

TEMODAL^{MC}

Oncologie

Avis transmis au ministre en janvier 2022

Marques de commerce : Temodal et versions génériques

Dénomination commune : Témzolomide

Fabricants : Merck et autres

Forme : Capsule

Teneurs : 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg et 250 mg

Transfert à la section régulière

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 transférer Temodal^{MC} et ses versions génériques à la section régulière des listes des médicaments.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le témozolomide est un antinéoplasique faisant partie de la classe des agents alkylants de type triazène. Il est administré par voie orale. Le témozolomide est un pro-médicament qui se transforme rapidement en 5-(3-méthyltriazène-1-yl)imidazole-4-carboxamide (MTIC), son métabolite actif. Il agit en induisant l'apoptose des cellules en donnant un groupe méthyle à certaines purines, ce qui endommage l'acide désoxyribonucléique (ADN). Le témozolomide se distribue largement dans les tissus et atteint le liquide céphalo-rachidien en une concentration d'environ 35 à 39 % de la concentration plasmatique.

Le témozolomide (Temodal^{MC}) est disponible au Canada depuis 1999. Depuis, trois génériques ont été commercialisés au Canada (ACT Temozolomide^{MC}, Taro Temozolomide^{MC} et ACH Temozolomide^{MC}), dont deux sont remboursés au Québec. Le témozolomide est homologué par Santé Canada « comme traitement concomitant à la radiothérapie chez les adultes atteints d'un glioblastome multiforme (GBM) nouvellement diagnostiqué, puis comme traitement d'entretien » ainsi que « pour traiter des adultes atteints d'un glioblastome multiforme ou d'un astrocytome anaplasique (AA) et chez lesquels on a documenté, après l'administration d'un traitement type, une première récurrence de la tumeur ou l'évolution de la maladie ».

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

BREF HISTORIQUE

Juillet 2000	Inscription sur les listes – Médicaments d'exception (astrocytome anaplasique et glioblastome multiforme en récurrence ou évolution de la maladie)
Octobre 2005	Ajout d'une nouvelle indication (glioblastome multiforme en traitement de première intention)
Mars 2013	Médicament d'exception – Ajout sur les listes des médicaments (Co-Temozolomide ^{MC} par Cobalt Pharmaceuticals → n'est plus commercialisé)
Octobre 2015	Médicament d'exception – Avis d'inscription sur les listes des médicaments (ACT-Temozolomide ^{MC} par Actavis Pharma)
Novembre 2015	Médicament d'exception – Avis d'inscription sur les listes des médicaments (Taro-Temozolomide ^{MC} par Taro Pharmaceuticals)
Juin 2019	Modification d'une indication reconnue (astrocytome anaplasique en traitement de première intention)

Les indications en vigueur reconnues pour le paiement sont les suivantes :

- ◆ pour le traitement des personnes atteintes d'un astrocytome anaplasique ou d'un glioblastome multiforme et présentant, après l'administration d'un traitement de première intention, une récurrence ou l'évolution de la maladie.
- ◆ en association avec la radiothérapie, pour le traitement de première intention des personnes atteintes d'un glioblastome multiforme ou d'un astrocytome anaplasique.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de l'évaluation

L'INESSS évalue actuellement l'ajout de deux nouvelles analyses biomédicales au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*. Celles-ci permettent notamment la détection de caractéristiques moléculaires qui impliquent une reclassification de certains astrocytomes de grade II. Alors que ces derniers sont habituellement traités par de la radiothérapie et de la chimiothérapie à base de procarbazine, de lomustine et de vincristine, le témozolomide deviendrait l'agent de choix après cette reclassification. L'INESSS saisit cette opportunité pour réévaluer les modalités de remboursement du témozolomide. La possibilité d'un transfert à la section régulière des listes des médicaments est notamment envisagée.

Afin de préciser l'utilisation du témozolomide en pratique clinique pour diverses indications thérapeutiques et d'anticiper les conséquences possibles d'un transfert à la section régulière des listes des médicaments, l'INESSS a recensé notamment la documentation scientifique qui appuie son usage.

Tumeurs primaires du système nerveux central

La valeur thérapeutique du témozolomide a déjà été reconnue pour le traitement des astrocytomes anaplasiques et des glioblastomes multiformes. Les études recensées ainsi que les lignes directrices du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) appuient aujourd'hui l'utilisation du témozolomide pour d'autres types de tumeurs primaires du système nerveux central (SNC), soient les gliomes de bas grade, les oligodendrogliomes anaplasiques, les épendymomes et les médulloblastomes (NCCN 2021a). Pour ces derniers, le témozolomide n'est toutefois pas un premier choix de traitement.

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

Autres tumeurs

La documentation scientifique répertoriée sur le témozolomide, autre que pour le traitement de tumeurs primaires du SNC, porte exclusivement sur une utilisation en oncologie. En effet, selon différentes lignes directrices, dont celles du NCCN, le témozolomide est recommandé principalement pour le traitement de tumeurs localisées dans le SNC, tels les mélanomes avec métastases cérébrales, les sarcomes d'Ewing, les neuroblastomes, les cancers du poumon avec atteinte du SNC, les tumeurs neuroendocriniennes et les lymphomes du SNC (NCCN 2021b-f). Pour la majorité de ces cas, le témozolomide représente une option de dernier recours et fait partie d'un arsenal thérapeutique qui comprend beaucoup d'autres options. Il est à noter qu'aucune étude en cours répertoriée sur le témozolomide ne porte sur des cancers autres que ceux déjà appuyés par la documentation scientifique analysée.

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 le témozolomide est principalement utilisé pour le traitement des glioblastomes multiformes et des astrocytomes anaplasiques. Ils ajoutent que ce médicament est aussi une thérapie palliative administrée lorsque la plupart des options thérapeutiques sont épuisées, pour le traitement d'autres cancers tels que les tumeurs neuroendocriniennes, les mélanomes métastatiques et, dans une plus faible proportion, les lymphomes du SNC et les sarcomes d'Ewing. Ils confirment que l'usage du témozolomide est très ciblé et circonscrit aux tumeurs primaires du SNC et aux métastases cérébrales. Les cliniciens notent que dans la plupart des cas, l'administration du témozolomide est d'une durée restreinte, habituellement de 6 à 12 cycles. En raison de son profil de toxicité et de son usage très niché, ils soulignent qu'il est en très grande majorité prescrit par des oncologues. Advenant un transfert à la section régulière des listes, les cliniciens ne s'attendent pas à une augmentation de l'utilisation du témozolomide au-delà de ce qui se fait déjà actuellement; selon eux, le risque de mauvais usage n'est pas attendu.

JUSTESSE DU PRIX

Les prix de vente garantis et payés par les établissements de santé du témozolomide se trouvent dans le tableau suivant.

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

Coûts d'acquisition du témozolomide

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement ^c
Témozolomide, Caps. Temodal ^{MC} et versions génériques	<u>Concomitant à la radiothérapie</u> 75 mg/m ² /jour pendant toute la durée de la radiothérapie	RAMQ ^e 0,78 \$/mg Établissements ■ \$/mg	<u>Concomitant à la radiothérapie</u> (42 à 49 jours) 4 324 à 5 045 \$
	<u>Consolidation ou adjuvant</u> 150 mg (cycle 1) et 200 mg/m ² /jour (cycles suivants) pendant 5 jours consécutifs au début d'un cycle de 28 jours		<u>Consolidation ou adjuvant</u> (6 à 12 cycles) 7 449 à 15 686 \$
	<u>Autres posologies^d</u>		<u>Autres posologies</u> 105 à 17 849 \$ ou au plus 1 373 \$ par cycle, jusqu'à la progression de la maladie

Caps. : Capsule.

a Selon la posologie retenue par l'usage clinique courant.

b Ce prix par milligramme est obtenu à partir des prix de vente garantis de la *Liste des médicaments* du 27 septembre 2021 ou de ceux des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales pour les établissements de santé de la région de Montréal (octobre 2021).

c Pour le calcul du coût d'un traitement, une surface corporelle moyenne de 1,85 m² est retenue. Une standardisation des doses (*dose banding*) est présumée. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Celles-ci s'appliquent au traitement de certains cancers avec atteinte au niveau du système nerveux central, notamment : mélanome, tumeurs neuroendocrines, sarcome d'Ewing, sarcome des tissus mous, tumeur fibreuse solitaire, hémangiopéricytome, neuroblastome, lymphome du système nerveux central et cancer du poumon non à petites cellules.

e La méthode du prix le plus bas (PPB) de la RAMQ s'applique.

La notion de comparateur pertinent est aujourd'hui compromise par l'incorporation du témozolomide, au fil des années, dans l'arsenal thérapeutique. Selon les experts consultés, il ne semble pas que des agents alkylants, administrés par voie intraveineuse (dacarbazine et vincristine) ou orale (lomustine), seuls ou en association avec un autre agent selon l'indication, constituent aujourd'hui de bons comparateurs.

Témodal^{MC} a été évalué par le Conseil du médicament en 2005. Son prix de vente garanti (PVG) par milligramme était à l'époque de 1,42 \$. Depuis, comme mentionné précédemment, deux versions génériques ont été inscrites sur les listes des médicaments. Avec l'application de la méthode du prix le plus bas de la RAMQ, son PVG par milligramme est maintenant environ 50 % moins élevé. Notons que ces versions génériques font aussi l'objet de l'entente sur les génériques (RAMQ 2020). Du côté des établissements de santé, le prix du dernier contrat d'achat (2021-2022) du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé de la région de Montréal correspond à ■ % (■ \$/mg) du PVG des génériques actuellement remboursés par le régime général d'assurance 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).

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Lors de la dernière évaluation du Témodal^{MC}, le rapport entre son coût et son efficacité avait été jugé acceptable pour l'indication demandée, et ce, malgré son coût élevé ([INESSS 2005](#)). Aujourd'hui, bien que l'efficacité du témozolomide ne puisse être mesurée pour l'ensemble de ses usages potentiels, aucun signal n'indique que, par son transfert à la section régulière des listes de médicaments, il serait globalement non efficace. L'usage ciblé du témozolomide, notamment pour le traitement de tumeurs primaires au SNC et de métastases cérébrales, bien souvent restreint dans le temps (6 à 12 cycles), et la présence de plusieurs versions génériques à prix moindre, soutiennent cette présomption. Il n'est pas attendu que le retrait des mesures administratives en place restreignant son usage modifie son efficacité actuelle.

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

Au regard de l'impact budgétaire, il n'est pas attendu que le transfert à la section régulière des listes du témozolomide ait une incidence importante sur le budget de la RAMQ ou des établissements de santé. Le nombre de patients traités annuellement paraît stable au fil des années, gravitant aux alentours de 360, tout comme son coût, soit d'environ 2,4 M\$. Ce constat s'applique aussi bien aux demandes de remboursement pour les indications de paiement reconnues qu'aux autres usages, notamment remboursés par la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Pour les établissements de santé, l'usage actuel est plus restreint, ce qui a une incidence annuelle relativement constante d'environ 350 000 \$.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

- La valeur thérapeutique du témozolomide a déjà été reconnue pour le traitement des astrocytomes anaplasiques et des glioblastomes multiformes. L'utilisation du témozolomide en pratique clinique est principalement pour ces deux types de tumeurs.
- La documentation scientifique sur le témozolomide appuie l'utilisation de cette molécule pour le traitement d'autres tumeurs primaires du SNC et des métastases cérébrales. Son usage clinique actuel pour ces cancers est toutefois réservé en dernier recours, et ce, pour une durée restreinte.
- En raison de son usage très ciblé et du fait que de nouvelles utilisations cliniques ne sont pas attendues, l'INESSS est d'avis que le risque de mésusage du témozolomide est faible advenant son transfert à la section régulière des listes.
- Considérant son faible coût remboursé par la RAMQ ou assumé par les établissements de santé, aucun signal n'indique que ce traitement pourrait être globalement inefficace. Un transfert à la section régulière des listes ne devrait pas modifier son efficacité actuelle.
- Son usage clinique très restreint et l'absence d'attente d'un nouvel usage limitent l'incidence budgétaire que son transfert à la section régulière des listes pourrait engendrer.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN clinical practice guidelines in oncology : Central Nervous System Cancers v.2.2021. Septembre 2021a.
- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN clinical practice guidelines in oncology : Melanoma: Cutaneous v.2.2021. Février 2021b.
- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN clinical practice guidelines in oncology : Bone Cancer v.2.2022. Octobre 2021c.

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

- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN clinical practice guidelines in oncology : Neuroendocrine and Adrenal Tumors v.3.2021. Août 2021d.
- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN clinical practice guidelines in oncology : Soft Tissue Sarcoma v.2.2021. Avril 2021e.
- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN clinical practice guidelines in oncology : Small Cell Lung Cancer v.1.2022. Août 2021f.

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

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