorables pour les patients chez qui une hypotension pourrait affecter la morbidité et la mortalité. Il est important de préciser que la kétamine est également un agent de choix chez les patients hypotendus ou hypovolémiques. Toutefois,

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

contrairement à la kétamine, l'étomidate permet de maintenir une perfusion cérébrale adéquate et de réduire le risque de lésions secondaires en empêchant l'augmentation de la pression intracrânienne; cela fait donc de l'étomidate l'agent de choix dans ce contexte.

- Son coût de traitement par administration (40 à 79 $) est supérieur à celui du propofol ([redacted] $).

Il ressort de cette analyse que l'induction de l'anesthésie générale avec l'étomidate comparativement au propofol est comparable du point de vue de l'efficacité, mais s'accompagne d'un profil d'innocuité différentiel, notamment en termes d'insuffisance surrénalienne et de risques de thrombophlébites pouvant nécessiter une surveillance accrue, et ce, pour un coût supérieur.

**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)**

Au bloc opératoire, où la majorité des interventions sont réalisées sur des patients dont les maladies sous-jacentes éventuelles sont stables selon des protocoles d'anesthésie standardisés, l'étomidate constitue une option de remplacement en cas d'indisponibilité des autres agents sédatifs pour l'induction de l'anesthésie générale.

**Analyse d'impact budgétaire**

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'étomidate pour l'induction et le maintien de l'anesthésie générale. Elle repose sur une cohorte théorique de 1 000 interventions chirurgicales et sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

**Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire**

| Paramètre | Fabricant | INESSS |
|---|---|---|
| **POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT** | | |
| Source de données | Cohorte théorique de 1 000 interventions | PAS de Santé Canada |
| Nombre de fioles admissibles (sur 3 ans) | s. o. | [redacted], [redacted] et [redacted] |
| **MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS** | | |
| Comparateurs | Propofol, midazolam, kétamine et étomidate | s. o. |
| Parts de marché des comparateurs | | |
| Propofol | [redacted] % | s. o. |
| Midazolam | [redacted] % | s. o. |
| Kétamine | [redacted] % | s. o. |
| Étomidate (PAS) | [redacted] % | s. o. |
| Parts de marché de l'étomidate (sur 3 ans) | [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % | 100 % |
| Provenance de ces parts de marché | | |
| Propofol | [redacted], [redacted] et [redacted] % | s. o. |
| Midazolam | [redacted], [redacted] et [redacted] % | s. o. |
| Kétamine | [redacted], [redacted] et [redacted] % | s. o. |
| Étomidate (PAS) | [redacted], [redacted] et [redacted] % | 100 % |
| **COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)** | | |
| Coût de traitement par l'étomidate | 79 $ par induction d'anesthésie | 40 $ par fiole |
| Coût de traitement des comparateurs par induction d'anesthésie | | |
| Propofol | [redacted] $ | s. o. |
| Midazolam | [redacted] $ | s. o. |
| Kétamine | [redacted] $ | s. o. |
| Étomidate (PAS) | [redacted] $ | s. o. |

PAS : *Programme d'accès spécial* de Santé Canada; s. o. : Sans objet.

Selon le fabricant, pour une cohorte théorique de 1 000 interventions, un impact budgétaire net sur trois ans de [redacted] $ est estimé sur le budget des établissements de santé.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse n'est pas acceptable. En effet, l'approche par cohorte n'est pas un devis économique permettant l'estimation de l'impact budgétaire attendu d'un médicament. L'INESSS a apporté un ensemble de modifications et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre de fioles admissibles : L'étomidate étant disponible par le *Programme d'accès spécial* de Santé Canada jusqu'à tout récemment, des données d'usage entre 2017 et 2019 sont disponibles pour le Québec. Ces données nous permettent d'estimer raisonnablement son utilisation au cours des trois prochaines années. De plus, selon les experts consultés, aucun changement n'est à prévoir dans l'utilisation actuelle de l'étomidate; ces données sont donc jugées appropriées et sont celles retenues pour la présente analyse.
- Comparateurs : Le fabricant estime que le propofol, la kétamine et le midazolam sont des comparateurs pertinents. Toutefois, sachant qu'aucun changement n'est à prévoir dans l'utilisation de l'étomidate, Tomvi[MC] remplacerait la formulation d'étomidate qui était accessible par le

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

*Programme d'accès spécial* de Santé Canada. Par conséquent, il ne remplacera pas un traitement inscrit et donc aucun comparateur n'est retenu. Toutefois, étant donné que les coûts étaient déboursés par les établissements pour l'acquisition de l'étomidate auprès de Santé Canada un scénario alternatif a été conduit. Dans celui-ci, les coûts déboursés sont considérés et l'impact net résulte de l'augmentation du prix soumis par rapport à l'ancienne formulation ([redacted] $).

**Impacts budgétaires de l'inscription de Tomvi[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* (INESSS)**

| | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **IMPACT BRUT** | | | | |
| Établissements | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| Nombre de fioles | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| **IMPACT NET** | | | | |
| Établissements | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $[a] |
| | 578 $ | 597 $ | 616 $ | 1 791 $[b] |
| Analyses de sensibilité | Sur 3 ans, coûts les plus faibles[c] | | | 650 210 $ |
| | Sur 3 ans, coûts les plus élevés[d] | | | 931 262 $ |

a Les estimations sont réalisées sans tenir compte du remplacement de l'étomidate accessible par le *Programme d'accès spécial* de Santé Canada par Tomvi[MC].

b Les estimations sont réalisées en tenant compte du remplacement de l'étomidate accessible par le *Programme d'accès spécial* de Santé Canada par Tomvi[MC] et représentent l'impact budgétaire incrémental de ce dernier après son inscription à la *Liste des médicaments – Établissements*.

c Les estimations sont réalisées en tenant compte [redacted] du nombre de fioles d'étomidate.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de l'utilisation du nombre de fioles d'étomidate de [redacted] %.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de [redacted] $ pourraient s'ajouter au budget des établissements dans les trois premières années suivant l'inscription de l'étomidate. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle [redacted] fioles seraient utilisées au cours de ces années. Par ailleurs, ce coût représente un coût additionnel de 1 791 $ sur le budget des établissements dans les trois premières années si l'on considère la différence de coût avec la formulation d'étomidate préalablement disponible par le *Programme d'accès spécial* de Santé Canada.

**Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis d'inscrire l'étomidate sur les listes des médicaments.

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

**Motifs de la position majoritaire**

- Les données issues de la littérature ainsi que la longue expérience clinique avec cette molécule montrent que l'efficacité de l'étomidate à induire une anesthésie générale est semblable à celle du propofol.
- L'utilisation de l'étomidate présente un intérêt chez des patients chez qui une hypotension lors de l'induction de l'anesthésie pourrait accroître le fardeau de morbi-mortalité.

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

- Pour la majorité des interventions chirurgicales, l'étomidate constitue une option de remplacement aux autres agents hypnotiques en cas d'indisponibilité de ces derniers.
- Comparativement au propofol, l'étomidate a une efficacité similaire lorsqu'utilisé pour l'induction de l'anesthésie générale. Toutefois, son usage s'accompagne d'un profil d'innocuité différent, lequel se distingue notamment par des risques d'insuffisance surrénalienne et de thrombophlébites pouvant nécessiter une surveillance accrue avec l'étomidate, et ce, à un coût de traitement supérieur. Il est donc jugé non efficient.
- Des coûts de [redacted] $ pourraient s'ajouter au budget des établissements dans les trois premières années suivant l'inscription de l'étomidate pour l'induction de l'anesthésie générale. Cependant, lorsqu'on considère que les établissements de santé déboursaient déjà des coûts pour l'étomidate, l'impact budgétaire serait plutôt de 1 791 $ sur trois ans.

**Motifs de la position minoritaire**

- Bien que l'impact budgétaire semble raisonnable, le coût par patient du traitement à l'étomidate apparaît excessif par rapport au propofol, d'autant plus que cet agent ne répond qu'à un besoin de santé considéré comme minime pour l'induction de l'anesthésie générale.

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

**INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION**

- L'étomidate était accessible par le *Programme d'accès spécial* de Santé Canada jusqu'à tout récemment au prix de vente de [redacted] $ pour une fiole contenant 20 mg d'étomidate. Ce coût est [redacted] au prix soumis par le fabricant pour la présente évaluation d'étomidate.
- À partir de l'analyse qui exclut le Programme d'accès spécial de Santé Canada, chaque réduction de 1 % du prix de l'étomidate diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de [redacted] $.

**PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**


- **Arbous MS, Grobbee DE, van Kliff JW, et coll.** Mortality associated with anaesthesia: a qualitative analysis to identify risk factors. Anaesthesia. 2001;56(12):1141-53.
- **Bruder EA, Ball IM, Ridi S.** Single induction dose of etomidate versus other induction agents for endotracheal intubation in critically ill patients (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2015
- **Doenicke A, Kugler A, Vollmann N, et coll**. Etomidate using a new solubilizer. Experimental clinical studies on venous tolerance and bioavailability. Anaesthesist 1990;39(10):475-80.
- **Doenicke A, Roizen MF, Nebauer AE, et coll**. A comparison of two formulations for etomidate, 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HPCD) and propylene glycol. Anesth Analg 1994;79:933–9.
- **Doenicke AW, Roizen MF, Hoernecke R, et coll.** Solvent for etomidate may cause pain and adverse effects. Br J Anaesth 1999;83:464–6.
- **Fragen RJ, Caldwell N, Brunner EA.** Clinical use of etomidate for anesthesia induction: a preliminary report. Anesth Analg 1976;55:730–3.
- **Hendry JG, Miller BM, Lees NW.** Etomidate in a new solvent. A clinical evaluation. Anaesthesia 1977;32:996–9.
- **INESSS**. COVID-19 et Aide médicale à mourir Constitution des trousses lors d'une pénurie de propofol [consulté le 3 novembre 2020]. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_INESSS_Aide_medicale_mourir.pdf



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

- **INESSS**. COVID-19 et pénurie de sédatifs, analgésiques et bloqueurs neuromusculaires – Alternatives et principes de sédation aux soins intensifs et au bloc opératoire [consulté le 3 novembre 2020]. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_SedationSI_et_bloc.pdf
- **Jaber S, Amraoui J, Lefrant JY, et coll.** Clinical practice and risk factors for immediate complications of endotracheal intubation in the intensive care unit: a prospective, multiple-center study. Crit Care Med 2006; 34:2355–61.
- **Kosarek L, Hart SR, Schultz L, et coll.** Increase in venous complications associated with etomidate use during a propofol shortage: an example of clinically important adverse effects related to drug substitution. Ochsner J 2011;11(2):143–6.
- **Santé Canada.** Sommaire des motifs de décision (SMD) portant sur Tomvi. Bureau de cardiologie, allergologie et des sciences neurologiques. SMD émis le 16 octobre 2020. [En ligne. Page consultée le le 7 janvier 2021]. Disponible à : https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-motif-decision-detailTwo.php?lang=fr&linkID=SBD00500
- **Schwartz DE, Matthay MA, Cohen NH et coll.** Death and other complications of emergency airway management in critically ill adults. A prospective investigation of 297 tracheal intubations. Anesthesiology. 1995;82(2):367-76.
- **Simpson GD, Ross MJ, McKeown DW, et coll.** Tracheal intubation in the critically ill: a multi-centre national study of practice and complications. Critical Care 2012;108(5):792-9.
- **Zacharias M, Clarke RS, Dundee JW, et coll.** Venous sequelae following etomidate. Br J Anaesth 1979; 51(8):779-83.

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

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

## ZEJULA[MC]

***Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire***

### Avis transmis au ministre en mars 2021

**Marque de commerce :** Zejula
**Dénomination commune :** Niraparib (tosylate de)
**Fabricant :** GSK
**Forme :** Capsule
**Teneur :** 100 mg

### Inscription – Avec conditions

**RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Zejula[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire, après une chimiothérapie de première intention, si les conditions suivantes sont respectées.

**Conditions**

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

**Indication reconnue pour le paiement**

- en monothérapie pour le traitement d'entretien d'une forme avancée (stade FIGO III ou IV) du cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire chez les personnes :

  - qui ont obtenu une réponse tumorale objective à une chimiothérapie de première intention à base d'un sel de platine;
    et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois.

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

  L'autorisation ne sera pas renouvelée pour les personnes présentant une réponse complète (absence de signes cliniques et radiologiques de la maladie, accompagnée d'un taux normal de CA-125) à la suite de 36 mois de traitement par le niraparib.

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

# Évaluation

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

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le niraparib est un inhibiteur sélectif des enzymes 1 et 2 de la famille des poly (ADP-ribose) polymérases (PARP), lesquelles sont notamment impliquées dans une étape de la réparation des cassures de l'ADN et dans le maintien de la stabilité génomique. La liaison du niraparib à ces enzymes perturbe le processus de réparation de l'ADN, ce qui se traduit par des altérations de l'ADN et entraîne la mort des cellules tumorales.

Le niraparib s'administre par voie orale et est indiqué « en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire parvenu à un stade avancé, qui présentent une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie de première intention à base de platine ». Il s'agit de la première évaluation de Zejula[MC] par l'INESSS pour cette indication, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada et réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné avec Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

#### Contexte de la maladie

Le cancer de l'ovaire est généralement agressif et à mauvais pronostic. Selon la Société canadienne du cancer, il occupe le huitième rang des cancers les plus fréquemment diagnostiqués chez les femmes et le cinquième rang des cancers les plus mortels. Celle-ci estime qu'en 2019, 740 nouveaux cas de cancer de l'ovaire ont été diagnostiqués au Québec (3 000 au Canada), et que 480 décès (1 900 au Canada) auront été enregistrés. Le cancer des trompes de Fallope et le cancer péritonéal primaire sont des néoplasies qui ressemblent morphologiquement et cliniquement au cancer épithélial de l'ovaire. Ils sont regroupés avec le cancer de l'ovaire en une même entité clinique et traités de la même façon. Les antécédents familiaux et la présence d'une mutation des gènes *Breast Cancer* (BRCA) 1 ou 2 comptent parmi les facteurs de risque. Les données du programme *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) aux États-Unis indiquent qu'environ 70 % des cancers sont diagnostiqués à un stade avancé (stades de la Fédération internationale de gynécologie obstétrique [FIGO] III ou IV) et que la survie à 5 ans est de 75 % pour une maladie avec atteinte régionale et de 30 % lorsque la maladie a atteint d'autres organes. Le cancer épithélial séreux de haut grade est le sous-type le plus commun du cancer de l'ovaire (Kuroki 2020).

De 14 à 18 % de ces tumeurs sont porteuses d'une mutation BRCA germinale (héréditaire) (Lheureux 2019), et de 3 à 6 % d'une mutation BRCA d'origine somatique (acquise) (Moshetta 2016, Tan 2015). Ces mutations font partie d'un ensemble de défauts de recombinaison homologue

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

(*homologous-recombination deficiency*, HRD), un processus qui, en temps normal, permet la réparation des cassures double-brin de l'ADN impliquant notamment certains gènes suppresseurs de tumeurs. À l'heure actuelle, aucune analyse permettant d'établir un score HRD n'est présentement inscrite dans le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*.

Le traitement conventionnel du cancer de l'ovaire avancé consiste en une chimiothérapie avec un doublet d'agents, combinant un sel de platine (généralement du carboplatine) et une taxane (paclitaxel). Une résection chirurgicale de la tumeur (cytoréduction), avant ou intercalée avec la chimiothérapie, s'ajoute lorsque possible. Cette maladie est hautement chimiosensible. Toutefois, l'effet du traitement est généralement de courte durée et environ 85 % des patientes vivront une récidive (Foley 2013). En présence d'une réponse à la chimiothérapie, l'olaparib est administré comme traitement d'entretien chez les patientes présentant une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, afin de prolonger la rémission ou de retarder la progression de la maladie. Pour celles ne pouvant recevoir ce médicament, la surveillance active est l'option privilégiée lorsqu'aucun autre médicament n'est disponible par le biais de programmes de compassion ou de protocoles de recherche. À la progression, le choix de traitement est tributaire du délai entre la fin du traitement précédent et la récidive (intervalle sans platine). Lorsque ce délai est supérieur à six mois, la maladie est dite « sensible aux sels de platine » et une polychimiothérapie à base d'un agent de cette classe pharmacologique constitue la norme de soins. À cela s'ajoute un inhibiteur de la PARP, notamment l'olaparib, pour le traitement d'entretien s'il n'a pas été utilisé au préalable. Lorsque la maladie est résistante aux sels de platine, d'autres monochimiothérapies sont administrées et le bevacizumab peut être ajouté à celles-ci dans certains cas. Un traitement d'entretien avec un inhibiteur de la PARP n'est pas préconisé dans cette dernière situation.

**Besoin de santé**

Malgré les traitements de chimiothérapie qui sont disponibles et qui procurent souvent une réponse en première intention pour le cancer de l'ovaire, la majorité des femmes vivront une récidive. Le délai d'apparition de celle-ci est variable et il dépend des facteurs de risque présentés. Des chimiothérapies sont disponibles à la récidive, mais la durée de l'effet est plus courte, particulièrement lorsque les patientes sont considérées comme « résistantes aux sels de platine ». Certaines d'entre elles ont une maladie trop avancée ou un état général diminué, ce qui limite la possibilité de recevoir des traitements systémiques à ce stade de la maladie, et elles sont dirigées vers des soins de confort. L'intervalle sans maladie est plus long à la première rémission, ce qui constitue une fenêtre d'opportunité pour un traitement d'entretien.

L'olaparib est inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien après une chimiothérapie de première intention, lorsque le cancer présente une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Bien qu'une option de traitement soit disponible, des alternatives procurant une meilleure efficacité ou un profil d'innocuité plus acceptable demeurent souhaitables. Chez celles qui n'ont pas l'une ou l'autre de ces mutations et chez celles dont le statut mutationnel n'est pas connu au moment de commencer un traitement, aucune option n'est inscrite sur les listes. Le besoin de santé à combler est donc jugé plus important pour ces dernières. De façon plus globale, il est nécessaire de prolonger le délai sans maladie après une première chimiothérapie et de maintenir la qualité de vie le plus longtemps possible et chez le plus de patientes, avec ou sans mutation des gènes *BRCA*. Un traitement dont l'administration entraînerait des visites à l'hôpital moins fréquentes est souhaitable, car cela peut contribuer au maintien de la qualité de vie.

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

**Analyse des données**

Parmi les données analysées, l'étude PRIMA (Gonzalez-Martin 2019) ainsi que des analyses *post hoc* découlant de cette dernière (Mirza 2020, Graybill 2020) et des analyses de la qualité de vie (Freyer 2020, Pothuri 2020) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a retenu certaines méta-analyses (Gong 2020, Staropoli 2018, Stemmer 2020) pour comparer indirectement l'efficacité et l'innocuité du niraparib à l'olaparib dans la population avec mutation des gènes *BRCA*.

L'étude PRIMA est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du niraparib comme traitement d'entretien à celles d'un placebo chez des femmes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire. Pour être admises, les 733 femmes incluses dans l'étude devaient avoir un carcinome séreux de haut grade ou endométrioïde de stade III ou IV. De plus, les patientes atteintes d'une maladie de stade III devaient présenter certaines caractéristiques affectant négativement le pronostic, soit avoir une maladie macroscopique visible après la chirurgie, avoir reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou être considérées comme inopérables. Par ailleurs, toutes les patientes de l'étude devaient avoir reçu de 6 à 9 cycles d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine et avoir obtenu une réponse complète ou partielle à celle-ci. Elles devaient présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 2:1 et stratifiée selon la réponse à la chimiothérapie (complète ou partielle), la présence d'une chimiothérapie néoadjuvante (oui ou non) et le statut du HRD (positif, négatif ou non déterminé).

Le traitement par le niraparib, ou le placebo, devait être commencé au cours des 12 semaines suivant la fin de la dernière chimiothérapie, à raison d'une dose fixe quotidienne de 300 mg jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, et ce, pour un maximum de 36 mois. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue ou la dose pouvait être réduite. Il est à noter qu'un amendement du protocole, mis en application après 65 % du recrutement, a modifié la dose initiale du médicament afin d'améliorer le profil d'innocuité. À partir de ce moment, la dose initiale était de 200 mg par jour pour les patientes dont le poids était inférieur à 77 kg ou dont le décompte des plaquettes était inférieur à 150 x $10^9$/l et de 300 mg par jour pour les autres patientes.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression évaluée par un comité indépendant. L'analyse principale a été réalisée après un suivi médian de 13,8 mois. La survie sans progression a été évaluée selon une approche hiérarchisée en commençant par le sous-groupe HRD, qui incluait des patientes avec une mutation *BRCA* ou un score ≥ 42 au test myChoice[MC]. Ce même paramètre était ensuite évalué dans la population totale de l'étude. La survie globale, paramètre secondaire-clé, suivait selon la hiérarchie prévue au plan statistique, d'abord dans la population totale, puis dans la population HRD. Aucun ajustement pour la multiplicité des analyses n'a été réalisé pour l'évaluation des autres paramètres secondaires. Les principaux résultats selon l'analyse en intention de traiter sont présentés dans le tableau suivant.

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

**Principaux résultats d'efficacité de l'étude PRIMA (Gonzalez-Martin 2019)**

| Paramètre d'efficacité[a] | Niraparib (n = 487) | Placebo (n = 246) | RRI (IC95 %) et valeur p |
|---|---|---|---|
| **SOUS-GROUPE HRD[b]** | | | |
| Survie médiane sans progression selon le comité indépendant[c] | 21,9 mois[d] | 10,4 mois | 0,43 (0,31 à 0,59) p < 0,001 |
| Survie globale à 24 mois[e] | 91 % | 85 % | 0,61 (0,27 à 1,39) p = 0,23[f] |
| Délai médian avant le premier traitement subséquent | Non atteint | 13,7 mois | 0,46 (0,33 à 0,64) p < 0,0001[g] |
| **POPULATION GLOBALE** | | | |
| Survie médiane sans progression selon le comité indépendant[c] | 13,8 mois[d] | 8,2 mois | 0,62 (0,50 à 0,76) p < 0,001 |
| Survie globale à 24 mois[e] | 84 % | 77 % | 0,70 (0,44 à 1,11) p = 0,12 |
| Délai médian avant le premier traitement subséquent | 18,6 mois[c] | 12,0 mois | 0,65 (0,52 à 0,80) p = 0,0001[g] |

HRD : Défaut de recombinaison homologue (*homologous-recombinant deficiency*); IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Analyse principale réalisée après un suivi médian de 13,8 mois.
b Ces analyses ont été réalisées sur 247 sujets (niraparib) et 126 sujets (placebo).
c La survie sans progression a été analysée selon la séquence hiérarchisée suivante : sous-groupe HRD puis population globale. Les évènements de progression ont été évalués selon les critères RECIST v1.1 (Eisenhauer 2009).
d Estimation à partir des données non censurées au moment de l'analyse.
e Pourcentage estimé de patientes en vie à 24 mois.
f Cette analyse est exploratoire, en raison de la séquence hiérarchisée qui évalue la survie globale dans la population totale dans un premier temps, puis dans la sous-population HRD.
g Cette analyse est exploratoire selon le plan statistique.

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

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments jugés pertinents.
- L'étude comporte un nombre suffisant de patientes.
- Le plan statistique est détaillé. Toutefois, aucun contrôle de l'inflation du risque alpha n'est appliqué lors de l'analyse des paramètres d'évaluation secondaires, mis à part la survie globale.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat pour apprécier l'efficacité d'un traitement d'entretien à ce stade de la maladie. Ce paramètre a d'ailleurs été utilisé dans d'autres études ayant évalué un inhibiteur de la PARP comme traitement d'entretien à la même intention (Moore 2018, Ray-Coquard 2019, Coleman 2019). Ce paramètre a été évalué par un comité indépendant et les événements de progression ont été évalués selon les critères RECIST v1.1 (Eisenhauer 2009). Cela a permis d'uniformiser les évaluations.
- La durée médiane du suivi de cette analyse est courte, considérant que les médianes de survie sans progression obtenues dans le groupe niraparib ont dû être estimées. Les données de la plupart des paramètres d'évaluation secondaires étaient immatures, ce qui limite leur interprétation.
- Peu de déviations du protocole pouvant avoir un impact significatif sur les résultats sont survenues et leur nombre est non différentiel entre les groupes, ce qui est rassurant.

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

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

- Les caractéristiques de base des patientes sont suffisamment détaillées et bien équilibrées entre les groupes. Mis à part l'âge médian qui est de 58 ans pour la sous-population HRD et de 62 ans pour la population totale, les autres caractéristiques sont semblables entre les deux groupes. Les patientes présentaient majoritairement un statut de performance selon l'ECOG de 0 (70 %). La plupart étaient atteintes d'un cancer de l'ovaire (80 %) et avaient une maladie de stade IIIc (58 %). Plus de la moitié (51 %) des sujets avaient un défaut de recombinaison homologue et 60 % de ceux-ci avaient une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. L'étude ne fait pas la distinction entre les types de mutations *BRCA* (somatiques ou germinales). Moins de 1 % des patientes de l'étude ont reçu du bevacizumab à cette intention de traitement, ce qui est un point en faveur de la validité externe, car ce médicament n'est pas ou est peu utilisé au Québec à cette intention.
- Dans cette étude, les patientes de stade III qui étaient incluses devaient présenter des caractéristiques augmentant le risque de récidive. Cependant, l'indication de Santé Canada permet l'utilisation du niraparib chez l'ensemble des patientes atteintes d'un stade III ou IV.
- Le placebo est jugé un comparateur adéquat, puisqu'aucun standard de soin n'était établi au moment où l'étude PRIMA a commencé, et demeure le plus approprié dans la sous-population sans mutation des gènes *BRCA*. Cependant, l'olaparib est le comparateur pertinent pour le traitement d'entretien de première intention des cancers de l'ovaire porteurs de telles mutations.
- La dose initiale de niraparib a été modifiée en cours d'étude. La posologie recommandée dans la monographie du médicament correspond à celle utilisée dans l'étude après l'amendement du protocole et reçue dès le début du traitement par seulement le tiers de la cohorte. Cela peut surestimer l'efficacité du traitement et la fréquence des effets indésirables. Notons toutefois que des ajustements de dose à la baisse ou des interruptions temporaires étaient prévus en cas de toxicité, afin de s'assurer d'une tolérance acceptable.

Les résultats de l'analyse principale démontrent qu'un traitement d'entretien par le niraparib prolonge de façon cliniquement et statistiquement significative la survie médiane sans progression, comparativement à un placebo, dans la population HRD et dans la population totale. Le résultat selon le statut HRD présente peu de pertinence clinique, car le test myChoice$^{MC}$ ne fait généralement pas partie du bilan de base des patientes atteintes du cancer de l'ovaire au Québec ou au Canada. Il est à noter que, bien qu'un bénéfice en faveur du niraparib soit observé dans l'ensemble des sous-groupes prédéfinis d'une analyse exploratoire, il semble y avoir une hétérogénéité de l'ampleur de l'effet selon le statut HRD. Ainsi, les patientes qui ont une mutation des gènes *BRCA1/2* somatique ou germinale pourraient mieux répondre (rapport des risques instantanés, RRI 0,40 [IC95 % 0,27-0,62], $p < 0,001$), suivies de celles avec HRD et qui n'ont pas la mutation *BRCA* (RRI 0,50 [IC95 % 0,31-0,83], $p = 0,006$). Celles qui n'ont pas de défaut de recombinaison homologue semblent aussi répondre favorablement, bien que dans une moindre ampleur (RRI 0,68 [IC95 % 0,49-0,94], $p = 0,020$).

Les résultats de la survie globale et de la deuxième survie sans progression sont immatures au moment de cette analyse (10,8 et 20 % de maturité au moment de l'analyse). Des données à plus long terme sont nécessaires afin d'apprécier ces paramètres. Les résultats concernant le délai d'administration du premier traitement subséquent sont cohérents avec ceux obtenus pour la survie sans progression et sont pertinents cliniquement, puisqu'ils correspondent en partie au besoin de santé de retarder le recours à une autre chimiothérapie.

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

Les résultats concernant l'innocuité regroupent ceux survenus avant et après l'amendement concernant la dose initiale. Rappelons que cette étude est à double insu, ce qui réduit le biais de détection pour les paramètres d'innocuité. Presque la totalité des sujets exposés au niraparib ou au placebo ont rapporté des effets indésirables au cours de l'étude (98,8 % contre 91,8 %). Les effets indésirables de tous grades les plus souvent rapportés dans l'étude avec le niraparib sont l'anémie (63,4 % contre 17,6 %), les nausées (57,4 % contre 27,5 %), la thrombocytopénie (45,9 % contre 3,7 %) et la constipation (39,0 % contre 18,9 %). Une différence marquée est notée entre les deux groupes concernant les effets indésirables de grade 3 ou plus (70,5 % contre 18,9 %). Les principaux sont l'anémie (31,0 % contre 1,6 %) et la thrombocytopénie (28,7 % contre 0,4 %). Des ajustements de dose et interruptions temporaires du traitement étaient fréquents (ajustements : 70,9 % contre 8,2 %, interruptions : 79,5 % contre 18,0 %). La plupart des événements indésirables hématologiques sont survenus dans les trois premiers cycles de traitements. Après la modification de la dose initiale du protocole, leur incidence a diminué. Dans le groupe niraparib, 19 % des sujets ont nécessité une transfusion de plaquettes et aucun dans le groupe placebo (EMA 2020). Un syndrome myélodysplasique est survenu chez une seule patiente; elle a reçu du niraparib. De l'avis des experts, le niraparib peut provoquer des effets indésirables nécessitant une interruption temporaire ou un ajustement posologique pour un nombre significatif de patientes, principalement en début de traitement. Cependant, ces toxicités sont gérables en général et peuvent être prévenues par des visites médicales plus rapprochées et un suivi plus étroit de la formule sanguine en début de traitement.

D'autres publications rapportent des résultats de qualité de vie de l'étude PRIMA (Freyer, Pothuri). Celle-ci a été évaluée selon quatre questionnaires standardisés et validés (*EuroQol 5-Dimension 5-Level* [EQ-5D], *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* [EORTC QLQ-C30], *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer Module* [EORTC QLQ-OV28] et *Functional Ovarian Symptom Index* [FOSI]). Le taux de réponse de chacun de ces questionnaires est élevé (> 80 %). Rappelons que cette étude est à double insu, ce qui réduit les biais possibles pour l'évaluation de ce paramètre subjectif. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les groupes. Ainsi, malgré sa toxicité, le niraparib ne semble pas affecter négativement la qualité de vie des sujets en comparaison du placebo, ce qui est rassurant.

<u>Dose initiale</u>

Une analyse de l'efficacité et de l'innocuité du niraparib selon la dose initiale (fixe ou individualisée) a été réalisée *post hoc* (Mirza, Graybill). Dans cette analyse, 475 patientes ont reçu la dose fixe (65 % de la cohorte) et 258 patientes ont reçu la dose individualisée. Les caractéristiques de base sont relativement similaires, mais plus de patientes ayant eu la dose fixe avaient obtenu une réponse complète à la chimiothérapie. Dans la population totale, le RRI de la survie sans progression est de 0,59 (IC95 % : 0,46 à 0,76) pour la dose fixe et de 0,69 (IC95 % : 0,48 à 0,98) pour la dose individualisée. Un test d'interaction, dont la valeur p est de 0,30, a été réalisé. Bien qu'un gain de survie sans progression soit présent avec le niraparib, peu importe la dose initiale, l'ampleur réelle de l'effet demeure incertaine, car on ne peut exclure une efficacité moindre lorsque la dose initiale est individualisée selon les recommandations de la monographie. L'étude NORA (Wu 2020), menée sur une population chinoise atteinte d'un cancer de l'ovaire sensible aux platines, a comparé le niraparib administré à la dose initiale individualisée, à un placebo : les résultats de survie sans progression vont dans le même sens que ceux de l'étude PRIMA, ce qui est rassurant quant à l'impact possible de cette dose sur l'efficacité du traitement d'entretien de première intention. La dose initiale individualisée est mieux tolérée que la dose initiale fixe : elle nécessite

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

moins d'interruption (71,0 % contre 84,1 %) et de réduction (65,7 % contre 79,7 %) de dose et cause moins de toxicités de grade 3 ou plus (60,4 % contre 75,9 %).

Comparaisons indirectes

Dans le contexte québécois actuel, les patientes avec une mutation des gènes *BRCA* et ayant obtenu une réponse à leur chimiothérapie de première intention reçoivent l'olaparib en traitement d'entretien. En l'absence de données comparant directement le niraparib à l'olaparib à cette intention de traitement, des méta-analyses comparant l'efficacité et l'innocuité de ces deux médicaments, pour le traitement d'entretien de deuxième intention ou plus, ont été repérées (Gong, Staropoli, Stemmer).

Les résultats des publications de Gong et de Staropoli indiquent qu'aucune différence significative n'est démontrée entre le niraparib et l'olaparib quant à la survie sans progression. Aucune différence n'a pu être relevée non plus concernant les toxicités de grade 3/4 dans la publication de Gong. Cependant, une différence en faveur de l'olaparib est notée quant à l'incidence des thrombopénies de grade 3/4 dans celle de Stemmer.

De l'avis de l'INESSS, ces résultats sont empreints d'une grande incertitude. Plusieurs limites ont été soulevées, notamment l'évaluation de l'efficacité comparative qui nécessite l'extrapolation de résultats d'une intention de traitement différente à celle évaluée dans l'étude PRIMA. Les réseaux de ces méta-analyses sont ouverts, ce qui ne permet pas de déterminer si l'hypothèse de cohérence est respectée. On note également plusieurs sources d'hétérogénéité entre les études incluses : devis, traitements, populations, durées de suivi, critères et fréquence de l'évaluation de la progression. Malgré l'incertitude entourant ces analyses, la concordance de leurs résultats conduit à juger que l'efficacité du niraparib pourrait être comparable à celle de l'olaparib pour le traitement d'entretien de deuxième intention du cancer de l'ovaire porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Ces constats pourraient être extrapolables au traitement d'entretien de première intention. Toutefois, l'olaparib semble démontrer un profil d'innocuité hématologique plus favorable que celui du niraparib.

**Perspective du patient**

Les éléments mentionnés proviennent d'une lettre reçue de Cancer de l'ovaire Canada. Cet organisme a mené un sondage en ligne auprès de patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire, et de leurs proches aidants. Des entrevues semi-dirigées ont été réalisées avec des patientes ayant reçu le niraparib, en complément du sondage. D'autres éléments mentionnés proviennent de représentations d'autres organismes auprès de différentes agences réglementaires.

Parmi les éléments présentés, on décrit les conséquences de la maladie. Les aspects de la vie les plus affectés chez les patientes sont la vie professionnelle, la vie sexuelle, le sommeil, le sentiment de bien-être et l'activité physique. Par ailleurs, les effets indésirables des traitements qui ont le plus d'impact sur la qualité de vie sont principalement la fatigue et l'alopécie. Les principaux bénéfices qui les inciteraient à recevoir un tel traitement sont l'augmentation du délai d'apparition de la récidive, la prolongation de la vie et l'amélioration de sa qualité. Finalement, les effets indésirables que les patientes seraient prêtes à tolérer le plus sont la diminution de l'appétit, la fatigue et les céphalées. Somme toute, les patientes témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies qui pourraient retarder le plus longtemps possible la

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

progression ou la récidive, être accessibles sans égard au statut *BRCA*, et administrées par la voie orale, ce qui est plus commode et réduit les visites à l'hôpital.

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

Advenant l'inscription du niraparib pour le traitement d'entretien de première intention du cancer de l'ovaire, les cliniciens ont bon espoir que cette nouvelle option mènerait à un changement de pratique, en particulier pour la population sans mutation des gènes *BRCA1/2* ou dont le statut est indéterminé. En effet, les résultats de l'étude PRIMA, de bonne qualité méthodologique, montrent un bénéfice de survie sans progression marqué, y compris chez les patientes sans ces mutations. Bien que la toxicité soit plus importante en début de traitement, elle demeure gérable par un suivi approprié. Cela répondrait au besoin d'offrir une nouvelle option de traitement pour prolonger le délai sans progression. Pour les patientes avec mutation des gènes *BRCA*, le niraparib constituerait une alternative à l'olaparib. Ce dernier médicament demeurerait l'option privilégiée en raison des données disponibles à plus long terme de l'étude SOLO-1 (Moore, Banerjee 2020) et de son profil d'innocuité jugé meilleur par les cliniciens. Le niraparib pourrait néanmoins s'avérer un choix préférable pour certaines patientes, par exemple en raison d'interactions médicamenteuses, de certaines contre-indications, de spécificités liées à l'administration ou d'une intolérance sérieuse empêchant la poursuite du traitement par l'olaparib. Des cliniciens mentionnent que dans certains cas, le statut mutationnel *BRCA* n'est pas connu dans un délai suffisamment court pour commencer un inhibiteur de la PARP, en particulier la mutation de type somatique. Cela constitue un enjeu d'organisation dans la trajectoire de soins. Pour ces patientes, dont on ne peut déterminer l'admissibilité à l'olaparib en temps opportun, le niraparib serait préférable à la surveillance active.

Advenant l'inscription du niraparib pour l'indication évaluée, toutes les patientes le pouvant recevraient un inhibiteur de la PARP dès le traitement d'entretien de première intention. Les experts sont d'avis qu'en l'absence de données robustes quant à l'utilisation séquentielle d'inhibiteurs de la PARP, cette classe de médicaments ne devrait être utilisée qu'à une seule intention de traitement, puisque les données disponibles sont insuffisantes pour recommander plus d'un épisode de traitement d'entretien. À terme, si une option est disponible en première intention, il n'y aurait plus de patientes admissibles à un traitement d'entretien lorsque la maladie récidive. L'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) ne recommande d'ailleurs pas de répéter le traitement d'entretien (ASCO 2020). Des études (OReO et DUETTE) sont en cours pour répondre à cette question. Une incertitude demeure quant à la conduite préférable pour les patientes dont la maladie progresserait après avoir reçu le traitement de 36 mois par le niraparib.

En comparaison de la surveillance active, le suivi des patientes traitées au niraparib serait plus rapproché, ce qui augmenterait le nombre de visites médicales et de formules sanguines dans les premiers mois (avec occasionnellement des transfusions). Une fois la période d'ajustements de dose passée, les visites et tests de laboratoires seraient moins fréquents, mais plus que pour la surveillance active. Des examens d'imagerie, une à deux fois par an, pourraient s'ajouter, car des données suggèrent que le suivi du CA-125 serait moins fiable comme marqueur de progression pour les patientes recevant un inhibiteur de la PARP

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

(Tjokrowidjaja 2020). Entre l'olaparib et le niraparib, mis à part un suivi plus serré de la formule sanguine en début de traitement pour le niraparib, le suivi serait similaire.

Les cliniciens considèrent que les bénéfices observés dans l'étude PRIMA peuvent être extrapolés à toutes les patientes de stade III, comme le stipule l'indication reconnue de Santé Canada, bien que seules les candidates à haut risque de récidive étaient incluses dans l'étude. Le pronostic est sombre pour ces deux populations. De plus, si l'indication de paiement limite l'accès à la population de l'étude, certains cliniciens pourraient privilégier une chimiothérapie néoadjuvante, plutôt qu'adjuvante, afin que la patiente satisfasse aux critères d'admissibilité au niraparib. Ainsi, au moment où la chirurgie serait faite, il pourrait y avoir des conséquences qui ne seraient pas nécessairement en lien avec la présentation clinique de la maladie. Selon les cliniciens, une subjectivité est aussi présente sur la persistance de la maladie macroscopique après la chirurgie.

En ce qui concerne la survie globale, malgré l'immaturité des données au moment de l'analyse principale, les cliniciens mentionnent qu'il serait raisonnable de présumer qu'un gain sera observé à long terme avec le niraparib, d'après les éléments suivants :

- Les résultats après un suivi de 65 mois de l'étude SOLO-2 chez les patientes qui ont une maladie récidivante, avec une mutation des gènes *BRCA1/2,* suggèrent un gain de survie globale de 12,9 mois en faveur de l'olaparib, bien que 38 % des patientes du groupe placebo aient reçu l'olaparib après la progression (51,7 mois contre 38,8 mois; RRI 0,74 [IC95 % : 0,54 à 1,00]; p = 0,0537) (Poveda 2020).
  - En raison de la comparabilité des résultats d'efficacité à court terme de l'olaparib et du niraparib dans les études SOLO-1 et PRIMA chez les patientes avec une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, rien ne porte à croire qu'il pourrait en être autrement à long terme dans cette population.
  - Étant donné que les patientes ne présentant pas de mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* répondent généralement moins bien à la chimiothérapie à base d'un sel de platine, les cliniciens estiment que le gain de survie globale avec le niraparib pourrait être inférieur dans cette sous-population, par rapport à celui observé dans l'étude SOLO-1 chez les patientes présentant une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*.
- Le niraparib serait un inhibiteur de la PARP plus puissant que l'olaparib (Murai 2012, Sun 2018).
- Les données disponibles jusqu'à maintenant ne démontrent pas d'évolution clonale défavorable à la progression chez les patientes ayant reçu un traitement d'entretien en première intention, ce qui est rassurant.

**Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du niraparib est démontrée pour le traitement d'entretien de première intention du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire.

**Motifs de la position unanime**

- Les données provenant de l'étude PRIMA permettent de reconnaître les bénéfices cliniques du niraparib pour le traitement d'entretien. Ce bénéfice est présent quel que soit le statut mutationnel des gènes *Breast Cancer* (*BRCA1* ou 2) ou du défaut de recombinaison homologue.

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

- Par rapport au placebo, le niraparib réduit le risque de progression ou de décès de 38 % dans la population totale de l'étude, ce qui est jugé cliniquement important.
- L'INESSS, à l'instar de Santé Canada, considère que les résultats de l'étude peuvent être extrapolés à l'ensemble des patientes qui ont un cancer de stade III, bien qu'une certaine proportion de celles-ci n'était pas incluse dans l'étude PRIMA.
- Aucun gain de survie globale n'a pu être observé par rapport au placebo après un suivi médian de 13,8 mois. L'INESSS juge toutefois plausible que l'on observe un gain à long terme.
- Bien que le niraparib puisse provoquer des effets indésirables significatifs, principalement en début de traitement, une interruption temporaire ou une réduction de la dose permet d'en réduire la gravité et la fréquence. La dose individualisée, recommandée dans la monographie, permet de diminuer la fréquence et la sévérité de la toxicité hématologique. L'INESSS ne peut exclure toutefois qu'elle puisse entrainer une diminution de l'efficacité, ce qui constitue un élément d'incertitude sur l'applicabilité des résultats à la population québécoise.
- Le niraparib ne semble pas provoquer de détérioration de la qualité de vie des patientes.
- Chez les patientes dont le cancer est porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, l'efficacité du niraparib est jugée comparable à celle de l'olaparib. Toutefois, l'olaparib semble avoir un profil d'innocuité hématologique plus favorable.
- Le niraparib constitue une nouvelle option thérapeutique pour les patientes dont le cancer n'est pas porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* ou chez qui l'information à ce sujet n'est pas disponible. Il constitue une option de traitement supplémentaire pour les patientes présentant l'une de ces mutations. Par conséquent, il comblerait un besoin de santé.

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

Le prix de vente garanti d'une capsule de 100 mg de niraparib est de 131,79 $. Son coût d'acquisition mensuel en entretien de première intention, aux doses recommandées de 200 ou 300 mg une fois par jour, est de 7 907 ou 11 861 $, respectivement. Selon la monographie, la dose de 200 mg est recommandée pour les femmes de moins de 77 kg ou présentant un décompte plaquettaire inférieur à 150 000/µl. Selon les doses administrées, son coût est identique ou supérieur à celui de l'olaparib (7 907 $).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du niraparib comparativement à la surveillance active et à l'olaparib pour le traitement d'entretien suivant une chimiothérapie de première intention d'une forme avancée (stade FIGO III ou IV) du cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée en trois états de santé, soit la survie sans progression, la survie postprogression et le décès;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude PRIMA. Les données de survie sans progression et de survie globale sont extrapolées sur l'horizon temporel au moyen de distributions paramétriques. Un ajustement additionnel de l'ampleur de l'effet des traitements, pour tenir compte de l'usage attendu du niraparib chez les patientes sans maladie macroscopique visible, est également effectué. Ce dernier s'appuie sur les données de l'étude PAOLA-1 (Ray-Coquard 2019);

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

- retient des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues du questionnaire *EuroQol Group 5-Dimension* (EQ-5D) soumis au sein de l'étude PRIMA;
- est réalisée selon la perspective sociétale, dans laquelle sont notamment considérés les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, du suivi médical, de la prise en charge des effets indésirables, des traitements subséquents, des soins de fin de vie ainsi que les pertes de productivité des patientes et de leurs proches aidants.

Selon le fabricant, le RCUI du niraparib, comparativement à la surveillance active, est estimé à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de [redacted] à [redacted] $/QALY gagné. Selon une approche probabiliste, le RCUI est estimé en moyenne à [redacted] $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] ou [redacted] %, respectivement. Lorsque comparé à l'olaparib pour les patientes dont le cancer est porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, le niraparib est [redacted].

L'INESSS note que la structure du modèle suit un cadre conceptuel conforme à la compréhension de la maladie et communément utilisé en oncologie. Les ajustements méthodologiques servant à estimer l'ampleur de l'effet moyen dans la population correspondant à l'indication de remboursement demandée font cependant l'objet d'incertitudes et seront discutés plus bas. Dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est jugée adéquate.

L'INESSS considère qu'il est d'intérêt de distinguer l'efficience du niraparib dans deux différentes populations, puisque la sélection de l'intervention comparée en dépend. Dans le premier cas, l'efficience est estimée comparativement à la surveillance active dans la population non mutée. Dans le deuxième cas, elle est évaluée comparativement à l'olaparib, dans la population dont le cancer est porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*.

<u>Population dont le cancer n'est pas porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2*</u>

Rappelons que l'essai PRIMA n'a pas porté spécifiquement sur les patientes dont le cancer n'est pas porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. L'INESSS s'appuie donc sur les extrapolations de la population globale de cette étude pour approximer les résultats attendus dans la sous-population dont le cancer n'est pas porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2,* en dépit des limites associées à la validité externe de cette approche. Notons que, bien que les résultats de ces extrapolations pourraient concerner les patientes dont le cancer est porteur ou non d'une mutation des gènes *BRCA1* et *BRAC2* compte tenu de la source des données utilisée, il est jugé plus pertinent de privilégier la comparaison avec l'olaparib pour apprécier l'efficience dans ce sous-groupe. L'INESSS a relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et apporté notamment les modifications suivantes :

- Extrapolation des données : Le fabricant estime que la distribution paramétrique gamma généralisée constitue la meilleure extrapolation des données de survie sans progression du niraparib. Selon l'INESSS, cette distribution est trop optimiste à long terme, supposant notamment une absence de progression à trois ans de plus de 25 et 15 %, respectivement pour les patientes traitées par le niraparib et pour celles recevant uniquement une surveillance active. Ainsi, la distribution log-normale a été retenue, laquelle permet une concordance avec les observations de l'étude PRIMA qui est similaire à la distribution gamma généralisée, tout en assurant une meilleure plausibilité clinique à long terme selon les experts consultés.

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

- Survie sans progression : Le fabricant estime que [redacted] % des patientes qui seront traitées par le niraparib seront sans maladie macroscopique visible. L'INESSS considère qu'il serait plus juste d'estimer une proportion de 25 % après consultation d'experts. Aussi, le fabricant s'appuie sur les données de l'étude PAOLA-1 pour tenir compte du meilleur pronostic attendu chez ces dernières comparativement à celles ayant une maladie macroscopique visible. À cet effet, une diminution supplémentaire de 51 et 66 % du risque de progression ou de décès (RRI de 0,49 et 0,34) est respectivement attribuée aux patientes recevant la surveillance active et à celles traitées par le niraparib. Selon l'INESSS, il est raisonnable d'ajuster ce risque. Toutefois, il serait hasardeux de présumer que l'effet du niraparib dans cette population serait relativement supérieur, en plus des bénéfices déjà considérés dans l'extrapolation des données cliniques. De fait, l'INESSS retient plutôt un ajustement similaire du risque de progression pour le niraparib et la surveillance active.
- Survie globale : Un gain de survie globale moyen de [redacted] mois en faveur du niraparib est supposé par le fabricant. Ce gain, par rapport à la surveillance active, serait équivalent à [redacted] celui du gain de survie sans progression du niraparib comparativement à la surveillance active. Cette hypothèse repose entre autres sur les données de l'étude 19 (Lederman 2019). Compte tenu de l'immaturité des données de survie globale de l'étude PRIMA (10,8 % de maturité au moment de l'analyse), l'argument d'un gain de survie globale offert par le niraparib ne peut être reconnu avec certitude. Toutefois, comme mentionné précédemment, les experts consultés expriment que, en s'inspirant notamment des résultats des études SOLO-1 et SOLO-2, il est plausible qu'un gain de survie globale soit éventuellement observé. Si ce bénéfice venait à s'avérer, ils considèrent qu'il serait fort improbable qu'il dépasse trois ans. Par conséquent, l'INESSS retient un scénario de base où aucun avantage de survie globale en faveur du niraparib n'est accordé. En analyse de sensibilité, l'hypothèse d'un gain plus conservateur que celui estimé par le fabricant a été explorée. En s'appuyant entre autres sur l'évaluation de l'olaparib (INESSS 2019), un gain moyen non actualisé de 27 mois a été retenu. Notons toutefois que ce bénéfice avait été estimé dans une population dont le cancer est porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, population dans laquelle les inhibiteurs de la PARP sont considérés comme plus efficaces (Faraoni 2018). La crédibilité de l'estimation du gain de survie moyen possiblement attendu est donc à interpréter avec prudence.
- Dose de niraparib administrée : Afin d'estimer le coût moyen de traitement par le niraparib, le fabricant utilise la distribution des doses administrées par mois, stratifiée pour les 12 premiers de mois de l'étude afin de respecter les ajustements des doses. Après quoi, la distribution des doses est présumée stable pour le reste de l'horizon temporel. Compte tenu du fait que la possibilité d'ajuster la dose s'est ajoutée à la suite d'un amendement du protocole de l'étude clinique, il est attendu que l'ampleur et la vitesse d'ajustement des doses découlant de la toxicité du niraparib différeraient vraisemblablement en pratique. Pour son scénario de base, l'INESSS privilégie l'utilisation de l'intensité relative de la dose observée au sein de PRIMA, approche utilisée dans la plupart de ses évaluations, se traduisant en une dose moyenne d'environ 175 mg par jour pour l'ensemble des cycles. L'approche du fabricant n'étant pas erronée pour autant, elle est retenue en analyse de sensibilité.

Une limite importante de l'analyse a de plus été relevée. En effet, puisque les résultats de cette dernière s'appliquent aux patientes dont le cancer n'est pas porteur d'une mutation des gènes *BRCA*, les intrants d'efficacité devraient reposer sur une analyse de sous-groupe portant spécifiquement sur ces dernières. Or, de telles données ne sont pas disponibles au moment de ces analyses pharmacoéconomiques. Rappelons toutefois que la plupart des patientes de l'étude PRIMA n'avaient pas de cancer porteur d'une

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

mutation des gènes *BRCA.* Il est soupçonné que l'efficacité du traitement serait inférieure dans ce sous-groupe, notamment à la lumière d'analyses portant sur le sous-groupe des patientes sans défaut de recombinaison homologue. Si cela était avéré, le RCUI estimé ci-dessous serait alors sous-estimé.

**Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le niraparib à la surveillance active pour le traitement d'entretien de première intention du cancer de l'ovaire avancé (INESSS)**

| **Perspective sociétale** | **ΔAVG** | **ΔQALY** | **ΔCoût** ($) | **RCUI** ($/QALY gagné) |
|---|---|---|---|---|
| **FABRICANT** | | | | |
| SCÉNARIO DU FABRICANT | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| **INESSS** | | | | |
| PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a] | | | | |
| 1. Extrapolation des données | 2,10 | 1,61 | 130 073 | 80 718 |
| 2. Survie sans progression<br>a. Proportion des patientes sans maladie macroscopique visible<br>b. Pronostic si aucune maladie macroscopique visible | <br><br>3,44<br><br>2,82 | <br><br>2,66<br><br>2,15 | <br><br>148 328<br><br>134 077 | <br><br>55 784<br><br>62 273 |
| 3. Survie globale<br>a. Aucun gain<br>b. Gain moyen de 27 mois | <br>0,00<br>2,25 | <br>0,10<br>1,80 | <br>107 198<br>131 267 | <br>1 103 555<br>72 784 |
| 4. Dose de niraparib administrée | 3,42 | 2,62 | 156 393 | 59 744 |
| 5. Horizon temporel | 1,11 | 0,87 | 118 173 | 135 396 |
| SCÉNARIO DE BASE | | | | |
| 1+2a+2b+3a+4 | 0,00 | 0,06 | 124 406 | 2 281 136[b] |
| BORNE INFÉRIEURE | | | | |
| 1+2a+2b+3b+4 | 2,25 | 1,75 | 149 841 | 85 490 |
| BORNE SUPÉRIEURE | | | | |
| 1+2a+2b+3a+4+5 | 0,00 | 0,04 | 125 445 | 3 102 159 |
| ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES | La probabilité est de 0 % que le RCUI soit ≤ 100 000 $/QALY gagné. | | | |

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; RRI : Rapport des risques instantanés.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario du fabricant.

b La perspective de l'analyse a un impact marginal sur les résultats : le RCUI selon une perspective MSSS est d'environ 2 333 309 $/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, à défaut d'une démonstration d'un gain de survie globale du niraparib comparativement à la surveillance active, le RCUI le plus vraisemblable est de 2 281 136 $/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, il varie de 85 490 à 3 102 159 $/QALY gagné. L'absence de démonstration d'un bénéfice de survie en faveur du niraparib témoigne de ce large spectre de résultats.

<u>Population dont le cancer est porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*</u>

Les patientes dont le cancer est porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* sont actuellement traitées par l'olaparib. En raison des constats émis précédemment, soit une efficacité comparable entre l'olaparib et le niraparib et une innocuité différentielle en défaveur de ce dernier, l'INESSS a réalisé une

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

analyse coût-conséquences comparant sommairement les aspects cliniques et économiques liés à ces deux produits.

**Résultats de l'analyse coût-conséquences comparant le niraparib et l'olaparib pour le traitement d'entretien de première intention du cancer de l'ovaire avancé BRCA1 ou BRAC2 (INESSS)**

| | Niraparib | Olaparib |
|---|---|---|
| **DONNÉES CLINIQUES** | | |
| Efficacité<br>Survie sans progression<br>Survie globale | Efficacité comparable | |
| Innocuité | 70 % d'effets indésirables de grade ≥ 3[a] | 39 % d'effets indésirables de grade ≥ 3[b] |
| **AUTRES DONNÉES** | | |
| Fréquence d'administration | Une fois par jour | Deux fois par jour |
| Suivis médicaux | Les suivis sont plus rapprochés avec le niraparib au cours des premiers mois de traitement | |
| **DONNÉES ÉCONOMIQUES** | | |
| Coût par période de 28 jours[c] | 7 428 à 11 118 $ | 7 428 $ |
| Coût de traitement moyen[d] | 235 467 $ | 216 376 $ |

a Données de l'étude PRIMA.
b Données de l'étude SOLO-1.
c Ce coût inclut le coût d'acquisition du médicament, le coût moyen des services professionnels du pharmacien (9 $) et la marge bénéficiaire du grossiste (39 $).
d Ces coûts sont calculés à partir de l'analyse pharmacoéconomique soumise par le fabricant. Ils reposent sur les hypothèses suivantes : un horizon temporel de 20 ans, une durée maximale de traitement de 36 mois et de 24 mois, respectivement pour le niraparib et l'olaparib. Ces coûts tiennent compte d'une dose moyenne quotidienne de 174,7 mg de niraparib et de 577 mg d'olaparib.

Il en ressort que le coût de traitement moyen avec le niraparib (235 467 $) est plus élevé que celui avec l'olaparib (216 376 $) chez les patientes dont le cancer est porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, pour une efficacité vraisemblablement comparable, mais pour un profil d'innocuité défavorable.

**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'étude PRIMA présente des résultats selon le HRD. Le dépistage du HRD n'est pas inscrit dans le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale.* Il est rarement demandé, notamment par manque de pertinence clinique. Bien qu'il permette de cibler es patientes qui pourraient mieux répondre à un inhibiteur de la PARP, il n'est pas nécessaire pour déterminer les patientes admissibles à ce traitement. Cette analyse est réalisée hors Québec à la demande.

Actuellement, au Québec, les tests de dépistage de routine sont réalisés à partir d'échantillons sanguins et permettent uniquement la détection des mutations *BRCA* d'origine germinale. Les analyses sanguines ne peuvent pas dépister les mutations *BRCA* d'origine somatique. Certaines personnes refusent d'effectuer les analyses sanguines de la lignée germinale, notamment en raison des conséquences potentielles sur leur fratrie et leurs assurances privées. Dans une évaluation précédente, l'INESSS a reconnu la pertinence clinique d'un test de dépistage tumoral validé, largement disponible au Québec,

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

qui détecterait toutes les mutations *BRCA*, peu importe leur origine (germinale ou somatique), afin de permettre une prise en charge appropriée des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire porteur de *BRCA* muté (INESSS 2019). Il est à noter que faute de déceler une mutation *BRCA* somatique, les patientes qui en seraient porteuses recevraient du niraparib si ce médicament était inscrit sur les listes des médicaments.

**Analyse d'impact budgétaire**

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du niraparib pour le traitement d'entretien d'une forme avancée (stade FIGO III ou IV) du cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire, après une chimiothérapie de première intention. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

**Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire**

| Paramètre | Fabricant | INESSS |
|---|---|---|
| **POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT** | | |
| **Traitement d'entretien de première intention** | | |
| Population québécoise de femmes[a] | 4 246 684 | 4 287 696 |
| Taux d'incidence annuel du cancer de l'ovaire | 0,014 % | 0,014 % |
| Proportion de femmes avec un cancer de l'ovaire avancé de stade III ou IV | [redacted] % | 62,8 %[b] |
| Proportion de patientes qui reçoivent et répondent à une chimiothérapie de 1re intention à base d'un sel de platine, respectivement | [redacted] et [redacted] % | 85[c] et 85 %[c] |
| Proportion de patientes<br>Avec cancer porteur d'une mutation des gènes *BRCA*<br>Avec cancer non porteur d'une mutation des gènes *BRCA* | <br>[redacted] %<br>[redacted] % | <br>22 %[c]<br>78 % |
| Proportion de patientes couvertes par le régime public d'assurance médicaments<br>< 65 ans<br>≥ 65 ans | <br>[redacted] %<br>[redacted] % | <br>39,5 %<br>93,5 % |
| Nombre de patientes admissibles au traitement (sur 3 ans)<br>Total<br>Avec cancer porteur d'une mutation des gènes *BRCA* | <br>[redacted], [redacted] et [redacted]<br>[redacted], [redacted] et [redacted] | <br>172, 176 et 181<br>38, 39 et 40 |
| **Traitements d'entretien subséquents (deuxième intention)** | | |
| Proportion de patientes qui rechutent après un traitement de 1re intention | [redacted] % | 83 %[d] |
| Proportion de patientes qui reçoivent et répondent à une chimiothérapie de 2e intention, respectivement | [redacted] % et [redacted] % | 71 %[b] et 60 %[b] |
| Ratio de patientes aux stades I/II de la maladie au diagnostic par rapport aux stades III/IV | [redacted] | 0,12[e] |
| Proportion de patientes dont le cancer est porteur d'une mutation des gènes *BRCA* avec réponse | [redacted] % | 60 % |
| **MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS** | | |
| **Traitements d'entretien de première intention** | | |
| Parts de marché du niraparib (sur 3 ans)<br>Cancer porteur d'une mutation des gènes *BRCA*<br>Cancer non porteur d'une mutation des gènes *BRCA* | <br>[redacted], [redacted] et [redacted] %<br>[redacted], [redacted] et [redacted] % | <br>5, 10 et 12 %<br>70, 80 et 90 % |

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

| | | |
|---|---|---|
| Provenance des parts de marché<br>Cancer porteur d'une mutation des gènes *BRCA* | | |
| Olaparib | [redacted] % | 90 % |
| Surveillance active | [redacted] % | 10 % |
| Cancer non porteur d'une mutation des gènes *BRCA* | | |
| Surveillance active | [redacted] % | 100 % |
| **Traitements d'entretien subséquents (deuxième intention)** | | |
| Provenance des parts de marché<br>Cancer porteur d'une mutation des gènes *BRCA* | | |
| Niraparib | [redacted], [redacted] et [redacted] % | 0 %[f] |
| Olaparib | [redacted], [redacted] et [redacted] % | 95 % |
| Surveillance active | [redacted], [redacted] et [redacted] % | 5 % |
| Cancer non porteur d'une mutation des gènes *BRCA* | | |
| Niraparib | [redacted], [redacted] et [redacted] % | 0 %[f] |
| Olaparib | [redacted], [redacted] et [redacted] % | 0 % |
| Surveillance active | [redacted], [redacted] et [redacted] % | 100 % |
| **FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS** | | |
| Dose moyenne quotidienne (12 premiers mois et subséquents, respectivement) | | |
| Niraparib | [redacted] et [redacted] mg | 185 et 165 mg |
| Olaparib | [redacted] et [redacted] mg | 579 et 577 mg |
| Coût moyen mensuel de traitement par patiente | | |
| Niraparib | [redacted] $ | 6 862 $ |
| Olaparib | [redacted] $ | 5 162 $ |
| Surveillance active | [redacted] $ | 0 $ |

BRCA : Breast Cancer.

a Pour l'année 2019 selon le fabricant, alors que pour l'INESSS, les données sont dérivées de l'estimation de la population au 1er juillet 2020 (Statistique Canada).

b Selon l'extrait d'avis de Lynparza^MC (INESSS 2019).

c Selon l'extrait d'avis de Zejula^MC (INESSS 2020).

d Taux de progression de la maladie tiré du modèle pharmacoéconomique, estimé à partir de l'étude PRIMA.

e Estimé à partir de l'étude NOVA (MIRZA 2016).

f Le niraparib n'est pas inscrit sur la *Liste des médicaments*.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié certaines hypothèses et celles présentées plus bas ont le plus d'effets sur les résultats :

- Proportion de patientes qui reçoivent et répondent à une chimiothérapie de 1re intention à base d'un sel de platine : Le fabricant considère que respectivement [redacted] et [redacted] % des patientes recevront une chimiothérapie de première intention et y répondront. Ces données proviennent entre autres de l'évaluation du niraparib en maintenance de deuxième intention par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Selon l'INESSS, ces proportions seraient plutôt d'environ 85 et 85 %. De fait, il est supposé qu'environ 15 % des patientes ne seront pas candidates à une telle chimiothérapie ou refuseront de la recevoir. Cela est également en concordance avec le dossier de Zejula^MC (INESSS 2020). Ces modifications ont pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.

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

- Proportion de patientes qui rechutent après un traitement de 1re intention : Le fabricant l'estime à [redacted] %. Selon l'expérience des experts consultés, cette proportion serait sous-estimée. L'INESSS dérive du modèle pharmacoéconomique 83 % des patientes qui auraient progressé. Par rapport à l'analyse du fabricant, cette modification a pour effet de diminuer l'impact budgétaire. Notons que cette proportion représente la proportion cumulative de patients progressés à 3 ans et contribue donc à surestimer le nombre annuel de patients commençant un traitement d'entretien de deuxième intention. Il en découle donc que le nombre de patientes se voyant refuser l'accès à un inhibiteur PARP en deuxième intention serait surestimé, ce qui fait que l'impact budgétaire net serait sous-estimé.
- Proportion de patientes qui reçoivent et répondent à une chimiothérapie de 2e intention : Le fabricant l'estime à [redacted] % à partir des données sur la prise en charge du cancer de l'ovaire récurrent (Pfisterer, 2006). Or, selon les experts consultés, il est attendu que cette proportion soit plus élevée. La proportion de 60 % a été considérée comme étant en concordance avec l'évaluation du dossier de Lynparza^MC (INESSS 2019). Cette modification a pour effet de diminuer l'impact budgétaire. En effet, il est attendu que les patientes ayant reçu un inhibiteur de la PARP en première intention ne seraient plus admissibles à en recevoir de nouveau en deuxième intention.
- Proportion de patientes dont le cancer est porteur d'une mutation des gènes *BRCA* en 2e intention de traitement avec réponse : Le fabricant présume que [redacted] % des patientes atteintes d'une tumeur *BRCA1* ou *BRCA2* répondront au traitement de deuxième intention, en se basant sur l'étude NOVA (MIRZA 2016). Selon les experts, il serait plus adéquat de considérer le même taux de réponse (60 %) que pour les patientes avec réponse en deuxième intention de traitement. Cette modification a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.
- Parts de marché du niraparib pour la population dont le cancer est non porteur d'une mutation des gènes *BRCA* : Selon les experts, considérant qu'il n'y a pas de traitement actuellement disponible pour cette population et considérant les bienfaits démontrés du niraparib, les parts de marché du fabricant seraient sous-estimées. Ainsi, l'INESSS retient des parts de marché de 70, 80 et 90 %, respectivement, pour les trois années suivant l'inscription du niraparib. Les parts de marché des traitements subséquents ont été également modifiées en assumant que toutes les patientes seraient sous surveillance active, car le niraparib en traitement d'entretien de 2e intention n'est pas inscrit sur la *Liste des médicaments*. Ces modifications ont pour effet de diminuer l'impact budgétaire.
- Parts de marché du niraparib pour la population dont le cancer est porteur d'une mutation des gènes *BRCA* : Le fabricant estime une prise de parts de marché du niraparib atteignant [redacted] % à la 3e année suivant son inscription. Selon les experts, ces parts seraient plus faibles (5, 10 et 12 %). Cela s'explique par le fait que, pour cette population, il y aurait une préférence, selon les experts consultés, pour l'olaparib en raison de son profil d'innocuité plus favorable. Les parts de marché des traitements subséquents ont été également modifiées en assumant qu'une plus grande proportion des patientes recevrait l'olaparib (95 % au lieu de [redacted] %) et aucune patiente ne serait traitée par le niraparib, car il n'est pas remboursé en traitement de 2e intention. Ces modifications ont pour effet de diminuer l'impact budgétaire.

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

**Impacts budgétaires de l'inscription de Zejula[MC] sur les listes de médicaments pour le traitement d'entretien d'une forme avancée (stade FIGO III ou IV) du cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire, après une chimiothérapie de première intention (INESSS)**

| | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **IMPACT BRUT (ENTRETIEN DE LA 1RE INTENTION DE TRAITEMENT)** | | | | |
| RAMQ[a] | 6 798 101 $ | 10 875 446 $ | 13 985 054 $ | 31 658 601$ |
| Nombre de personnes | 96 | 159 | 207 | 462 |
| **IMPACT NET (ENTRETIEN DE LA 1RE ET 2E INTENTIONS DE TRAITEMENT)[b]** | | | | |
| RAMQ | 6 688 728 $ | 9 138 249 $ | 13 049 602 $ | 28 876 579 $ |
| Analyses de sensibilité | Sur 3 ans, coûts les plus faibles[c] | | | 23 946 733 $ |
| | Sur 3 ans, coûts les plus élevés[d] | | | 36 222 254 $ |

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction de 25 % des parts de marché du niraparib (3,75, 7.5 et 9 % puis 52,5, 60 et 67,5 %, respectivement, pour les patientes dont le cancer est porteur d'une mutation *BRCA1 ou BRCA2* et celles dont le cancer n'en est pas porteur).
d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 25 % des parts de marché du niraparib (6,25, 12,5 et 15 % puis 87,5, 100 et 100 %, respectivement, pour les patientes dont le cancer est porteur d'une mutation *BRCA1 ou BRCA2* et celles dont le cancer n'en est pas porteur).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 28,9 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription du niraparib pour le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire en première intention. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle, 462 patientes seraient traitées au cours de ces années.

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'inscription du niraparib, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente, pour le système de santé québécois, un coût d'opportunité annuel moyen estimé à 9,6 M$ pour le traitement de 154 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

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

**Coût d'opportunité lié à l'inscription de Zejula[MC] – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 9 625 526 $**

| Comparaison | | |
|---|---|---|
| **Coûts en médicaments** | | |
| Traitement d'entretien de première intention du cancer de l'ovaire avancé, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire | 62 503 $ en coût additionnel moyen par patiente | 154 personnes |
| **Coûts en soins de santé** | | |
| Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile | 83 $/heure | 115 970 heures |
| Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée | 74 736 $/place | 129 places |
| Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs) | 75 000 $/lit | 128 lits |
| Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures) | 241 $/jour | 39 940 jours |

**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 Zejula[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien de première intention du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire.

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

**Motifs de la position unanime**

- Le niraparib diminue significativement le risque de progression ou de décès, comparativement au placebo, quel que soit le statut mutationnel des gènes *Breast Cancer* (*BRCA1* ou 2) ou du défaut de recombinaison homologue (HRD).
- Bien qu'il puisse provoquer des effets indésirables significatifs, principalement en début de traitement, une interruption temporaire ou une réduction de la dose permet d'en réduire la gravité et la fréquence.
- Le niraparib ne semble pas provoquer de détérioration de la qualité de vie des patientes.
- Chez les patientes dont le cancer est porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, l'efficacité du niraparib est jugée comparable à celle de l'olaparib. Toutefois, l'olaparib semble avoir un profil d'innocuité hématologique plus favorable.
- Le niraparib constitue une nouvelle option thérapeutique pour les patientes dont le cancer n'est pas porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* ou chez qui l'information à ce sujet n'est pas disponible. Il constitue une option de traitement supplémentaire pour les patientes présentant l'une de ces mutations. Par conséquent, il comblerait un besoin de santé.
- Dans la population dont le cancer est porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, l'efficacité du niraparib est jugée comparable à celle de l'olaparib. De plus, il semble avoir un profil d'innocuité défavorable. Son coût est plus élevé que celui de l'olaparib. Il convient

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

également de noter que l'olaparib n'avait pas été considéré par l'INESSS comme étant une stratégie efficiente (INESSS 2019).

- Dans la population dont le cancer n'est pas porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, comparativement à la surveillance active, le ratio coût-utilité différentiel du niraparib est estimé à 2 281 136 $/QALY gagné, ce qui en fait un traitement non efficient. Ce résultat s'explique par une absence de survie démontrée en faveur du niraparib.
- Le niraparib n'est pas efficient dans les deux populations (patientes dont le cancer est porteur d'une mutation *BRCA1* ou *BRCA2* et celles dont le cancer n'est pas porteur d'une mutation connue).
- Le remboursement du niraparib engendrerait sur le budget de la RAMQ des coûts de l'ordre de 28,9 M$ sur trois ans.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du niraparib pour le traitement d'entretien de première intention du cancer de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire, constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

**INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION**

- Chaque réduction de 1 % du prix du niraparib diminue son ratio coût-utilité incrémental de 24 147 $/QALY gagné. L'impact budgétaire net sur trois ans de cette réduction du prix est de 290 110 $.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur le prix de vente garanti de l'olaparib, sans tenir compte de l'entente d'inscription confidentielle.

**PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**


- **Banerjee S, Moore KN, Colombo N, et coll.** Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and BRCA mutation : 5-year follow-up from SOLO-1. ESMO Virtual Congress 2020. Abrégé 811M0.
- **Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, et coll.** Veliparib with first-line chemotherapy as maintenance therapy in ovarian cancer. N Engl J Med 2019;381:2403-15.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer**. Statistiques canadiennes sur le cancer: Rapport spécial de 2019 sur l'incidence du cancer selon le stade. Toronto, Société canadienne du cancer; 2019. https://www.cancer.ca/~/media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2019-FR.pdf?la=fr-CA
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009(2):228–47.
- **European medicines agency.** EMEA/H/C/004249/II/0019 Assessment report – Zejula. Amsterdam: 2020. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zejula-h-c-003943-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- **Faraoni I, Graziani G.** Role of BRCA mutations in cancer treatment with poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors. Cancers (Basel) 2018;10(12):487.
- **Foley OW, Rauh-Hain A, Del Carmen MG.** Recurrent epithelial ovarian cancer: an update on treatment. Oncology 2013;27(4):288-94.
- **Freyer G, Pothyri B, Han S et coll.** Safety and patient-reported outcomes in patients receiving niraparib in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. Présentation orale à International gynecologic cancer society. 10 au 13 septembre 2020.



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

- **Gong H, Nie D, Huang Y, et coll.** Poly-ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor regimens for ovarian cancer un phase III randomized controlled trials : a network meta-analysis. Int J Gynecol Cancer 2020;30:1576-82.
- **Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, et coll.** Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med 2019;381:2391-402.
- **Graybill W, Mirza MR, Gonzalez-Martin A.** Efficacy of individualized starting dose (ISD) and fixed starting dose (FSD) of niraparib per investigator assessment (IA) in newly diagnosed advanced ovarian caner (OC) patients. Présentation orale à International gynecologic cancer society 10 au 13 septembre 2020.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Lynparza[MC] – Cancer d'entretien du cancer de l'ovaire. QC: INESSS;2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2019/Lynparza_2019_10.pdf
- **Kuroki L, Guntupalli SR.** Treatment of epithelial ovarian cancer. BMJ 2020;371 :m3773.
- **Ledermann J., Harter P, Gourley C, et coll.** Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol, 2014. 15(8): p. 852-61.
- **Lheureux S, Braunstein M et Oza AM.** Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. CA Cancer J Clin 2019;69(4):280-304.
- **Mirza MR, Gonzalez-Martin A, Whitney G, et coll.** Evaluation of individualized starting dose of niraparib in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study. Affiche présentée à ASCO virtual meeting 29 au 31 mai 2020.
- **Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et coll.** Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. N Engl J Med 2016;375(22):2154-64.
- **Moschetta M, George A, Kaye SB, et coll.** BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer. Ann Oncol 2016;27(8):1449-55.
- **Moore K, Colombo N, Scambia G, et coll.** Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med 2018;379:2495-505.
- **Murai J, Huang SYN, Das BB, et coll.** Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors. Cancer research 2012;72(21):5588-99.
- **National Cancer Institute.** Surveillance, epidemiology, and end results program. Cancer stat facts: ovarian cancer. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html [consultée le 21 janvier 2021].
- **Pothuri B.** Patient-reported outcomes in patients receiving niraparib in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. Présentation orale à ESMO Virtual meeting 2020.
- **Poveda A, Floquet A, Ledermann J, et coll.** Final overall survival results from SOLO2/ENGOT-ov21: a phase III trial assessing maintenance olaparib in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. Abrégé 6002. Présenté à ASCO Virtual meeting 2020.
- **Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et coll.** Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. N Engl J Med 2019;381:2416-28.
- **Staropoli N, Ciliberto D, Del Giudice T, et coll.** The era of PARP inhibitors in ovarian cancer : « class action » or not? A systematic review and meta-analysis. Clin Rev Oncol Hematol 2018;131:83-9.
- **Stemmer A, Shafran I, Stemmer SM, et coll.** Comparison of Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors (PARPis) as maintenance therapy for platinum-sensitive ovarian cancer: systematic review and network meta-analysis. Cancers 2020;3026. 12p.
- **Sun K, Mikule K, Wang Z, et coll.** A comparative pharmacokinetic study of PARP inhibitors demonstrates favorable properties for niraparib efficacy in preclinical tumor models. Oncotarget 2018;9(98): DOI: 10.18632/oncotarget.26354
- **Tan DS et Kaye SB.** Chemotherapy for patients with BRCA1 and BRCA2-mutated ovarian cancer: same or different? Am Soc Clin Oncol Educ Book 2015;114-21.
- **Tew WP, Lacchetti C, Ellis A.** PARP inhibitors in the management of ovarian cancer: ASCO guideline. J Clin Oncol 2020;38:3468-93.

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

- **Tjokrowidjaja A, Lee CK, Friedlander M, et coll.** Concordance between CA-125 and RECIST progression in patients with germline BRCA-mutated platinum-sensitive relapsed ovarian cancer treated in the SOLO2 trial with olaparib as maintenance therapy after response to chemotherapy. Eur J Cancer 2020;139:59-67.
- **Wu XH, Zhu JQ, Yang RT, et coll.** Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. En prépublication : Ann Oncol 2021; DOI 10.1016/j.annonc.2020.12.018.

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

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

## ZEPOSIA[MC]

***Sclérose en plaques de forme rémittente***

### Avis transmis au ministre en mars 2021

**Marque de commerce :** Zeposia
**Dénomination commune :** Ozanimod
**Fabricant :** Celgene
**Forme :** Capsule
**Teneurs :** 0,92 mg et trousse de départ : 0,23 mg (4 caps.) et 0,46 mg (3 caps.)

### Refus d'inscription

#### RECOMMANDATION

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

# Évaluation

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'ozanimod est un agent modificateur de l'évolution de la maladie (AMM) qui exerce son effet en se liant à des sous-types spécifiques des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1P). Le mécanisme par lequel l'ozanimod produit ses effets thérapeutiques dans la SP n'est pas connu, mais il pourrait comprendre une réduction de la migration des lymphocytes dans le système nerveux central. Il est indiqué « pour le traitement des patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente afin de diminuer la fréquence des exacerbations cliniques ». Actuellement, plusieurs AMM figurent sur les listes des médicaments à titre de médicaments d'exception pour le traitement de première intention ou plus de la SP de forme rémittente : le fumarate de diméthyle (Tecfidera[MC]), le glatiramère (Glatect[MC]), l'interféron bêta-1a (Rebif[MC], Avonex[MC] PS et Avonex[MC] Pen), l'interféron bêta-1b (Betaseron[MC] et Extavia[MC]), l'ocrélizumab (Ocrevus[MC]) et le tériflunomide (Aubagio[MC]). L'alemtuzumab (Lemtrada[MC]), la cladribine (Mavenclad[MC]) et le fingolimod (Gilenya[MC] et versions génériques) sont inscrits sur les listes des médicaments, à certaines conditions, pour le traitement de deuxième intention ou plus de la SP de forme rémittente. Le natalizumab (Tysabri[MC]) et le fingolimod figurent également sur ces listes pour le traitement de la SP de forme rémittente à évolution rapide. Il s'agit de la première évaluation de Zeposia[MC] par l'INESSS, commencée avant l'octroi de l'avis de conformité, dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné avec Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).

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

**VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

**Besoin de santé**

Plusieurs médicaments aux mécanismes d'action, voies d'administration, régimes posologiques et profils d'innocuité différents sont actuellement inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement de la SP de forme rémittente. Le choix du médicament est déterminé en fonction de ces caractéristiques, du rapport entre les bénéfices escomptés et les risques, ainsi que des préférences des patients. Malgré la disponibilité de nombreux AMM, il existe un besoin de nouvelles options hautement efficaces dotées d'un mode d'administration et d'un profil d'innocuité favorables.

**Analyse des données**

Parmi les données analysées, les études SUNBEAM (Comi 2019) et RADIANCE-B (Cohen 2019), de même que l'étude de prolongation DAYBREAK (Selmaj 2020 [affiche]) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, une méta-analyse en réseau non publiée a été appréciée.

Les études SUNBEAM et RADIANCE-B sont deux essais similaires. Il s'agit d'études de phase III, multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu, contrôlées par un traitement actif et d'une durée d'au moins 12 mois (SUNBEAM) ou de 24 mois (RADIANCE-B). Elles ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ozanimod comparativement à celles d'un interféron bêta-1a (IFN-β1a) chez des patients atteints de SP de forme rémittente, de forme progressive secondaire active ou de forme progressive récurrente, diagnostiquée selon les critères de McDonald (2010). Pour y être admissibles, les sujets devaient avoir présenté au moins une poussée au cours de l'année précédente, ou au moins une poussée au cours des deux dernières années avec au moins une lésion rehaussée au gadolinium mise en évidence par un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) au cours de l'année précédente. De plus, leur score à l'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS) devait être inférieur ou égal à 5,0. Au total, 2 666 patients ont été répartis pour recevoir 30 µg d'IFN-β1a par voie intramusculaire une fois par semaine ou l'ozanimod, à la dose d'entretien de 0,46 mg ou de 0,92 mg, par voie orale une fois par jour, précédée d'une phase de titration pendant laquelle les patients ont reçu 0,23 mg aux jours 1 à 4 et 0,46 mg aux jours 5 à 7.

Le paramètre d'évaluation principal est le taux annualisé de poussées évalué après 12 mois (SUNBEAM) ou 24 mois (RADIANCE-B) de traitement. L'erreur de type 1 a été contrôlée selon une approche hiérarchique pour plusieurs paramètres secondaires. Une analyse regroupant les données des deux études était prévue pour l'évaluation des différentes mesures de l'incapacité. Les principaux résultats d'efficacité obtenus sur la population en intention de traiter sont présentés dans le tableau suivant. Seuls les résultats correspondant à la posologie d'entretien approuvée de 0,92 mg sont retenus.

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

**Principaux résultats d'efficacité des études SUNBEAM (Comi 2019) et RADIANCE-B (Cohen 2019)**

| | SUNBEAM[a] | | RADIANCE-B[b] | | SUNBEAM et RADIANCE-B | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Ozanimod 0,92 mg (n = 447)** | **IFN-β1a 30 µg (n = 448)** | **Ozanimod 0,92 mg (n = 433)** | **IFN-β1a 30 µg (n = 441)** | **Ozanimod 0,92 mg (n = 880)** | **IFN-β1a 30 µg (n = 889)** |
| Taux annualisé de poussées | 0,18 | 0,35 | 0,17 | 0,28 | s. o.[c] | |
| Rapport des taux (IC95 %)<br>Valeur p | 0,52 (0,41 à 0,66)<br>p < 0,0001 | | 0,62 (0,51 à 0,77)<br>p < 0,0001 | | | |
| Lésions nouvelles ou nouvellement grandissantes en $T_2$ détectées à l'IRM[d] | 1,47 | 2,84 | 1,84 | 3,18 | s. o.[c] | |
| Rapport des taux (IC95 %)<br>Valeur p | 0,52 (0,43 à 0,63)<br>p < 0,0001 | | 0,58 (0,47 à 0,71)<br>p < 0,0001 | | | |
| Lésions rehaussées par le gadolinium en $T_1$ détectées à l'IRM[d] | 0,16 | 0,43 | 0,18 | 0,37 | s. o.[c] | |
| Rapport des taux (IC95 %)<br>Valeur p | 0,37 (0,26 à 0,54)<br>p < 0,0001 | | 0,47 (0,31 à 0,73)<br>p = 0,0006 | | | |
| Progression de l'incapacité confirmée maintenue pendant 3 mois[e,f,g] | [redacted] % | [redacted] % | 12,5 % | 11,3 % | 7,6 % | 7,8 % |
| RRI (IC95 %)<br>Valeur p | [redacted] ([redacted] à [redacted])<br>p = [redacted] | | 1,05 (0,71 à 1,54)<br>p = 0,8224 | | 0,95 (0,68 à 1,33)<br>p = 0,7651 | |
| Progression de l'incapacité confirmée maintenue pendant 6 mois[e,f,g] | [redacted] % | [redacted] % | 9,7 % | 6,6 % | 5,8 % | 4,0 % |
| RRI (IC95 %)<br>Valeur p | [redacted] ([redacted] à [redacted])<br>p = [redacted] | | 1,44 (0,89 à 2,31)<br>p = 0,1353 | | 1,41 (0,92 à 2,17)<br>p = 0,1126 | |

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; IFN-β1a : Interféron bêta-1a; IRM : Imagerie par résonance magnétique; RRI : Rapport des risques instantanés; s. o. : Sans objet.

a Évaluation après 12 mois de traitement.
b Évaluation après 24 mois de traitement.
c L'analyse des résultats de ce paramètre sur la population groupée n'était pas prévue au protocole des études.
d Exprimées en nombre moyen de lésions par examen d'IRM.
e Exprimée en proportion de patients.
f L'incapacité est évaluée à l'aide de l'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS), dont le score varie de 0 à 10, un score élevé représentant un degré d'incapacité plus important et 10 signifiant le décès dû à la sclérose en plaques.
g La progression de l'incapacité était confirmée en cas d'augmentation d'au moins 1 point du score initial à l'EDSS, s'étant maintenue pendant au moins trois ou six mois, selon le cas.

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

- Ces études sont jugées de bonne qualité méthodologique. Elles incluent un nombre important de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et plusieurs mesures ont été mises en place afin de préserver l'insu.
- Le paramètre principal est jugé adéquat et plusieurs paramètres secondaires pertinents ont été choisis.
- Compte tenu de l'évolution importante des options thérapeutiques dans le domaine de la SP au cours des dernières années, l'IFN-β1a est considéré comme un comparateur peu intéressant. En

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

effet, il n'est plus une option privilégiée dans la pratique clinique au Québec, en raison de son efficacité jugée modeste, de son mode d'administration par injection intramusculaire et de l'incidence élevée du syndrome pseudogrippal associé à son utilisation. Les experts estiment que les traitements oraux de première intention comme le tériflunomide ou le fumarate de diméthyle auraient été des comparateurs plus représentatifs du contexte de soins actuel.

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées et bien équilibrées entre les groupes et entre les études. Ceux-ci sont d'un âge médian d'environ 35 ans, sont principalement originaires d'Europe de l'Est (90 %), sont presque exclusivement atteints de SP de forme rémittente (98 %), ont des symptômes de la maladie depuis environ 6 ans et présentent un score médian à l'EDSS d'environ 2,6. Près de 30 % des patients ont antérieurement reçu un AMM.
- De l'avis des experts, la population sélectionnée dans les études présente une faible activité de la maladie et comporte une proportion plus importante de patients naïfs aux AMM que celle observée dans la pratique clinique. La population étudiée est jugée globalement représentative de celle atteinte de SP de forme rémittente en phase précoce qui serait traitée au Québec.

Les résultats de ces études démontrent que l'ozanimod, par rapport à l'IFN-β1a, réduit significativement le risque de poussées ainsi que les marqueurs de l'inflammation à l'IRM, comme en témoigne la réduction relative du nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium en $T_1$ et du nombre de lésions actives pondérées en $T_2$. L'ampleur des bénéfices de l'ozanimod sur ces paramètres est jugée cliniquement modérée. Par ailleurs, la réduction du volume cérébral s'est avérée moins importante avec l'ozanimod qu'avec l'IFN-β1a

L'analyse combinée des études SUNBEAM et RADIANCE-B n'a pas relevé de différence significative entre les groupes quant à la progression confirmée de l'incapacité maintenue pendant trois et six mois. Des résultats similaires ont également été observés dans la cohorte de l'étude RADIANCE-B seule. De l'avis des experts, la courte période de suivi et la faible activité de la maladie dans la population étudiée ne permettent pas d'évaluer adéquatement l'incapacité indépendante des poussées. Ainsi, les données actuelles ne permettent pas de reconnaître de bénéfice à l'ozanimod sur le ralentissement de la progression de l'incapacité, paramètre jugé d'une grande importance clinique.

Au cours des deux études pivots, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la dose d'entretien d'ozanimod de 0,92 mg, par rapport à l'IFN-β1a, ont été la rhinopharyngite (11,1 % contre 9,5 %), les céphalées (9,3 % contre 9,0 %) et l'augmentation de l'alanine aminotransférase (5,3 % contre 3,2 %). Aucun cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) n'est survenu avec l'ozanimod. De plus, aucun cas de bloc auriculo-ventriculaire de deuxième ou troisième degré n'a été rapporté et l'incidence de bradycardie a été faible (< 1 %). Par ailleurs, quelques patients ont développé de l'œdème maculaire (< 1 %) et des néoplasies (< 1 %). De l'avis des experts, l'ozanimod présente globalement un profil d'innocuité acceptable. Bien que peu d'événements d'intérêt particulier aient été rapportés avec l'ozanimod lors des études, les risques d'infections, de lymphopénie, d'œdème maculaire, de troubles cardiovasculaires et de troubles hépatiques demeurent notamment présents en raison de son mécanisme d'action, ce qui requiert une surveillance active (monographie de produit de Zeposia[MC]).

L'efficacité et l'innocuité à long terme de l'ozanimod sont évaluées dans le cadre de l'étude de prolongation DAYBREAK, laquelle inclut notamment des patients ayant terminé les études SUNBEAM et RADIANCE-B et où tous les patients reçoivent l'ozanimod à la dose d'entretien de 0,92 mg. Les résultats

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

d'une analyse intermédiaire, effectuée après un suivi médian de 49,5 mois, n'ont révélé aucun nouveau signal d'innocuité et suggèrent que l'efficacité de l'ozanimod sur les poussées et les marqueurs de l'inflammation à l'IRM se maintient dans le temps. Les résultats indiquent également qu'au moment de l'analyse, 10,8 et 8,6 % des patients ont présenté une progression confirmée de l'incapacité maintenue pendant trois et six mois, respectivement. L'interprétation des mesures de l'incapacité est cependant limitée par l'absence de données comparatives.

Comparaisons indirectes

La méta-analyse en réseau non publiée soumise par le fabricant a pour but de comparer l'efficacité de l'ozanimod à celle d'autres AMM chez les patients atteints de SP de forme rémittente. Elle inclut une quarantaine d'études portant notamment sur tous les médicaments actuellement inscrits sur les listes des médicaments pour cette forme de la maladie. Les principaux paramètres évalués sont le taux annualisé de poussées ainsi que la progression confirmée de l'incapacité maintenue pendant trois et six mois.

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

- La revue systématique est détaillée et se révèle de bonne qualité.
- L'approche bayésienne utilisée est jugée adéquate.
- Cette méta-analyse repose sur l'hypothèse selon laquelle les essais inclus dans le modèle sont suffisamment similaires pour que l'estimation de l'effet ne soit pas biaisée par des différences sous-jacentes dans les populations. Toutefois, l'analyse des caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse a permis de relever plusieurs sources d'hétérogénéité clinique et méthodologique susceptibles d'influencer les résultats, notamment les définitions des paramètres d'évaluation, les critères diagnostiques de la maladie, les durées de traitement, certaines caractéristiques de base des participants et les types de devis.
- Aucune analyse de méta-régression n'a été effectuée pour quantifier l'influence des sources d'hétérogénéité.
- Des analyses statistiques de la cohérence des résultats dans les différentes études ont été réalisées. Toutefois, l'interprétation des résultats qui en découlent est limitée, notamment en raison de leur faible puissance de détection. De plus, notons que la présence d'une hétérogénéité clinique significative pourrait biaiser les conclusions de ces analyses.

Compte tenu des limites significatives exposées ci-dessus, les résultats de cette méta-analyse en réseau ne peuvent être retenus.

**Perspective du patient**

Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent d'une lettre reçue de la division québécoise de la Société canadienne de la sclérose en plaques.

Les symptômes les plus fréquents de la SP incluent la fatigue, la douleur, les troubles de l'équilibre, les troubles de la vision, la spasticité, les troubles cognitifs, les troubles de la locomotion, les troubles sexuels et les troubles de la coordination. Ceux-ci peuvent être transitoires, évolutifs ou même permanents et occasionner, dans certains cas, de l'invalidité temporaire ou permanente. Les symptômes limitent souvent les personnes dans leurs activités quotidiennes, ce qui affecte négativement leur état psychologique et leur qualité de vie. Les traitements actuellement disponibles ne sont pas inadéquats, mais aucun d'entre eux ne guérit la maladie et il est impossible de prédire lequel aura un impact favorable sur le patient. Les

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

personnes atteintes de SP dépendent de ces traitements pour se maintenir à l'emploi (ou aux études), demeurer actives au sein de leur famille, de leur réseau social et de leur communauté, et, surtout, pour améliorer leur qualité de vie. Elles ont besoin d'une médication de haute efficacité, afin de réduire les risques de séquelles à long terme que peuvent provoquer les poussées et la progression de la maladie. L'ajout de nouvelles thérapies améliore la chance des patients d'avoir accès à un traitement qui pourrait être efficace en cas d'échec ou d'intolérance à l'un des autres traitements.

**Perspective du clinicien**

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

Les cliniciens mentionnent que l'instauration d'un traitement chez les personnes atteintes de la SP de forme rémittente a principalement pour objectif de réduire la fréquence des poussées et de ralentir la progression de l'incapacité. Ils estiment que l'ozanimod est un AMM modérément efficace pour réduire la fréquence des poussées et les marqueurs de l'inflammation à l'IRM chez les patients présentant une faible activité de la maladie. Sur la base de comparaisons naïves, l'efficacité de l'ozanimod à réduire la fréquence des exacerbations cliniques est jugée comparable à celle des AMM oraux de première intention, soit le fumarate de diméthyle et le tériflunomide, et inférieure à celle des anticorps monoclonaux et des AMM généralement recommandés en deuxième intention, comme le fingolimod. Les cliniciens soulignent toutefois que l'ozanimod n'a pas démontré d'effet sur la progression de l'incapacité et qu'il n'existe aucune corrélation fiable entre cette dernière et la fréquence des exacerbations cliniques. Cela constitue une limite importante. En effet, le degré d'incapacité des personnes atteintes de SP influence considérablement leurs activités quotidiennes et leur qualité de vie, d'où l'importance de ralentir sa progression.

Le profil d'innocuité de l'ozanimod est jugé acceptable par les cliniciens et comparable à celui du fingolimod, à l'exception du risque de bradycardie initial qui semble réduit avec la titration de la dose d'ozanimod. Par ailleurs, l'ozanimod semble globalement mieux toléré que le fumarate de diméthyle et le tériflunomide, en présentant notamment moins d'effets gastro-intestinaux et d'alopécie.

De l'avis des cliniciens, bien que l'ozanimod présente un profil d'innocuité plus favorable que les AMM oraux de première intention, ses bénéfices limités aux exacerbations cliniques défavorisent son utilisation, particulièrement dans le contexte où plusieurs AMM actuellement disponibles ont démontré des bénéfices sur la fréquence des poussées et la progression de l'incapacité.

**Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'ozanimod n'est pas reconnue pour le traitement de la sclérose en plaques de forme rémittente.

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

**Motifs de la position unanime**

- L'ozanimod a démontré une efficacité modérée par rapport à l'interféron bêta-1a pour réduire la fréquence des poussées et les marqueurs de l'activité inflammatoire détectés à l'imagerie par résonance magnétique.
- L'interféron bêta-1a ne représente plus une option de traitement préconisée dans la pratique clinique actuelle, notamment en raison de son efficacité jugée modeste, ce qui limite la portée des résultats obtenus.
- Les données ne permettent pas de reconnaître de bénéfice à l'ozanimod sur la progression de l'incapacité, alors qu'il s'agit d'un objectif de traitement cliniquement important.
- L'ozanimod présente un profil d'innocuité acceptable.
- Compte tenu des nombreuses options thérapeutiques actuellement inscrites sur les listes des médicaments pour le traitement de la SP de forme rémittente, la documentation examinée ne permet pas de conclure que l'ozanimod comblerait un besoin de santé.

**PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**


- **Celgene Inc.** Monographie de produit de Zeposia[MC]. Mississauga, Ontario; octobre 2020.
- **Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, et coll.** Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. Lancet Neurol 2019;18:1021-33.
- **Comi G, Kappos L, Selmaj KW, et coll.** Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. Lancet Neurol 2019;18:1009-20.
- **Selmaj K, Steinman L, Comi G, et coll.** Long-term safety and efficacy of ozanimod in relapsing multiple sclerosis in DAYBREAK: an open-label extension study of ozanimod phase 1–3 trials. MS Virtual 2020 Joint ECTRIMS-ACTRIMS meeting. Affiche P0217.
- **Steinman L, Comi G, Bar-Or A, et coll.** Long-term safety and efficacy of ozanimod in relapsing multiple sclerosis: Results from the DAYBREAK open-label extension study. 35th ECTRIMS Congress Stockholm, Sweden. Affiche P1031.


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


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

Avis transmis au ministre le 1er mars 2021
Annexe I

| Fabricant | Marque de commerce | Dénomination commune | Forme | Teneur | Recommandation | Listes/conditions/précisions |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CELGENE | Zeposia | ozanimod | Caps. | 0,23 mg (4 caps.) et 0,46 mg (3 caps.) | Refus d'inscription | Listes des médicaments<br>Valeur thérapeutique |
| CELGENE | Zeposia | ozanimod | Caps. | 0,92 mg | Refus d'inscription | Listes des médicaments<br>Valeur thérapeutique |
| GSK | Zejula | niraparib (tosylate de) | Caps. | 100 mg | Inscription - Avec conditions | Listes des médicaments<br>Médicament d'exception<br>Atténuation du fardeau économique |
| KYE | Corzyna | ranolazine | Co. L.A. | 1 000 mg | Inscription - Avec conditions | Listes des médicaments<br>Médicament d'exception<br>Atténuation du fardeau économique |
| KYE | Corzyna | ranolazine | Co. L.A. | 500 mg | Inscription - Avec conditions | Listes des médicaments<br>Médicament d'exception<br>Atténuation du fardeau économique |
| STERIMAX | Tomvi | étomidate | Sol. Perf. I.V. | 2 mg/ml (10 ml) | Inscription - Avec conditions | Liste des médicaments - Établissements<br>Atténuation du fardeau économique |
| TEVA INNOV | Ajovy | frémanezumab | Sol. Inj.S.C. (ser) | 150 mg/ml (1,5 ml) | Refus d'inscription | Listes des médicaments |

*Institut national*
*d'excellence en santé*
*et en services sociaux*
Québec