AVIS AU MINISTRE

DE

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

AVIS TRANSMIS AU MINISTRE EN OCTOBRE 2018

Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
9 octobre 2018

Québec

Avis transmis au ministre le 9 octobre 2018

TABLE DES MATIÈRES

ACTIKERALL[MC] – Kératose actinique 4

ASSOCIATIONS INHIBITEUR DE LA DPP-4 ET METFORMINE – Diabète de type 2 10

CABOMETYX[MC] – Cancer du rein 13

OPDIVO[MC] ET YERVOY[MC] – Adénocarcinome rénal avancé ou métastatique 28

PERJETA[MC] ET HERCEPTIN[MC] EMBALLAGE COMBINÉ – Cancer du sein précoce 43

SEGLUROMET[MC] – Diabète de type 2 50

STEGLATRO[MC] – Diabète de type 2 57

SYNJARDY[MC] ET XIGDUO[MC] – Diabète de type 2 69

Invokamet[MC] 71

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 du médicament, 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 9 octobre 2018

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'INESSS

Président

M. Roger Paquet, consultant

Membres

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

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

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

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

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

M^me 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

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

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

M^me Helen-Maria Vasiliadis, professeur titulaire faculté de médecine et de science de la santé Université de Sherbrooke

Président

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

Vice-président

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

Membres

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

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

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

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

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

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

M. Bernard Keating, professeur associé, Faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval

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

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

M. Daniel Reinharz, professeur, Département de médecine sociale et préventive – Université Laval

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

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

Membres citoyens

M^me^ Rosanna Baraldi

M^me^ Marie-France Boudreault

Spécialité des autres experts consultés : dermatologie, endocrinologie, hématologie et oncologie médicale.

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.

ACTIKERALL[MC] – Kératose actinique
Avis transmis au ministre en octobre 2018

Marque de commerce : Actikerall
Dénomination commune : fluorouracil/salicylique (acide)
Fabricant : Cipher
Forme : Solution topique
Teneur : 0,5 % - 10 %

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Actikerall[MC] sur les listes des médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des lésions de kératose actinique (KA).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La solution topique Actikerall[MC] contient un agent antinéoplasique et un kératolytique, soit le fluorouracil (5-FU) et l'acide salicylique. Cette association médicamenteuse est indiquée « pour le traitement topique des lésions de kératose actinique légèrement palpables et/ou d'épaisseur modérée (grade I/II) sur le visage, le front et les parties chauves du cuir chevelu chez des adultes immunocompétents ». Il s'agit de la seconde évaluation d'Actikerall[MC] par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Mars 2017 Avis de refus – Valeur thérapeutique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Les lésions de KA sont typiquement de petites plaques squameuses, rosâtres, rouges ou brunes, issues de la prolifération de kératinocytes atypiques en réponse à une exposition chronique aux rayons ultraviolets. Elles se développent principalement chez les personnes âgées de plus de 50 ans à peau claire (Schmitt 2012) sur des surfaces exposées au soleil, telles que les bras, la tête et le cou. Leur évolution ne peut être prédite; elles peuvent se résorber spontanément, persister ou progresser vers un carcinome épidermoïde invasif (Poulin 2015) dans des proportions variant de 5 % à 20 % selon un suivi de 10 à 25 ans (Dréno 2014). Ainsi, les lésions de KA sont traitées et surveillées afin de prévenir le développement d'un carcinome épidermoïde. La KA représente un motif fréquent de consultation en dermatologie au Québec.

Pour éliminer les lésions isolées de KA, un traitement ciblé peut être envisagé, principalement par cryochirurgie. Lorsque les lésions sont nombreuses dans une région, le traitement du champ de cancérisation avec un produit pharmacologique topique est privilégié afin de maximiser le résultat et éviter que de nouvelles lésions surviennent à répétition dans une même zone. La crème de 5-FU à la

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

teneur de 5 % (Efudex[MC]) est le seul traitement topique présentement inscrit sur les listes des médicaments.

Analyse des données

Lors de l'évaluation précédente, basée sur les publications de Stockfleth (2011 et 2012), l'INESSS n'a pas reconnu la valeur thérapeutique d'Actikerall[MC] pour le traitement des lésions de KA, principalement pour les motifs suivants :

- Aucune conclusion ne pouvait être tirée sur l'efficacité d'Actikerall[MC] quant à la prévention à long terme de la récurrence des lésions préexistantes.
- L'utilisation d'Actikerall[MC] entraîne fréquemment des réactions locales, comme de l'inflammation et de l'irritation, jugées substantielles.
- Les critères d'inclusion de l'étude évaluée, sur lesquels sont appuyées les recommandations d'administration du produit (monographie d'Actikerall[MC]), ne permettaient pas d'apprécier les bénéfices d'Actikerall[MC] comme thérapie de champ. Le nombre de lésions et la surface traitée s'apparentent peu au profil des patients dont l'état requiert une thérapie de champ.
- Les études présentées ne permettaient pas de comparer l'efficacité et l'innocuité d'Actikerall[MC] à celles d'un comparateur actif remboursé au Québec.
- La preuve soumise avait été considérée comme insuffisante pour déterminer si Actikerall[MC] comblerait un besoin de santé.

Dans les présents travaux, l'INESSS a réexaminé les publications de Stockfleth (2011 et 2012) et a considéré des données cliniques supplémentaires (sous-analyse non publiée de l'essai de Simon 2015, Stockfleth 2017).

Traitement ciblé des lésions isolées

Efficacité comparative à un véhicule

L'essai de Stockfleth (2011) a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité d'Actikerall[MC] à celles de son véhicule et du gel de diclofénac sodique chez 470 adultes présentant de 4 à 10 lésions de KA légèrement palpables (grade I) et/ou d'épaisseur modérée (grade II), localisées sur le visage, le front ou une partie chauve du cuir chevelu. Les produits étaient appliqués sur les lésions ciblées de KA sur une région ne dépassant pas 25 cm^2, et ce, jusqu'à leur disparition complète confirmée par un examen clinique ou pendant un maximum de 12 semaines. Le paramètre principal d'évaluation est la proportion de patients ayant obtenu une guérison histologique d'une lésion de KA prédéfinie 8 semaines après la fin de leur traitement.

L'interprétation des résultats découlant de cette étude demeure inchangée par rapport à l'évaluation précédente. La preuve soumise démontre qu'Actikerall[MC] est plus efficace à court terme que son véhicule pour la guérison des lésions d'un point de vue histologique et pour l'élimination complète des lésions visibles évaluées cliniquement. Rappelons que les résultats se rapportant au gel de diclofénac sodique ne sont pas retenus, car ce dernier n'est pas disponible au Canada.

Données à long terme

L'essai de Stockfleth (2012) a pour but d'évaluer les bénéfices à long terme d'Actikerall[MC] quant au maintien de la disparition des lésions chez les patients ayant participé à l'étude de Stockfleth (2011). Les résultats de cette étude indiquent que 12 mois suivant l'arrêt des traitements, la majorité des lésions

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

jugées éliminées à 8 semaines ne sont pas réapparues, et ce, qu'elles aient été traitées avec Actikerall[MC] ou son véhicule (85,8 % et 79,8 %, respectivement). Toutefois, il convient de rappeler qu'Actikerall[MC] était plus efficace que son véhicule pour réduire le nombre de lésions 8 semaines après la fin des traitements (74,5 % contre 35,5 %). De l'avis des experts, la différence entre les deux traitements quant au maintien de la disparition des lésions à long terme n'est pas cliniquement significative, mais le fait qu'aucun signal de réapparition des lésions ne soit observé est jugé réconfortant.

Efficacité comparative à la cryochirurgie

Une comparaison de l'efficacité et de l'innocuité d'Actikerall[MC] avec celles de la cryochirurgie est rapportée dans la publication de Simon. Il s'agit d'un essai exploratoire de phase II, multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu, mené sur 66 patients présentant de 4 à 10 lésions de KA d'épaisseur modérée (grade II) et/ou très épaisses (grade III) localisées sur le visage, le front ou une partie chauve du cuir chevelu. Les patients ont appliqué Actikerall[MC] une fois par jour pendant six semaines sur les lésions ciblées sur une région ne dépassant pas 25 cm^2 ou ont reçu un traitement de cryochirurgie au jour 1, avec un traitement supplémentaire trois semaines plus tard au besoin. Le paramètre principal d'évaluation est la proportion de patients ayant obtenu une guérison histologique d'une lésion de KA prédéfinie 8 semaines après la fin de leur traitement avec Actikerall[MC], ou 14 semaines après le premier traitement de cryochirurgie, ou 11 semaines après le second traitement, le cas échéant. Puisque seul le traitement des lésions légèrement palpables et/ou d'épaisseur modérée (grade I/II) est approuvé par Santé Canada, une sous-analyse non publiée de l'essai de Simon, laquelle exclut les lésions de grade III, a été évaluée. Ainsi, [redacted] patients présentant au moins une lésion de grade II, avec ou sans lésions de grade III, y sont considérés.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude, et qui s'appliquent également à la sous-analyse, sont les suivants :

- Cette étude est jugée de faible qualité méthodologique.
- Elle inclut un nombre très restreint de patients. De ce fait, la puissance statistique est insuffisante pour évaluer l'efficacité différentielle entre les groupes.
- Le protocole de cryochirurgie n'est pas standardisé. De plus, en pratique clinique au Québec, il est rare qu'un deuxième traitement de cryochirurgie soit effectué dans un délai aussi rapproché du premier.
- La durée de traitement permise dans l'étude avec Actikerall[MC] est plus courte que celle recommandée dans la monographie du produit (12 semaines).
- Les biopsies destinées à la mesure du paramètre principal d'évaluation sont effectuées à différents moments suivant la fin des traitements.
- L'innocuité est difficilement appréciable puisqu'elle est évaluée tardivement (au jour 42), particulièrement pour la cryochirurgie. De plus, seuls les effets indésirables sévères et incapacitants devaient être rapportés, ce qui sous-estime les résultats sur l'innocuité.

Les résultats de la sous-analyse suggèrent qu'une plus grande proportion de patients traitée avec Actikerall[MC] ont obtenu la guérison histologique d'une lésion de KA prédéfinie de grade II à la semaine 14, comparativement à ceux ayant reçu la cryochirurgie (57,1 % contre 47,6 %). De plus, la proportion de patients dont au moins une lésion de grade II est réapparue entre le début du traitement et le suivi à six mois semble être plus faible chez les patients traités avec Actikerall[MC] que chez ceux ayant reçu la cryochirurgie (33,3 % contre 71 %). Toutefois, compte tenu des limites énoncées ci-dessus, ces résultats

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

sont empreints d'une grande incertitude. L'INESSS estime que les faiblesses méthodologiques de cette étude, lesquelles s'appliquent également à la sous-analyse, sont trop importantes pour apprécier l'efficacité et l'innocuité d'Actikerall[MC] comparativement à celles de la cryochirurgie.

Innocuité

L'utilisation d'Actikerall[MC] entraîne fréquemment des réactions locales au site d'application, notamment de l'inflammation et de l'irritation, jugées substantielles. Selon l'expérience clinique, les réactions inflammatoires et cutanées observées avec Actikerall[MC] seraient moins sévères que celles causées par la crème de 5-FU à la teneur de 5 %, en application sur les lésions isolées, sur une surface de dimension comparable. Toutefois, des données cliniques comparatives sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Traitement d'un champ de cancérisation

La comparaison de l'efficacité et de l'innocuité d'Actikerall[MC] avec celles de son véhicule, lorsqu'appliqué sur un champ de cancérisation de 25 cm^2, est rapportée dans la publication de Stockfleth (2017). Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu mené chez 166 patients présentant de 4 à 10 lésions de KA légèrement palpables et/ou d'épaisseur modérée (grade I/II), localisées sur le visage, le front ou une partie chauve du cuir chevelu. Les traitements ont été appliqués par les patients une fois par jour pendant 12 semaines, sur une même surface contigüe de 25 cm^2. Le paramètre principal d'évaluation est la proportion de patients ayant obtenu une disparition complète des lésions évaluée cliniquement 8 semaines après la fin de leur traitement.

Les résultats de cette étude, jugée de bonne qualité méthodologique, montrent qu'une plus grande proportion de patients traités avec Actikerall[MC] ont obtenu une disparition complète des lésions évaluée cliniquement 8 semaines après la fin de leur traitement (49,5 % contre 18,2 %). Cependant, l'intérêt de traiter un champ de cancérisation, plutôt que certaines lésions ciblées, est de prévenir l'apparition de nouvelles lésions dans une même zone. Or, la période de suivi est trop courte pour apprécier les bénéfices d'Actikerall[MC] sur cet aspect. De plus, l'étude ne permet pas de comparer l'efficacité et l'innocuité d'Actikerall[MC] à celles de la crème de 5-FU à la teneur de 5 %, laquelle constitue le traitement topique standard. Finalement, la surface traitée dans l'étude est restreinte à 25 cm^2, ce qui répond peu aux besoins de la majorité des patients dont l'état requiert une thérapie de champ plus étendue.

Par ailleurs, bien que des données robustes concernant le traitement d'un champ de cancérisation avec Actikerall[MC] aient été intéressantes, les recommandations d'administration stipulées dans sa monographie et ses modalités d'application ne permettent pas son utilisation dans ce contexte. Actikerall[MC] est un agent pharmacologique topique s'appliquant de façon localisée sur les lésions individuelles de KA et n'est pas destiné au traitement d'un champ de cancérisation. Ainsi, la publication de Stockfleth (2017) présente peu de pertinence clinique pour la présente évaluation.

Besoin de santé

La cryochirurgie est le traitement standard des lésions isolées alors que la crème de 5-FU à la teneur de 5 % est l'agent de référence pour traiter un champ de cancérisation étendu, bien qu'il puisse également être utilisé sur les lésions isolées. Ces traitements, considérés comme efficaces, peuvent entraîner des effets indésirables importants susceptibles d'être mal tolérés par les patients; cela pourrait contribuer au refus de recevoir des interventions subséquentes de cryothérapie ou à l'arrêt prématuré d'un

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

traitement avec la crème de 5-FU. Il existe donc un besoin de nouvelles options efficaces, au profil d'innocuité favorable. Pour le traitement ciblé des lésions isolées, Actikerall[MC] pourrait être une alternative à la cryochirurgie ou à la crème de 5-FU. Toutefois, la preuve soumise ne permet pas d'apprécier l'efficacité et l'innocuité d'Actikerall[MC] par rapport à celles de ces comparateurs, ni d'évaluer ses répercussions à long terme sur la prise en charge de la maladie. Par conséquent, il est difficile d'affirmer qu'Actikerall[MC] comblerait un besoin de santé dans le traitement de lésions ciblées de KA.

En ce qui concerne le traitement d'un champ de cancérisation, les données évaluées ne permettent pas de croire qu'Actikerall[MC] comblerait un besoin, notamment en raison des recommandations d'administration issues de sa monographie et de ses modalités d'application.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription qui se sont prévalus de leur droit de vote sont majoritairement d'avis qu'Actikerall[MC] ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement topique des lésions de KA légèrement palpables et/ou d'épaisseur modérée (grade I/II).

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

Motifs de la position majoritaire

- La preuve soumise démontre qu'Actikerall[MC] est plus efficace à court terme que son véhicule pour la guérison des lésions d'un point de vue histologique et pour l'élimination complète des lésions visibles évaluées cliniquement.
- Aucun signal de réapparition des lésions n'est observé à long terme.
- Bien qu'Actikerall[MC] puisse représenter une alternative à la cryochirurgie ou la crème de 5-FU pour le traitement ciblé des lésions isolées, la preuve soumise ne permet pas d'en apprécier l'efficacité et l'innocuité par rapport à celles de ces comparateurs, ni d'en évaluer les répercussions à long terme sur la prise en charge de la maladie.
- La preuve soumise est insuffisante pour déterminer si Actikerall[MC] comblerait un besoin de santé.

Motifs de la position minoritaire

- L'expérience clinique suggère que les réactions inflammatoires et cutanées observées avec Actikerall[MC] seraient moins sévères que celles causées par la crème de 5-FU à la teneur de 5 %, en application sur les lésions isolées, sur une surface de dimension comparable.
- Il existe actuellement un besoin de santé important en ce qui concerne le traitement de la KA puisqu'il existe peu d'options thérapeutiques. Bien qu'aucune donnée comparative robuste ne soit disponible, Actikerall[MC] pourrait le combler.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Dréno B, Amici JM, Basset-Seguin N, et coll**. Management of actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeam™ expert clinicians. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014;28(9):1141-9.
- **Poulin Y, Lynde CW, Barber K, et coll.** Non-melanoma skin cancer in Canada chapter 3: Management of actinic keratoses. J Cutan Med Surg 2015;19(3):227-38.

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

- **Schmitt JV, Miot HA.** Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. An Bras Dermatol. 2012;87(3):425-34. Review.
- **Simon JC, Dominicus R, Karl L, et coll.** A prospective randomized exploratory study comparing the efficacy of once-daily topical 0.5% 5-fluorouracil in combination with 10.0% salicylic acid (5-FU/SA) vs. cryosurgery for the treatment of hyperkeratotic actinic keratosis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29(5):881-9.
- **Stockfleth E, Kerl H, Zwingers T, et coll.** Low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratoses: histological and clinical study results. Br J Dermatol 2011;165(5):1101-8.
- **Stockfleth E, Zwingers T, Willers C**. Recurrence rates and patient assessed outcomes of 0.5% 5-fluorouracil in combination with salicylic acid treating actinic keratoses. Eur J Dermatol 2012;22(3):370-4.
- **Stockfleth E, von Kiedrowski R, Dominicus R, et coll.** Efficacy and safety of 5-fluorouracil 0.5% / salicylic acid 10% in the field-directed treatment of actinic keratosis: A phase III, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. Dermatol Ther 2017;7(1)91-6.

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

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

ASSOCIATIONS INHIBITEUR DE LA DPP-4 ET METFORMINE – Diabète de type 2

Avis transmis au ministre en octobre 2018

Marque de commerce : Janumet et Janumet XR
Dénomination commune : Sitagliptine/metformine (chlorhydrate de)
Fabricant : Merck

Marque de commerce : Jentadueto
Dénomination commune : Linagliptine/metformine (chlorhydrate de)
Fabricant : Bo. Ing.

Marque de commerce : Kazano
Dénomination commune : Alogliptine (benzoate d')/metformine (chlorhydrate de)
Fabricant : Takeda

Marque de commerce : Komboglyze
Dénomination commune : Saxagliptine/metformine (chlorhydrate de)
Fabricant : AZC

Modification d'une indication reconnue

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de modifier l'indication reconnue pour le paiement de Janumet[MC], Janumet[MC] XR, Jentadueto[MC], Kazano[MC] et Komboglyze[MC] pour le traitement du diabète de type 2, selon l'indication reconnue pour le paiement proposée.

Indication reconnue pour le paiement proposée

- pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 :
  - lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace;
    et
  - lorsque la dose maximale optimale de metformine est **stable depuis au moins un mois**.

  Par inefficacité, on entend la non-atteinte de la valeur d'hémoglobine glyquée ($HbA1_c$) adaptée au patient.

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

Évaluation

DESCRIPTION DES MÉDICAMENTS

Les associations à doses fixes regroupant en un seul comprimé un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) et la metformine sont indiquées pour améliorer la maîtrise de la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 2. Elles sont inscrites sur les listes des médicaments, à certaines conditions.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit d'une réévaluation de l'indication reconnue pour le paiement des associations à doses fixes composées d'un inhibiteur de la DPP-4 et de metformine, à l'initiative de l'INESSS. Plus spécifiquement, la durée minimale exigée d'utilisation de doses quotidiennes stables de metformine, qui est de trois mois, a été réévaluée. Cette exigence avait été mise de l'avant au moment de l'inscription de la première association à doses fixes indiquée pour le traitement du diabète de type 2, dans le but d'en assurer un usage optimal.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique des associations à doses fixes composées d'un inhibiteur de la DPP-4 et de metformine actuellement inscrites sur les listes des médicaments a été reconnue par l'INESSS par le passé.

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

Du point de vue pharmacoéconomique, le changement proposé des indications reconnues de ces associations ne modifie pas les conclusions des analyses appréciées antérieurement.

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

Au moment d'inscrire la première association à doses fixes indiquée pour le traitement du diabète de type 2, l'INESSS a notamment exigé que les doses quotidiennes de metformine soient stables depuis au moins trois mois, dans le but de favoriser un usage responsable de cette nouvelle thérapie. Avec le recul, cette durée n'est plus jugée nécessaire pour assurer un usage optimal de ces associations. En effet, l'instauration du traitement avec la metformine se fait de façon progressive, en raison des effets indésirables gastro-intestinaux qu'il peut provoquer. L'utilisation de la dose maximale optimale de metformine durant une période d'un mois s'avère donc suffisante pour en assurer la tolérabilité.

En ce qui concerne l'impact budgétaire net, la modification recommandée de l'indication reconnue pourrait avoir un impact financier puisque les patients auraient un accès plus rapide à ces associations à doses fixes. Toutefois, selon l'INESSS, la pratique actuelle des médecins ne sera pas affectée significativement et, advenant un impact sur le budget de la RAMQ, celui-ci serait négligeable.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

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

- Avec le recul, il juge que l'utilisation d'une dose optimale de metformine durant une période d'au moins un mois s'avère suffisante avant le traitement par comprimé d'association à doses fixes.

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

- Ce changement n'entraînerait pas de modification des constats pharmacoéconomiques antérieurs et n'engendrerait qu'un impact budgétaire marginal.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee.** Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults. Can J Diabetes 2018;42:S88-S103.

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

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

CABOMETYX[MC] – Cancer du rein

Avis transmis au ministre en octobre 2018

Marque de commerce : Cabometyx
Dénomination commune : Cabozantinib
Fabricant : Ipsen
Forme : Comprimé
Teneurs : 20 mg, 40 mg et 60 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Cabometyx[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'adénocarcinome rénal localement avancé ou métastatique, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception
- Atténuation du fardeau économique

Indication reconnue pour le paiement

- en monothérapie, pour le traitement de l'adénocarcinome rénal localement avancé ou métastatique, caractérisé par la présence de cellules claires, chez les personnes :

  - dont le cancer a progressé malgré l'administration d'au moins un traitement ciblant le récepteur du VEGF
    et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

  Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, confirmée par imagerie.

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

À l'intention du public

Cabometyx[MC] est un médicament utilisé pour traiter le cancer du rein au stade avancé ou métastatique. Il s'agit d'un cancer grave, qui progresse rapidement. À ce stade de la maladie, les patients atteints vivent rarement plus de cinq ans et il n'existe aucun traitement pour guérir ce type de cancer. Tout comme les autres traitements actuels, Cabometyx[MC] vise à ralentir la progression de la maladie, à prolonger la survie ou à améliorer le confort des patients. Il peut être donné lorsque la maladie évolue en dépit d'au moins un traitement anticancéreux.

L'évaluation de l'efficacité de Cabometyx[MC] repose principalement sur une étude de bonne qualité. Les résultats de cette étude montrent que Cabometyx[MC] retarde la progression de la maladie d'environ trois mois et demi et prolonge la vie des patients de presque cinq mois par rapport à Afinitor[MC], un médicament anticancéreux standard. De plus, Cabometyx[MC] ne semble pas provoquer une détérioration de la qualité de vie des patients par rapport à Afinitor[MC].

Le coût de traitement avec Cabometyx[MC] est très élevé. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est élevé lorsqu'il est comparé à Afinitor[MC]. Par ailleurs, l'INESSS estime que durant les 3 prochaines années, Cabometyx[MC] entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 12,9 millions de dollars sur le budget du système de santé.

Bien que cette maladie ne puisse pas être guérie à ce stade, l'INESSS est conscient de l'importance, pour les patients et leurs proches aidants, de prolonger la vie et de conserver une bonne qualité de vie, le plus longtemps possible. Dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Cabometyx[MC] aux listes des médicaments, à la condition qu'il le soit à la section des médicaments d'exception et que le fabricant contribue à en réduire le fardeau économique sur le système de santé.

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 cabozantinib est un inhibiteur de multiples récepteurs à activité tyrosine kinase (ITK) qui cible sélectivement les récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR) et d'autres récepteurs à activité tyrosine kinase qui jouent un rôle dans la prolifération tumorale, l'angiogenèse et le remodelage osseux pathologique, notamment le récepteur du facteur de croissance des hépatocytes (c-Met) ainsi que les récepteurs RET et AXL.

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

Le cabozantinib est administré par voie orale et est indiqué « pour le traitement de l'adénocarcinome rénal avancé chez des adultes ayant déjà été traités par un agent ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) ». Il s'agit de la première évaluation de Cabometyx[MC], laquelle a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du rein est une maladie relativement fréquente et grave, qui atteint deux à trois fois plus souvent l'homme que la femme et se présente majoritairement après 55 ans. De fait, il représente le sixième et le onzième type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes et les femmes, respectivement, ainsi que la douzième cause de décès par cancer. Au Québec, en 2017, environ 1 710 nouveaux cas de cancer du rein ont été diagnostiqués et les décès des suites de cette maladie sont estimés à 460. Les adénocarcinomes représentent 80 à 90 % de l'ensemble des cancers du rein chez l'adulte et 75 % de ceux-ci sont de sous-type histologique à cellules claires (Cohen 2005, Escudier 2016, Stukalin 2016).

Ce type de cancer du rein est souvent asymptomatique et, au moment du diagnostic, entre 20 et 30 % des patients présentent d'emblée une maladie métastatique. De plus, 30 à 40 % de ceux chez qui l'on a initialement diagnostiqué une maladie localement avancée évolueront vers le stade métastatique (Bedke 2015, Grassi 2016, Stukalin). Le taux de survie à 5 ans se situe entre 10 et 15 % chez ces patients (Motzer 2017), mais le pronostic varie, entre autres, selon les critères de risque établis par le *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) ou l'*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC). Le traitement initial, à visée palliative, consiste en l'administration d'un ITK ciblant notamment le VEGFR, soit le sunitinib ou le pazopanib. Le temsirolimus constitue une option de traitement chez les personnes présentant des facteurs de risque de mauvais pronostic. À la progression de la maladie, les options thérapeutiques disponibles sont l'axitinib, l'évérolimus et le nivolumab.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude METEOR (Choueiri 2015), complétée par des mises à jour (Choueiri 2016, Motzer 2018) et des données de qualité de vie (Cella 2018), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une méta-analyse en réseau (Amzal 2017) a également été appréciée pour soutenir l'évaluation pharmacoéconomique.

L'étude METEOR est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du cabozantinib à celles de l'évérolimus. Elle a été réalisée sur 658 adultes atteints d'un adénocarcinome rénal à cellules claires au stade localement avancé ou métastatique. Les sujets devaient avoir reçu au moins un ITK ciblant le VEGFR et présenter un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. De plus, la maladie devait avoir progressé pendant ou dans les six mois suivant la dernière dose de traitement ciblant le VEGFR. Les sujets ayant reçu un inhibiteur mTOR étaient exclus. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le risque pronostique du MSKCC et le nombre de thérapies antérieures ciblant le VEGFR. Le cabozantinib et l'évérolimus étaient administrés par voie orale à raison d'une dose respective de 60 mg et de 10 mg une fois par jour, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La poursuite des traitements était toutefois permise après la progression, et ce, à la discrétion des investigateurs. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration

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

pouvait être interrompue ou la dose pouvait être réduite. Les patients recevant l'évérolimus ne pouvaient obtenir le cabozantinib à la progression de la maladie.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression évaluée par un comité indépendant. Une analyse était prévue au protocole pour évaluer ce paramètre; elle a été réalisée après la survenue de 247 événements témoignant de progression ou de décès parmi les 375 premiers patients aléés (répartis de façon aléatoire). Si celle-ci était significative, la survie globale et la réponse tumorale étaient testées en parallèle (risque alpha de 4 % et 1 %, respectivement). De plus, les seuils de signification statistique ont été ajustés pour la multiplicité des analyses de la survie globale. L'analyse des paramètres secondaires a été effectuée sur la population en intention de traiter. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude METEOR (Choueiri 2015 et 2016, Motzer 2018)

Paramètre d'efficacité	Cabozantinib (n = 330)	Évérolimus (n = 328)	RRI (IC95 %) ou valeur p
ANALYSE PRINCIPALE DE LA SURVIE SANS PROGRESSION; SUIVI MINIMAL DE 11 MOIS (22 MAI 2015)			
Survie médiane sans progression selon le comité indépendant[a]	7,4 mois (n = 187)	3,8 mois (n = 188)	0,58 (0,45 à 0,75) p < 0,001
Survie médiane sans progression selon les investigateurs[a]	7,4 mois (n = 187)	5,3 mois (n = 188)	0,61 (0,48 à 0,77) p < 0,001
Réponse tumorale objective[b]	17 %	3 %	p < 0,001[c]
Survie médiane globale[d]	Non atteinte	Non atteinte	0,67 (0,51 à 0,89) p = 0,005[e]
2E ANALYSE INTERMÉDIAIRE DE LA SURVIE GLOBALE; SUIVI MÉDIAN DE 18,7 MOIS (31 DÉCEMBRE 2015)			
Survie médiane globale	21,4 mois	16,5 mois	0,66 (0,53 à 0,83) p = 0,00026[f]
Survie médiane sans progression selon le comité indépendant	7,4 mois	3,9 mois	0,51 (0,41 à 0,62) p < 0,0001
ANALYSE FINALE DE LA SURVIE GLOBALE; SUIVI MÉDIAN DE 28 MOIS (2 OCTOBRE 2016)			
Survie médiane globale	21,4 mois	17,1 mois	0,70 (0,58 à 0,85) p = 0,0002

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

a L'analyse principale de la survie sans progression a été réalisée sur les 375 premiers patients aléés.

b Pourcentage de patients présentant une réponse complète ou partielle, déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009).

c Les résultats obtenus ont atteint le seuil de significativité prédéfini de 0,01.

d Il s'agit de la première analyse intermédiaire de la survie globale.

e Les résultats obtenus n'ont pas atteint le seuil de significativité prédéfini de 0,0019.

f Les résultats obtenus ont atteint le seuil de significativité prédéfini de 0,0163.

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

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et elle est jugée de bonne qualité méthodologique.
- Elle comporte un nombre suffisant de sujets pour évaluer la survie sans progression et la survie globale, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement, une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents, peu de sujets ont été perdus de vue au suivi et le plan statistique est adéquat.
- L'étude n'a cependant pas été réalisée à l'insu des sujets et des investigateurs, mais les

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

paramètres non objectifs ont été évalués par un comité indépendant.

- Des déséquilibres entre les groupes ont été relevés quant au pourcentage de sujets dont la maladie était de stade IV, avec au moins trois organes atteints de métastases, une période de moins d'un an du diagnostic à la répartition aléatoire et une progression de la maladie moins de trois mois après le début du plus récent ITK ciblant le VEGFR. L'effet de ces disparités est inconnu, mais elles ne devraient pas avoir affecté significativement l'efficacité des traitements, car, selon les experts consultés, ces facteurs n'ont pas de valeur prédictive prouvée dans un contexte d'analyse multivariée.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé acceptable dans le contexte du traitement de l'adénocarcinome rénal récidivant. Toutefois, la survie globale est un paramètre préférable à ce stade de la maladie. C'est pourquoi elle a été retenue parmi les paramètres secondaires et le devis de l'étude METEOR a permis de l'évaluer adéquatement.

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

- L'évérolimus est jugé adéquat comme comparateur, car il s'agissait de l'un des principaux traitements de deuxième intention ou plus qui étaient administrés à ce stade de la maladie au moment de l'étude. Il est toutefois peu administré aujourd'hui en monothérapie au Québec.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci avaient un âge médian de 62 ans. Ils étaient majoritairement de sexe masculin (75 %), présentaient un statut de performance selon l'ECOG de 0 (66 %) et étaient atteints d'un adénocarcinome rénal à cellules claires de stade IV (85 %). La majorité avait un risque pronostique du MSKCC intermédiaire (42 %) ou défavorable (13 %). Environ 71 % des patients avaient reçu un seul ITK ciblant le VEGFR et 5 % un anti-PD-1/PD-L1 (*Programmed Death - 1/Programmed Death - Ligand1*). La population étudiée est somme toute représentative de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie.

Les résultats de l'analyse principale démontrent que, comparativement à l'évérolimus, le cabozantinib prolonge de 3,6 mois la survie sans progression des personnes atteintes d'un adénocarcinome rénal à cellules claires, avancé ou métastatique, et ayant déjà reçu un agent ciblant le VEGFR. Cela correspond à une diminution cliniquement significative de 42 % du risque de progression ou de décès. Le bénéfice sur la survie sans progression est par ailleurs corroboré par l'évaluation des investigateurs et il est également observé dans tous les sous-groupes prédéfinis, ce qui conforte la portée des conclusions. En ce qui concerne la survie globale, aucune différence entre les groupes n'a été observée au seuil de significativité prévu pour cette analyse. Enfin, un pourcentage plus élevé de patients traités au cabozantinib a présenté une réponse tumorale objective comparativement à ceux ayant reçu l'évérolimus. Notons qu'aucune réponse complète n'a été relevée dans les deux groupes.

Les résultats obtenus lors de la deuxième analyse intermédiaire de la survie globale démontrent que le cabozantinib prolonge de 4,9 mois la survie des patients, comparativement à l'évérolimus. L'ampleur de ce gain est jugée importante pour ce type de cancer et correspond à une diminution cliniquement significative de 34 % du risque de décès. Le pourcentage de patients ayant reçu une thérapie subséquente étant relativement semblable dans les deux groupes (50 % contre 55 %) et le *crossover* n'étant pas permis, ils ne peuvent expliquer le bénéfice observé. Par ailleurs, les résultats de survie sans progression chez la population en intention de traiter corroborent ceux obtenus lors de l'analyse principale chez les 375 premiers patients aléés, ce qui est rassurant et confirme la robustesse du devis utilisé. De plus, les réponses obtenues avec le cabozantinib semblent durables. En effet, la durée

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

médiane de la réponse n'est pas atteinte après 18,7 mois de suivi médian, tandis qu'elle est de 7,4 mois avec l'évérolimus.

Quant à l'innocuité, les principaux effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés lors de l'analyse principale (22 mai 2015) avec le cabozantinib, comparativement à l'évérolimus, sont les diarrhées (74 % contre 27 %), la fatigue (56 % contre 46 %), les nausées (50 % contre 28 %), le syndrome pied-main (42 % contre 6 %), l'hypertension (37 % contre 7 %) et les vomissements (32 % contre 14 %). Des effets indésirables de grade 3 ou plus sont survenus chez 68 % des patients traités au cabozantinib, comparativement à 58 % de ceux traités à l'évérolimus. Les principaux avec le cabozantinib sont l'hypertension (15 % contre 3 %) et la diarrhée (11 % contre 2 %) tandis que l'anémie (5 % contre 16 %) est le plus fréquent avec l'évérolimus. La fréquence des abandons dus aux effets indésirables est similaire dans les deux groupes (9 % contre 10 %). Par contre, le pourcentage de patients chez lesquels une réduction de dose (60 % contre 25 %) ou un arrêt temporaire du traitement (63 % contre 42 %) a été requis est plus élevé avec le cabozantinib, ce qui pourrait indiquer que ce dernier serait moins bien toléré que l'évérolimus. Notons que le profil d'innocuité demeure similaire dans l'analyse réalisée après un suivi médian de 18,7 mois (31 décembre 2015). L'INESSS considère que la toxicité du cabozantinib est importante, mais les effets indésirables qu'il provoque sont connus, car ce sont ceux généralement observés avec les ITK.

Des analyses de qualité de vie réalisées sur la population en intention de traiter de l'étude METEOR ont été appréciées (Cella). Les questionnaires utilisés, soit le *Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptoms Index-19 item (*FKSI-19) et le FKSI – *Symptom Index-Disease-Related Symptoms* (DRS), sont reconnus et validés. Notons qu'au moins 75 % des sujets évaluables ont répondu aux questionnaires jusqu'à la semaine 48. Il ressort notamment de ces analyses une absence de différence statistiquement et cliniquement significative quant à la variation moyenne du score total FKSI-19 dans le temps, par rapport aux valeurs initiales, dans les deux groupes. De plus, aucune différence de qualité de vie n'a été mise en évidence entre les groupes, quel que soit le questionnaire utilisé. Les résultats de ces analyses doivent être interprétés avec prudence, notamment en raison du nombre important de données manquantes durant les dernières évaluations (plus de 50 %) et du devis ouvert de l'étude pouvant favoriser le cabozantinib. Néanmoins, l'INESSS est d'avis que, comparé à l'évérolimus, le cabozantinib ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients.

Comparaison avec d'autres agents

Plusieurs traitements comparateurs auraient été appropriés pour évaluer l'efficacité du cabozantinib en deuxième intention ou plus de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique. En l'absence d'études comparatives, une méta-analyse en réseau (Amzal) mettant en parallèle le cabozantinib, l'évérolimus, le nivolumab, l'axitinib, le sorafénib et les meilleurs soins de soutien a été appréciée. Cette analyse comporte plusieurs lacunes qui limitent l'interprétation des résultats, notamment l'utilisation du rapport des risques instantanés comme paramètre principal d'évaluation bien que l'hypothèse de proportionnalité des risques ne soit pas respectée dans deux études. Notons également le petit nombre d'études incluses dans le réseau, dont une seule avec le cabozantinib, et l'hétérogénéité des populations. Par conséquent, l'INESSS est d'avis que les données évaluées ne permettent pas de se prononcer sur l'efficacité différentielle du cabozantinib par rapport aux autres traitements administrés à ce stade de la maladie.

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

Besoin de santé

Quelques traitements sont disponibles en deuxième intention ou plus d'un adénocarcinome rénal avec composante à cellules claires, au stade avancé ou métastatique, chez les patients ayant déjà reçu un traitement ciblant le VEGFR. Pour eux, le cabozantinib constitue une option additionnelle de traitement. Il pourrait répondre à un besoin clinique.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le cabozantinib satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique, chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement ciblant le VEGFR.

Motifs de la position unanime

- Le cabozantinib améliore de façon cliniquement significative la survie sans progression et la survie globale des patients, par rapport à l'évérolimus.
- Le cabozantinib permet à un pourcentage plus élevé de patients d'obtenir une réponse tumorale objective comparativement à l'évérolimus.
- Bien que la toxicité du cabozantinib soit importante et qu'il semble moins bien toléré que l'évérolimus, son profil d'effets indésirables est relativement semblable à ceux des autres ITK ciblant le VEGFR. Ces effets indésirables peuvent être pris en charge adéquatement.
- Même si les résultats sont empreints d'incertitude, ils laissent présager que le cabozantinib ne provoquerait pas une détérioration de la qualité de vie des patients comparativement à l'évérolimus.
- Le cabozantinib constitue une option de traitement supplémentaire. Il pourrait répondre à un besoin clinique chez certains patients.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de cabozantinib est de 293,33 $. À raison d'un comprimé par jour, son coût pour 28 jours de traitement s'élève à 8 213 $. Il est inférieur à celui du nivolumab (8 604 $), mais supérieur à celui de l'axitinib (5 208 $) et de l'évérolimus (5 208 $). Ces coûts sont calculés pour une personne d'un poids corporel de 70 kg et les pertes en médicament sont considérées, selon la stabilité des produits.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse non publiée. Elle a entre autres pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du cabozantinib, comparativement à l'évérolimus, pour le traitement d'un adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique, chez les patients ayant reçu au moins un traitement ciblant le VEGFR. Cette analyse :

- repose sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression et le décès;
- utilise un horizon temporel de 10 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude METEOR. Les données de survie sans progression et de survie globale sont extrapolées à partir de distributions paramétriques;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *5-Level version of EuroQol Group 5-Dimensions* (EQ-5D-5L), tirées de l'étude

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

METEOR. Des diminutions de valeur d'utilité liées aux effets indésirables des traitements sont également incorporées. Ces valeurs proviennent notamment de la documentation scientifique;

- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition des médicaments et de la prise en charge de leurs effets indésirables, du suivi médical, des traitements subséquents et des soins de fin de vie. À ceux-ci s'ajoutent des coûts en perte de productivité.

Le fabricant estime que le ratio coût-utilité incrémental s'établit à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, ce ratio pourrait varier de [redacted] $/QALY gagné à [redacted] $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 $/QALY gagné et 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] % et [redacted] %, respectivement.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, le modèle pharmacoéconomique est de bonne qualité méthodologique. Toutefois, des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité incrémental ont été relevés et les modifications suivantes ont notamment été apportées :

- Prix de l'évérolimus : Celui retenu par le fabricant ne correspond pas à celui inscrit à la *Liste des médicaments.* L'INESSS retient un coût d'acquisition de l'évérolimus moins élevé.
- Valeurs d'utilité : Les valeurs retenues par le fabricant, pour les états de survie sans progression de la maladie et de survie après la progression, sont jugées plus élevées que celles qui seraient attendues à ce stade de la maladie. Ceci serait notamment dû au fait que les derniers questionnaires étaient soumis 30 jours après la dernière dose du traitement, ce qui aurait comme conséquence de ne pas capter l'impact de la maladie à des stades plus avancés. Des valeurs alternatives ont été jugées plus adéquates, ces dernières étant comparables à celles retenues lors de l'évaluation du nivolumab et de l'évérolimus.
- Survie globale : Un taux élevé de survie à long terme est obtenu par le fabricant pour le cabozantinib. Toutefois, selon la documentation scientifique et les experts consultés, ce taux serait optimiste. L'INESSS retient une distribution paramétrique alternative, statistiquement appuyée, générant des résultats plus conservateurs.

Des analyses additionnelles comparant le cabozantinib au nivolumab et à l'axitinib ont aussi été réalisées par le fabricant. Bien que ces produits soient administrés à ce stade de la maladie et que le nivolumab soit le traitement le plus utilisé dans la pratique clinique, l'INESSS ne peut retenir ces analyses. Cela notamment parce que les données d'efficacité proviennent de la méta-analyse en réseau précitée, laquelle ne permet pas d'effectuer de comparaison fiable entre ces agents.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique du cabozantinib comparativement à l'évérolimus pour le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique, chez des patients traités antérieurement

Perspective sociétale	ΔAVG	ΔQALY	ΔCoût ($)	RCUI ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a]				
1. Prix de l'évérolimus	0,53	0,42	85 326	203 533
2. Valeurs d'utilité	0,53	0,39	82 704	210 085
3. Survie globale	0,45	0,36	82 038	227 727
4. Survie sans progression[b]	0,53	0,41	82 785	200 191
5. Traitements subséquents[c]	0,53	0,42	76 018	181 331
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3	0,45	0,34	84 685	248 477[d]
BORNE INFÉRIEURE				
1+2+5	0,53	0,39	78 750	200 040
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2+3+4	0,45	0,33	84 761	257 964
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 0 % que le ratio 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; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

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

b Une distribution paramétrique plus conservatrice est utilisée.

c Considère une répartition des traitements subséquents, selon un sondage effectué auprès d'oncologues canadiens, correspondant davantage aux thérapies utilisées par les cliniciens.

d La perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux a un impact marginal sur les résultats. En effet, le ratio coût-utilité différentiel du cabozantinib par rapport à l'évérolimus serait de 248 696 $/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental le plus vraisemblable du cabozantinib par rapport à l'évérolimus est de 248 477 $/QALY gagné, ce qui est jugé inefficient. Des analyses de sensibilité déterministes ont été effectuées et elles ont généré des ratios variant de 200 040 $/QALY gagné à 257 964 $/QALY gagné. Par ailleurs la probabilité que le ratio soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné est de 0 %.

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

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire visant le remboursement du cabozantinib pour le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique, chez des patients traités antérieurement. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nouveaux cas de cancer du rein et bassinet du rein	1 710	1 710
Proportion de types adénocarcinomes rénaux	[redacted] %	85 %
Proportion caractérisée par la présence de cellules claires	s.o.	85 %
Taux de croissance annuel de l'incidence du cancer du rein	[redacted] %	1,29 %
Proportion de cas diagnostiqués au stade métastatique	[redacted] %	30 %
Proportion de cas localement avancés progressant au stade métastatique	[redacted] %	40 %
Taux de couverture par la RAMQ	[redacted] %	58 %
Proportion de patients traités en 1re et 2e intention	[redacted] % et [redacted] %	65 % et 60 %
Nombre de personnes à traiter en 2e intention (3 ans)	[redacted], [redacted], [redacted]	156, 156, 158
Proportion de patients traités en 3e intention		
Axitinib, évérolimus et cabozantinib	[redacted] %	55 %
Nivolumab – avant l'inscription du cabozantinib	[redacted] %	0 %
Nivolumab – après l'inscription du cabozantinib	s.o.	55 %
Nombre de personnes à traiter en troisième intention (3 ans)	[redacted], [redacted], [redacted]	87, 87, 87
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du cabozantinib en 2e intention (3 ans)	[redacted] %, [redacted] %, [redacted] %	10 %, 15 %, 20 %
Provenances de ces parts	Axitinib, évérolimus et nivolumab ([redacted])	Axitinib : 50 % Évérolimus : 25 % Nivolumab : 25 %
Parts de marché du cabozantinib en 3e intention (3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	41 %, 49 % et 58 %
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût moyen de traitement (2e et 3e intention)		
Axitinib	[redacted] $ et [redacted] $	38 489 $
Évérolimus	[redacted] $ et [redacted] $	43 790 $
Nivolumab	[redacted] $ et [redacted] $	105 352 $
Cabozantinib	[redacted] $ et [redacted] $	114 957 $
Poids corporel moyen	82,4 kg	70 kg

s.o. : Sans objet.

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.

Dans l'ensemble, l'INESSS est d'avis que la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, certains paramètres ont été modifiés, notamment :

- Proportion d'adénocarcinomes rénaux : Le fabricant estime que celle-ci serait de [redacted] %. Toutefois, selon les écrits scientifiques consultés, elle se situerait plutôt autour de 85 %. Aussi, l'analyse de l'INESSS se limite aux adénocarcinomes rénaux caractérisés par la présence de cellules claires. Cette modification réduit les coûts.
- Proportion de patients traités en deuxième intention : Notamment selon les estimations effectuées à partir des statistiques de facturation de la RAMQ, environ 60 % des patients recevraient un traitement de deuxième intention. Ainsi, cette proportion a été augmentée, ce qui accroît les coûts.

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

- Proportion de patients traités en troisième intention : Présentement, le nivolumab serait le seul traitement inscrit et remboursé en troisième intention; l'analyse du fabricant en tient compte. Toutefois, l'inscription du cabozantinib permettrait l'accès à un traitement remboursé pour les patients ayant reçu le nivolumab en deuxième intention et engendrerait ainsi une augmentation de la taille du marché en troisième intention. Cette modification hausse substantiellement les coûts estimés.
- Parts de marché du cabozantinib en deuxième intention et leur provenance : Celles retenues par le fabricant seraient surestimées. Elles ont donc été réduites et leur provenance a été modulée; elles proviendraient de l'axitinib (50 %), de l'évérolimus (25 %) et du nivolumab (25 %). Cela a pour effet de diminuer les coûts.
- Parts de marché du cabozantinib en troisième intention et leur provenance : Elles ont été rehaussées et déterminées en fonction du traitement précédemment reçu. Ainsi, selon les cliniciens consultés, 12,5 % des patients dont la maladie a progressé après un traitement à l'évérolimus ou l'axitinib recevraient le cabozantinib en troisième intention. Cette proportion serait plutôt de 80 % chez les patients ayant reçu le nivolumab en deuxième intention. Cela augmente significativement les coûts estimés.
- Répartition du marché en troisième intention : Celle retenue par le fabricant sous-estimerait l'utilisation du nivolumab ([redacted] %), malgré le fait qu'il soit le seul traitement inscrit à ce stade de la maladie. Son augmentation, à 65 %, accroît l'impact budgétaire. En analyse de sensibilité, l'utilisation de l'axitinib et de l'évérolimus par le biais de la mesure du patient d'exception est considérée.

Impacts budgétaires de l'inscription de Cabometyx[MC] à la *Liste des médicaments* pour le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	1 955 967 $	6 672 472 $	8 454 396 $	17 082 835 $
Nombre de patients	51	118	160	200[b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	1 494 728 $	5 991 850 $	7 532 150 $	15 018 728 $
Établissements	-624 013 $	-644 296 $	-840 187 $	-2 108 496 $
Total	870 714 $	5 347 554 $	6 691 962 $	12 910 230 $
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles[d]			9 036 928 $
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés[e]			14 896 420 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le nombre total de patients est basé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations sont réalisées en considérant le remboursement de l'axitinib et de l'évérolimus par la mesure du patient d'exception en troisième intention de traitement.
e Les estimations sont réalisées en considérant que 75 % des patients recevraient un traitement de première intention.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 15 M$ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription du cabozantinib, tandis que des économies d'environ 2,1 M$ seraient générées sur le budget des établissements pour un impact budgétaire net total estimé à 12,9 M$. Ces estimations reposent sur le traitement de 200 patients. Toutefois, il convient de mentionner que de nombreux patients reçoivent actuellement

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

l'axitinib ou l'évérolimus par le biais de la mesure du patient d'exception, en troisième intention ou plus. Or, lorsque cette mesure est prise en considération, il appert que les coûts engendrés par l'inscription du cabozantinib seraient plutôt de 9 M$ au cours des trois prochaines années.

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

L'inscription du cabozantinib, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à environ 4,3 M$ pour le traitement de 67 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 cabozantinib – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 4 303 410 $

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique	64 230 $ en coût additionnel moyen par patient	67 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	72 $/heure	59 770 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	68 841 $/place	63 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 $/lit	57 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	239 $/jour	18 006 jours

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues des patients ou des groupes de patients au cours de l'évaluation.

Les personnes atteintes d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé ou métastatique évoquent que la maladie provoque notamment une très grande fatigue souvent chronique, de l'anémie, de l'œdème au niveau des jambes et de la douleur. Le cancer se propage souvent aux poumons et entraîne de la toux, de l'essoufflement et des douleurs à la poitrine. La majorité des personnes atteintes mentionnent que les incertitudes quant à l'avenir et à l'accessibilité à de nouveaux médicaments engendrent fréquemment stress, dépression et insomnie et contribuent à la détérioration de leur qualité de vie, sans compter l'impact sur leur vie familiale. Bien que quelques options thérapeutiques soient disponibles à ce stade de la maladie, les patients témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies efficaces. Ils se disent prêts à tolérer certains effets indésirables si cela leur permet de survivre plus longtemps.

Perspective du clinicien

Chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal avancé ou métastatique ayant déjà reçu un inhibiteur du VEGFR, le nivolumab, l'axitinib et l'évérolimus sont actuellement offerts. Le nivolumab

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

représente généralement l'option de choix, mais moins de 30 % des patients y répondent. L'axitinib et l'évérolimus n'ont, quant à eux, pas démontré d'avantage significatif sur la survie des patients et un faible pourcentage y répondent. Aussi de nouveaux traitements sont-ils nécessaires. Tout comme l'axitinib et les autres traitements de première intention, le cabozantinib cible la voie de signalisation du VEGF, mais, contrairement à ceux-ci, il a la capacité d'outrepasser la résistance secondaire survenant avec l'usage des ITK du VEGFR usuels. Une étude de niveau de preuve élevé démontre qu'il retarde la progression de la maladie, qu'il prolonge de presque cinq mois la survie des patients, par rapport à l'évérolimus, et qu'il permet à presque 20 % des patients d'obtenir une réponse objective. Ces résultats sont cliniquement significatifs à ce stade de la maladie. Bien que sa toxicité pourrait être plus importante que celle de l'évérolimus, il ne semble pas avoir un effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients. De plus, les effets indésirables qu'il provoque sont connus et peuvent être prévenus ou traités, car ils sont semblables à ceux généralement observés avec les ITK.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique. L'évolution de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le médecin à divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas aux exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite aux listes des médicaments.

Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle et l'existence de la mesure du patient d'exception. Le médecin peut être appelé à faire cette demande si le patient le souhaite et s'il juge qu'il s'agit du meilleur traitement disponible pour celui-ci. La demande est alors étudiée par la RAMQ et la décision rendue est individualisée sur la base des conditions établies par règlement.

Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources qui en résultent et qui ont des conséquences directes sur les soins. Dans ce contexte, ils considèrent qu'un suivi étroit de la condition clinique du patient est requis.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire le cabozantinib sur les listes des médicaments pour le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique, si certaines conditions sont respectées.

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

Motifs de la position unanime

- Des gains de survie sans progression et de survie globale cliniquement significatifs ont été observés par rapport à l'évérolimus.
- La toxicité du cabozantinib est importante, mais, dans l'ensemble, elle apparaît acceptable.
- Selon les données évaluées, le cabozantinib n'altérerait pas la qualité de vie des patients par rapport à l'évérolimus.
- Le cabozantinib est une option additionnelle de traitement qui pourrait répondre à un

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

besoin clinique chez certains patients à ce stade de la maladie.

- Comparativement à l'évérolimus, un traitement jugé non efficient par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental du cabozantinib est estimé à 248 477 $/QALY gagné. Il est jugé trop élevé.
- Il s'agit d'un médicament coûteux dont l'usage engendrerait des coûts supplémentaires de 12,9 M$ pour le système de santé québécois au cours des trois premières années suivant son inscription.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments, et dans une perspective de justice distributive, l'inscription du cabozantinib constituerait une décision responsable, juste et équitable, s'il est inscrit à la section des médicaments d'exception et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Pour chaque baisse de prix de 1 % du cabozantinib, le ratio coût-utilité incrémental diminue d'environ 3 599 $/QALY gagné et l'impact budgétaire net sur trois ans est réduit de 170 828 $.
- Il est à noter que l'évérolimus, le nivolumab et l'axitinib ont fait l'objet de négociation d'une entente d'inscription confidentielle. Par conséquent, l'INESSS n'a pas été en mesure de tenir compte de l'issue de ces négociations dans sa recommandation. Toutefois, il convient de noter que pour chaque baisse de prix de 1 % de l'évérolimus, le ratio coût-utilité incrémental croîtrait d'environ 947 $/QALY gagné. En ce qui concerne l'impact budgétaire net sur trois ans, chaque baisse de prix de 1 % de l'évérolimus, du nivolumab ou de l'axitinib se traduit par une augmentation des coûts de 7 755 $, 21 085 $ ou 13 633 $, respectivement.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Amzal B, Fu S, Meng J, Lister J, et coll.** Cabozantinib versus everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: A network meta-analysis of progression-free survival and overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma. PLoS One 2017;12(9):e0184423.
- **Bedke J, Kruck S, Gakis G, et coll.** Checkpoint modulation - A new way to direct the immune system against renal cell carcinoma. Hum Vaccin Immunother 2015;11(5):1201-8.
- **Cella D, Escudier B, Tannir NM, et coll.** Quality of life outcomes for cabozantinib versus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma: METEOR phase III randomized trial. J Clin Oncol 2018;36(8):757-64.
- **Choueiri TK**, **Escudier B, Powles T, et coll.** Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2015;373(19):1814-23.
- **Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et coll.** Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016;17(7):917-27.
- **Cohen HT et McGovern FJ**. Renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2005;353(23):2477–90.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-47.
- **Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et coll.** Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016;27(suppl 5):v58-v68.
- **Grassi P, Verzoni E, Mennitto A, et coll.** Cabozantinib in advanced renal cell carcinoma: a METEOR impact on clinical practice. Transl Androl Urol 2016;5(6):974-6.
- **Motzer RJ, Escudier B, Powles T, et coll.** Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer 2018 Mar 26. doi: 10.1038/s41416-018-0061-6.
- **Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et coll**. Kidney cancer, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2017;15(6):804-34.

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

- **Stukalin I, Alimohamed N et Heng DY.** Contemporary treatment of metastatic renal cell carcinoma. Oncol Rev 2016;10(1):295.

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

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

OPDIVO[MC] ET YERVOY[MC] – Adénocarcinome rénal avancé ou métastatique

Avis transmis au ministre en octobre 2018

Marque de commerce : Opdivo
Dénomination commune : Nivolumab
Fabricant : B.M.S.
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneurs : 10 mg/ml (4 ml et 10 ml)

Marque de commerce : Yervoy
Dénomination commune : Ipilimumab
Fabricant : B.M.S.
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneurs : 5 mg/ml (10 ml et 40 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Opdivo[MC] en association avec Yervoy[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade localement avancé ou métastatique, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception
- Atténuation du fardeau économique

Indication reconnue proposée pour le nivolumab

- en association avec l'ipilimumab, pour le traitement de première intention d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé, non résécable ou métastatique, caractérisé par la présence de cellules claires, chez les personnes :

  - présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic;
    et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

  Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.

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

En association avec l'ipilimumab, les autorisations sont données pour une dose maximale de nivolumab de 3 mg/kg, toutes les 3 semaines pour 4 cycles. Par la suite, en monothérapie, les autorisations sont données pour une dose maximale de 3 mg/kg toutes les 2 semaines.

Indication reconnue proposée pour l'ipilimumab

- en association avec le nivolumab, pour le traitement de première intention d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé, non résécable ou métastatique, caractérisé par la présence de cellules claires, chez les personnes :

  - présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic;
    et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

  Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.

  Les autorisations sont données pour une dose maximale d'ipilimumab de 1 mg/kg toutes les 3 semaines pour 4 doses.

À l'intention du public

Opdivo[MC] et Yervoy[MC] sont des médicaments utilisés pour traiter le cancer du rein avancé ou qui s'est propagé. Il s'agit d'un cancer grave, qui progresse rapidement. À ce stade de la maladie, les patients atteints vivent rarement plus de cinq ans et il n'existe aucun traitement pour guérir ce type de cancer. Comme les autres traitements actuels, l'association Opdivo[MC]/Yervoy[MC] vise à ralentir la progression de la maladie, prolonger la survie ou améliorer le confort des patients.

L'évaluation de l'efficacité de l'association Opdivo[MC]/Yervoy[MC] repose sur une étude de bonne qualité. Les résultats de cette étude montrent que cette association permet à environ la moitié des patients de voir leur cancer régresser et prolonge leur vie par rapport à Sutent[MC], un autre médicament anticancéreux. De plus, la toxicité de l'association Opdivo[MC]/Yervoy[MC] est acceptable. En outre, cette association semble améliorer la qualité de vie des patients, par rapport à Sutent[MC].

Le coût de traitement avec Opdivo[MC]/Yervoy[MC] est très élevé. De plus, comparé à celui de Sutent[MC], le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est élevé. Par ailleurs, l'INESSS estime que durant les 3 prochaines années, Opdivo[MC] en association avec Yervoy[MC] entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 51 millions de dollars sur le budget du système de santé.

L'INESSS est conscient de l'importance, pour les patients et leurs proches, de prolonger la vie et d'améliorer la qualité de vie, et ce, le plus longtemps possible. Dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. C'est pourquoi l'INESSS recommande au ministre qu'une indication soit ajoutée à Opdivo[MC] ainsi qu'à Yervoy[MC] et que le fabricant contribue à réduire le

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

fardeau économique sur le système de santé.

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 nivolumab est un anticorps monoclonal recombinant humain qui s'administre par voie intraveineuse. Il est conçu pour bloquer l'interaction entre le récepteur de mort cellulaire programmé 1 (PD-1) et ses ligands (PD-L1 et 2) produits par les cellules tumorales. La liaison des ligands au récepteur PD-1 situé à la surface des lymphocytes T limite l'activité et la surveillance immunologique de ces derniers dans les tissus périphériques ainsi que la production de cytokines. En inhibant cette liaison, le nivolumab permet l'activation des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral et réactive la réponse immunitaire antitumorale.

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal humain de la sous-classe des IgG1, qui se lie spécifiquement à l'antigène 4 associé aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) et qui s'administre par voie intraveineuse. En bloquant cet antigène, l'ipilimumab réduit le mécanisme naturel d'inhibition du système immunitaire, ce qui permet aux cellules effectrices du système immunitaire de maintenir leur activité contre les cellules tumorales.

Santé Canada a émis un avis de conformité pour le nivolumab pour le traitement « d'un adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique associé à un risque intermédiaire ou élevé, en association avec l'ipilimumab ». Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS d'Opdivo[MC] en association avec Yervoy[MC] pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du rein est une maladie relativement fréquente et grave qui atteint deux fois plus souvent l'homme que la femme et se présente majoritairement après 55 ans. De fait, il représente le dixième cancer le plus fréquemment diagnostiqué au Canada. Au Québec, en 2017, environ 1 710 nouveaux cas de cancer du rein ont été diagnostiqués et le nombre de décès des suites de cette maladie est estimé à 460. Les adénocarcinomes représentent 80 à 90 % de l'ensemble des cancers du rein chez l'adulte; 65 à 75 % de ceux-ci sont de sous-type histologique à cellules claires (Petejova 2016 et Inamura 2017).

Ce type de cancer du rein est souvent asymptomatique et, au moment du diagnostic, 17 % des patients présentent d'emblée une maladie métastatique. Le taux de survie à 5 ans est de 11,6 % chez ces patients, mais le pronostic varie, entre autres, selon les critères de risque établis par l'*International*

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

Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC). Le traitement initial, à visée palliative, consiste en l'administration d'un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) ciblant notamment le récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR), soit le sunitinib ou le pazopanib. Le temsirolimus constitue une option de traitement chez les personnes présentant des facteurs de risque de mauvais pronostic. À la progression de la maladie, les options thérapeutiques disponibles sont le nivolumab, l'axitinib et l'évérolimus.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude CheckMate 214 (Motzer 2018), complétée par des données de qualité de vie (Cella 2018), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude CheckMate 214 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association nivolumab/ipilimumab, suivie du nivolumab en monothérapie en traitement d'entretien, à celles du sunitinib. Elle a été réalisée sur 847 adultes atteints d'un adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique, avec une composante à cellules claires, et qui n'ont pas été préalablement traités. Ces patients devaient présenter un indice de performance Karnofsky d'au moins 70 et ne pas avoir de métastases au système nerveux central. Les sujets ont été répartis pour recevoir l'un des deux traitements suivants :

- le nivolumab par voie intraveineuse à raison d'une dose de 3 mg/kg, en association avec l'ipilimumab à raison d'une dose de 1 mg/kg toutes les trois semaines, pour quatre doses, puis du nivolumab (3 mg/kg) toutes les deux semaines;
- le sunitinib par voie orale à raison d'une dose de 50 mg une fois par jour pendant quatre semaines, puis un arrêt de deux semaines, en continu.

Une modification de dose pour le nivolumab et l'ipilimumab n'était pas permise; seuls une diminution du débit de la perfusion ou un délai dans la fréquence d'administration des doses pouvaient être effectués. La dose de sunitinib pouvait quant à elle être diminuée. Tous les patients pouvaient poursuivre le traitement après la progression de la maladie évaluée par les investigateurs, s'ils avaient des bénéfices cliniques. Les patients le cessaient lorsqu'il y avait une évidence supplémentaire de progression. Ceux recevant l'association et présentant des effets indésirables liés au traitement devaient cesser le nivolumab et l'ipilimumab; ils ne pouvaient alors pas recevoir le traitement d'entretien. La stratification a été effectuée selon le score de risque de l'IMDC (faible, intermédiaire ou élevé) et la région géographique. Les paramètres d'évaluation principaux sont la survie globale ainsi que la survie sans progression et le taux de réponse objective selon le comité indépendant, chez la population présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic. Les principaux résultats obtenus chez cette population, après un suivi médian d'environ 25,2 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Les principaux résultats d'efficacité chez la population présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic de l'étude CheckMate 214 (Motzer 2018)

Paramètre d'efficacité	Association nivolumab/ ipilimumab (n = 425)	Sunitinib (n = 422)	RRI ou valeur p
Survie médiane globale	Non atteinte	26 mois	0,63 (IC99,8 % : 0,44 à 0,89) p < 0,001[a]
Survie médiane sans progression[b,c]	11,6 mois	8,4 mois	0,82 (IC99,1 % : 0,64 à 1,05) p = 0,03[d]
Taux de réponse tumorale objective[b,e]	42 %	27 %	p < 0,001[f]
Durée médiane de la réponse[b]	Non atteinte	18,2 mois	n.d.

IC99,1 % : Intervalle de confiance à 99,1 %; IC99,8 % : Intervalle de confiance à 99,8 %; n.d. : Non disponible; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Les résultats ont atteint le seuil de signification prédéfini de 0,002.
b Selon le comité indépendant.
c Censurée pour les traitements subséquents reçus avant une progression observée.
d Les résultats n'ont pas atteint le seuil de signification prédéfini de 0,009.
e Pourcentage de patients présentant une réponse complète ou partielle, déterminée selon les critères d'évaluation RECIST v1.1 (Eisenhauer 2009).
f Les résultats ont atteint le seuil de signification prédéfini de 0,001.

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

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et est jugée de bonne qualité méthodologique.
- Elle est à devis ouvert, ce qui constitue une limite qui pourrait favoriser l'association nivolumab/ipilimumab. Le risque de biais de détection est toutefois atténué par l'évaluation à l'aveugle des paramètres subjectifs, par un comité indépendant.
- Elle inclut un nombre important de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement, une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents et les sujets sont bien répartis entre les groupes.
- Les caractéristiques de base des patients présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic sont suffisamment détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 61 ans et présentent en majorité un indice de performance de Karnofsky de 90 ou 100. La plupart des patients présente des facteurs de risque intermédiaire selon le score IMDC et exprime le PD-L1 à un seuil de moins de 1 %. Les sites de métastases les plus fréquents sont les poumons et les ganglions lymphatiques.
- Le traitement comparateur choisi, soit le sunitinib, est jugé adéquat, puisqu'il s'agit de l'un des principaux traitements de première intention administrés au Québec.
- Les doses de nivolumab et d'ipilimumab utilisées dans cette étude ne sont pas les mêmes que celles de l'étude CheckMate 067 évaluant l'association nivolumab/ipilimumab pour le traitement d'un mélanome (Larkin 2015). En effet, la dose d'ipilimumab a été réduite de 3 mg/kg à 1 mg/kg. Celle du nivolumab a été augmentée de 1 mg/kg à 3 mg/kg pour les quatre doses du traitement d'induction et conservée à cette dose pour le traitement d'entretien. Ce schéma posologique a été déterminé à la suite des résultats de l'étude de phase 1 CheckMate 016 (Hammers 2017).

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

- Les investigateurs et le comité indépendant évaluaient la réponse objective et la survie sans progression selon les critères RECIST. Ceux-ci ne sont pas spécifiques à l'immunothérapie et ne tiennent donc pas compte des pseudoprogressions.
- Il est à noter qu'il n'y a aucune étude évaluant le nivolumab en monothérapie en première intention de traitement de l'adénocarcinome rénal. Il existe donc une incertitude sur la valeur ajoutée d'ipilimumab dans cette association,

Les résultats obtenus démontrent que la survie médiane globale n'a pas été atteinte dans le groupe nivolumab/ipilimumab et qu'elle est de 26 mois dans le groupe sunitinib. La survie globale à 18 mois est de 75 % contre 60 %. Cela correspond à une diminution de 37 % du risque de décès avec l'association nivolumab/ipilimumab par rapport au sunitinib. Ce gain est jugé cliniquement significatif. En outre, un gain de 3,2 mois de la survie médiane sans progression est observé, en faveur de l'association nivolumab/ipilimumab. La différence n'est toutefois pas statistiquement significative. Les courbes de Kaplan-Meier se séparent nettement à partir de six mois, favorisant l'association nivolumab/ipilimumab à partir de ce point. Un pourcentage jugé élevé de patients traités avec l'association nivolumab/ipilimumab a présenté une réponse tumorale objective en comparaison de ceux ayant reçu le sunitinib, avec une majorité de réponses partielles. La différence de 15 % est statistiquement significative. Il est à noter qu'il y a une plus grande proportion de réponses complètes avec l'association nivolumab/ipilimumab (9 % contre 1 %), sans qu'il soit toutefois possible de juger de cette différence en terme statistique. La réponse semble durable (médiane non atteinte contre 18,2 mois); 81 % et 70 % des patients des groupes nivolumab/ipilimumab et sunitinib, respectivement, ont eu une réponse d'au moins un an. L'analyse prédéfinie de sous-groupes semble montrer une ampleur de l'effet du traitement sur la survie globale et la réponse objective globalement homogène, en faveur de l'association nivolumab/ipilimumab. Bien que les bénéfices sur la survie globale semblent plus importants chez les patients dont l'expression de PD-L1 est supérieure ou égale à 1 %, les résultats de l'analyse de sous-groupe montrent que l'association améliore significativement la survie, et ce, peu importe le niveau d'expression du PD-L1. Toutefois, toutes les analyses de sous-groupes n'ont pas été corrigées pour la multiplicité et sont donc exploratoires.

En ce qui a trait au profil d'innocuité, la majorité des patients recevant l'association nivolumab/ipilimumab ou le sunitinib ont rapporté des effets indésirables de tous grades confondus, soit 93 % et 97 % respectivement. L'effet indésirable le plus commun dans les deux groupes est la fatigue (37 % contre 49 %). On note plus de rash (22 % contre 13 %) et de prurit (28 % contre 9 %) avec l'association nivolumab/ipilimumab. Toutefois, elle engendre moins de diarrhées (27 % contre 52 %), de syndromes palmo-plantaires (moins de 1 % contre 43 %) et de cas d'hypertension artérielle (2 % contre 40 %) qu'avec le sunitinib. Il y a eu moins d'effets indésirables de grade 3 ou 4 avec l'association, soit 46 % contre 63 %. Les effets indésirables liés au traitement ont mené à l'arrêt de l'association nivolumab/ipilimumab chez 22 % des patients et l'arrêt du sunitinib chez 12 % des patients. Il est à noter que la plupart des patients du groupe nivolumab/ipilimumab ont reçu les quatre doses d'induction (79 %).

Des analyses de qualité de vie, réalisées sur la population présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic de l'étude CheckMate 214 (Cella), ont été appréciées. Les questionnaires utilisés, soit le *Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptoms Index-19 item (*FKSI-19), le *Functional Assesment of cancer therapy-general* (FACT-G) et l'*EuroQol five dimensions*

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

questionnaire, 3-level version (EQ-5D-3L), sont reconnus et validés. Au moins 75 % des patients pressentis ont rempli les questionnaires à chaque évaluation. Il ressort notamment de ces analyses une différence statistiquement significative entre les groupes quant à la variation moyenne du score total FKSI-19 et FACT-G dans le temps, par rapport aux valeurs initiales, en faveur de l'association nivolumab/ipilimumab. Une amélioration similaire est observée dans la plupart des domaines de ces deux questionnaires. La variation moyenne du score EQ-5D-3L semble s'améliorer avec l'association nivolumab/ipilimumab; aucune différence statistiquement significative n'est toutefois observée entre les groupes. L'association nivolumab/ipilimumab prolongerait le délai de détérioration de la qualité de vie, comparativement au sunitinib. Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence étant donné qu'il s'agit d'une étude ouverte, ce qui a tendance à favoriser les résultats du traitement à l'étude. De plus, l'analyse des données de qualité de vie est exploratoire. Néanmoins, l'INESSS estime que la qualité de vie des patients semble s'améliorer avec l'association nivolumab/ipilimumab, par rapport au sunitinib.

Besoin de santé

Actuellement, les options thérapeutiques disponibles et remboursées en première intention de traitement d'un adénocarcinome rénal à cellules claires, avancé ou métastatique, sont le pazopanib, le sunitinib et le temsirolimus. L'efficacité de ces thérapies est limitée chez la population présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic. L'objectif de l'ajout d'un nouveau traitement à l'arsenal thérapeutique en première intention est une réponse au traitement prolongée, une amélioration de la survie, l'absence d'effets indésirables significatifs et le maintien de la qualité de vie. L'association nivolumab/ipilimumab répond donc à un besoin de santé chez les patients présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic. L'ajout de cette thérapie à la *Liste des médicaments – Établissements* permettrait d'introduire l'immunothérapie plus rapidement dans l'algorithme de traitement de l'adénocarcinome rénal.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le nivolumab, en association avec l'ipilimumab, satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique, chez la population présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic.

Motifs de la position unanime

- L'association nivolumab/ipilimumab permet d'améliorer de façon cliniquement significative la survie globale des patients comparativement au sunitinib.
- Cette association permet à une proportion significativement plus importante de patients d'obtenir une réponse objective par rapport au sunitinib. De plus, cette réponse semble plus durable.
- Les avantages observés de l'association nivolumab/ipilimumab ne semblent pas se produire aux dépens d'une toxicité importante.
- L'association nivolumab/ipilimumab représente une nouvelle option thérapeutique en première intention de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique, pour la population présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic. Les bénéfices cliniques observés montrent que cette thérapie comblerait un besoin de santé jugé important chez cette population.

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

- Il existe une incertitude sur la valeur ajoutée d'ipilimumab dans cette association, puisqu'aucune étude n'a évalué le nivolumab en monothérapie en première intention de traitement de l'adénocarcinome rénal.

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

Le prix soumis des fioles de 40 mg et de 100 mg de nivolumab est de 782,22 $ et de 1 955,56 $, respectivement. Celui des fioles de 50 mg et de 200 mg d'ipilimumab est de 5 800 $ et de 23 200 $, respectivement. Pour une personne de 70 kg, le coût de traitement pour les 4 premiers cycles de 21 jours avec le nivolumab et l'ipilimumab est de 65 172 $. Pour les cycles subséquents de 28 jours, le coût de traitement avec le nivolumab en monothérapie, à la dose maximum recommandée de 480 mg, est de 9 387 $. Ce coût est supérieur à celui du sunitinib (4 715 $), du pazopanib (3 854 $) et du temsirolimus (4 700 $). Les pertes en médicament sont considérées dans le calcul des coûts, selon la durée de stabilité du médicament.

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 différentiel de l'association nivolumab/ipilimumab comparativement au sunitinib, pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal, au stade avancé ou métastatique, chez la population présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression (SSP) de la maladie, la survie après la progression (SPP) de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 15 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude CheckMate 214. Ces données sont extrapolées sur l'horizon temporel au moyen de différents modèles paramétriques;
- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie tirées de l'étude CheckMate, obtenues avec l'EQ-5D-3L. Des décréments d'utilité sont appliqués pour prendre en compte les effets indésirables;
- est réalisée selon la perspective d'un système public de soins de santé et des services sociaux dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments et de leur administration, du suivi médical, des traitements subséquents, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables, ainsi que les coûts associés aux soins de fin de vie.

Son ratio coût-utilité incrémental s'établit 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] $/QALY gagné à [redacted] $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 $/QALY gagné ou à 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] % et [redacted] %, respectivement.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité incrémental et a notamment apporté les modifications suivantes :

- Traitements subséquents : Des proportions d'usage pour les traitements subséquents à l'association nivolumab/ipilimumab et au sunitinib sont supposées par le fabricant. L'INESSS retient plutôt celles basées sur les données de l'étude CheckMate 214, lesquelles corrèlent avec les issues cliniques observées au moment de son analyse.

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

- Pertes en médicaments : En raison de l'usage répandu du nivolumab pour d'autres indications, l'INESSS suppose qu'il n'y aurait pas de pertes.
- Survie globale : L'extrapolation par le fabricant repose entièrement sur un modèle paramétrique, lequel génère un gain de survie médiane globale de [redacted] mois en faveur de l'association nivolumab/ipilimumab. D'une part, l'INESSS est d'avis qu'il est préférable d'accorder plus de poids aux données observées de l'étude CheckMate 214 et utilise ainsi celles de l'estimateur de Kaplan-Meier. D'autre part, en l'absence de données appuyant l'hypothèse d'un tel gain de survie par rapport au sunitinib, il retient plutôt une extrapolation des résultats générant un différentiel moins important.
- Horizon temporel : Une importante incertitude demeure quant aux bénéfices de survie globale à très long terme en faveur de l'association nivolumab/ipilimumab. Pour pallier cette incertitude et l'impossibilité de corroborer avec des données probantes un avantage de survie à 10 ans d'environ [redacted] % par rapport au sunitinib, un horizon temporel plus court de 10 ans est retenu.
- Valeurs d'utilité : L'INESSS estime que les valeurs retenues par le fabricant sont très élevées, ce qui est corroboré par la revue des écrits scientifiques. De fait, celle liée à l'état de santé SSP pour un cancer avancé en phase terminale est du même ordre que celle estimée pour la population générale (Guertin 2018). Ce constat s'applique également à la valeur retenue pour l'état de SPP, laquelle est peu étayée dans l'étude CheckMate 214 et inclut les derniers moments de vie. Par conséquent, des valeurs alternatives pour ces états ont été jugées plus adéquates par l'INESSS, ces dernières étant comparables à celles retenues lors des évaluations antérieures.
- Dose de nivolumab en monothérapie : Le fabricant considère qu'une dose de 3 mg/kg, jusqu'à un maximum de 240 mg, serait administrée toutes les 2 semaines. La dose fixe de 480 mg administrée toutes les 4 semaines est explorée en analyse de sensibilité par l'INESSS.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'association nivolumab/ipilimumab au sunitinib pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique

Perspective MSSS	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a]				
1. Traitements subséquents	1,48	1,30	158 268	121 665
2. Pertes en médicaments	1,48	1,30	142 910	109 858
3. Survie globale	1,15	1,04	142 187	136 949
4. Horizon temporel	1,16	1,04	137 699	132 245
5. Valeurs d'utilité	1,48	1,16	149 339	129 128
6. Dose de nivolumab en monothérapie	1,48	1,30	162 345	124 799
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3+4+5	0,88	0,74	135 145	183 830[b]
BORNE INFÉRIEURE				
1+2+3[c]+4+5	1,08	0,87	136 825	157 821
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2+3+4+5+6	0,88	0,74	148 178	201 558
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 0 % que le ratio soit ≤ 50 000 $/QALY gagné et de 1 % qu'il 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.

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

b La perspective de l'analyse a un impact marginal sur le résultat : le ratio coût-utilité différentiel selon une perspective sociétale est d'environ 178 700 $/QALY gagné.

c L'extrapolation des données de survie globale selon l'approche du fabricant est plutôt retenue.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental le plus vraisemblable est de 183 830 $/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, il pourrait varier de 157 821 $/QALY gagné à 201 558 $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné est de 1 %. Par conséquent, l'association nivolumab/ipilimumab n'est pas considérée comme étant une stratégie efficiente.

De plus, l'association serait vraisemblablement inefficiente comparativement au pazopanib. Cette conclusion se base sur le coût de traitement moins élevé du pazopanib par rapport au sunitinib, pour une efficacité similaire entre ceux-ci, et ce, malgré le profil d'innocuité avantageux du pazopanib par rapport au sunitinib.

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 visant le remboursement du nivolumab associé à l'ipilimumab pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal, au stade avancé ou métastatique, est

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

soumise par le fabricant. 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		
Nouveaux cas de cancer du rein (3 ans)	[redacted]	s.o.
Proportion de patients atteints d'un adénocarcinome rénal à cellules claires	[redacted] %	s.o.
Proportion de patients atteints d'un cancer localement avancé ou métastatique, présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic	[redacted] %	s.o
Proportion de patients admissibles à un traitement de première intention	[redacted] %	s.o
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	[redacted]	315, 319 et 323[a]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de nivolumab/ipilimumab (3 ans)	[redacted] %	35 %, 73 % et 78 %
Principale provenance de ces parts de marché	Sunitinib et pazopanib [redacted]	Sunitinib et pazopanib (proportionnellement)
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Poids corporel moyen	≈ [redacted] kg	70 kg
Dose du nivolumab en monothérapie pour une administration toutes les 2 semaines	3 mg/kg	3 mg/kg, jusqu'à un maximum de 240 mg
Pertes en médicament (nivolumab)	Considérées	Non considérées
Coût moyen des traitements		
Nivolumab/ipilimumab	[redacted] $	157 673 $
Sunitinib	[redacted] $	55 167 $
Pazopanib	[redacted] $	44 049 $

s.o. : Sans objet.

a Le nombre de personnes à traiter est estimé à partir des statistiques de facturation de la RAMQ et de son taux de couverture de 59 %.

Selon le fabricant, un impact budgétaire net sur trois ans de [redacted] $ est estimé sur le budget des établissements, celui-ci permettant le traitement de [redacted] patients.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois apporté certaines modifications et celles qui ont le plus d'effet sur les résultats sont les suivantes :

- Nombre de personnes à traiter : Le fabricant utilise une approche épidémiologique pour estimer le nombre de patients admissibles à recevoir, en établissements, le nivolumab en association avec l'ipilimumab. En retenant plutôt les données de facturation de la RAMQ des patients commençant leur thérapie au cours des dernières années avec le sunitinib et le pazopanib comme mesure indirecte de ce nombre, l'INESSS estime un nombre supérieur à celui obtenu par le fabricant. Cette modification augmente les coûts.
- Parts de marché de nivolumab/ipilimumab : Notamment en raison de son avantage sur la survie globale, des parts de marché supérieures sont présumées par l'INESSS au cours des trois prochaines années. Cette modification augmente les coûts.

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

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication à Opdivo[MC] en association avec Yervoy[MC] à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal localement avancé ou métastatique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	11 535 724 $	27 903 391 $	36 106 464 $	75 545 579 $
Nombre de personnes	110	275	370	592[a]
IMPACT NET				
RAMQ[b]	-3 816 843 $	-9 315 335 $	-11 404 874 $	-24 537 052 $
Établissements	11 535 724 $	27 903 391 $	36 106 464 $	75 545 579 $
Total	7 718 881 $	18 588 056 $	24 701 590 $	51 008 527 $
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles[c]			41 138 884 $
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés[d]			60 878 171 $

a Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations tiennent compte des parts de marché du nivolumab/ipilimumab plus faibles (28 %, 58 % et 62 %).
d Les estimations tiennent compte des parts de marché du nivolumab/ipilimumab plus élevées (42 %, 87 % et 93 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 75,5 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements, alors que des économies de 24,5 M$ seraient observées sur celui de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au nivolumab en association avec l'ipilimumab. Globalement, l'impact budgétaire net sur le système de santé serait de 51 M$ sur trois ans; ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 592 patients seraient traités au cours de ces années.

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

L'ajout d'une indication reconnue à Opdivo[MC] en association avec Yervoy[MC], dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à environ 17 M$ pour le traitement d'environ 197 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'ajout d'une indication à cette association. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire; l'ajout de nouvelles indications à des médicaments coûteux à la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose donc un fardeau économique croissant.

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

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication reconnue à Opdivo[MC] en association avec Yervoy[MC] – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 17 022 842 $

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal localement avancé ou métastatique	86 185 $ en coût additionnel moyen par patient	197 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	72 $/heure	236 151 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	68 841 $/place	247 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 $/lit	227 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	239 $/jour	71 142 jours

Perspective du patient
Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues d'une organisation caritative au cours de l'évaluation.

Les personnes atteintes d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé ou métastatique évoquent que la maladie provoque notamment une très grande fatigue souvent chronique, de l'anémie, de l'œdème aux jambes et de la douleur. Le cancer se propage souvent aux poumons et entraîne de la toux, de l'essoufflement et de la douleur à la poitrine. La majorité des personnes atteintes mentionnent que les incertitudes quant à l'avenir et à l'accessibilité à de nouveaux médicaments engendrent fréquemment stress, dépression et insomnie et contribuent à la détérioration de leur qualité de vie, sans compter l'impact sur leur vie familiale. Bien que quelques options thérapeutiques soient disponibles à ce stade de la maladie, les patients témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies efficaces. Ils se disent prêts à tolérer certains effets indésirables si cela leur permet de survivre plus longtemps.

Perspective du clinicien
Aux patients atteints d'un adénocarcinome rénal avancé ou métastatique n'ayant jamais été traités, le sunitinib, le pazopanib et le temsirolimus sont actuellement offerts. Le sunitinib représente généralement l'option de choix. Aucun de ces traitements n'a démontré d'avantage significatif sur la survie des patients. De plus, leur efficacité est limitée chez la population présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic. Une étude de niveau de preuve élevé démontre que l'association nivolumab/ipilimumab prolonge la survie des patients, par rapport au sunitinib, et qu'elle permet à plus de 40 % des patients d'obtenir une réponse objective. Le taux de réponse complète de 9 % est jugé impressionnant dans ce type de cancer. Les effets indésirables que cette association provoque sont connus et peuvent être prévenus ou traités. Il est à noter que les cliniciens ne croient pas que l'administration intraveineuse de l'association nivolumab/ipilimumab, en comparaison de l'administration orale du sunitinib, serait une contrainte majeure pour les patients.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique. L'évolution de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le

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

médecin à divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas aux exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite à la *Liste des médicaments – Établissements*. Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle. Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources qui en résultent et qui ont des conséquences directes sur les soins. Dans ce contexte, ils considèrent qu'un suivi étroit est requis et que le traitement doit être cessé dès que la maladie progresse.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à l'association d'Opdivo[MC] et de Yervoy[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal au stade localement avancé ou métastatique, si certaines conditions sont remplies.

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

Motifs de la position unanime

- Comparativement au sunitinib, l'association nivolumab/ipilimumab permet d'améliorer de façon cliniquement significative la survie globale des patients. De plus, elle permet à une proportion significativement plus importante de patients d'obtenir une réponse objective.
- Les avantages observés de l'association nivolumab/ipilimumab ne semblent pas se produire au prix d'une toxicité importante.
- Elle représente une nouvelle option thérapeutique en première intention de l'adénocarcinome rénal, avancé ou métastatique, pour la population présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic. Les bénéfices cliniques observés permettent d'affirmer que cette thérapie comblerait un besoin de santé jugé important chez cette population.
- Il existe une incertitude sur la valeur ajoutée d'ipilimumab dans cette association, puisqu'aucune étude n'a évalué le nivolumab en monothérapie en première intention de traitement de l'adénocarcinome rénal.
- Puisque, comparé à celui du sunitinib, son ratio coût-utilité incrémental est élevé, à savoir 183 830 $/QALY gagné, l'association nivolumab/ipilimumab n'est pas une option thérapeutique jugée efficiente.
- Des coûts d'environ 51 M$ pourraient s'ajouter au système de santé québécois au cours des trois premières années suivant l'ajout d'une indication.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de cette association pour le traitement de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique constituerait une décision responsable, juste et équitable, si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique. Par ailleurs, une utilisation encadrée par une indication reconnue à la section des médicaments d'exception favoriserait un usage approprié.

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

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Pour chaque baisse de prix de 1 % du nivolumab, le ratio coût-utilité incrémental diminue de 1 836 $/QALY gagné et l'impact budgétaire net sur 3 ans est réduit de 493 903 $.
- Pour chaque baisse de prix de 1 % de l'ipilimumab, le ratio pharmacoéconomique diminue d'environ 601 $/QALY gagné et l'impact budgétaire net sur 3 ans est réduit de 261 553 $.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cella D, Hammers HJ, Greinwald V, et coll.** Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma in the randomized, open-label CheckMate 214 trial. Affiche présentée à l'ASCO à Chicago (États-Unis) le 4 juin 2018.
- **Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, et coll.** Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: The CheckMate 016 Study. J Clin Oncol 2017;35:3851-8.
- **Guertin JR, Feeny D, Tarride JE.** Age- and sex-specific Canadian utility norms, based on the 2013–2014 Canadian Community Health Survey. CMAJ 2018;190(6):E155-61.
- **Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalex R, et coll.** Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med 2015;373:23-34.
- **Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et coll.** Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2018;378(14):1277-90.
- **Petejova N, Martinek A.** Renal cell carcinoma: Review of etiology, pathophysiology and risk factors. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2016;160(2):183-94.
- **Inamura K.** Renal cell tumors: Understanding their molecular pathological epidemiology and the 2016 WHO classification. Int J Mol Sci 2017;18(10).

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

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

PERJETA[MC] ET HERCEPTIN[MC] EMBALLAGE COMBINÉ – Cancer du sein précoce

Avis transmis au ministre en octobre 2018

Marque de commerce : Perjeta – Herceptin Emballage combiné
Dénomination commune : Pertuzumab / trastuzumab
Fabricant : Roche
Forme : Trousse (Solution et poudre pour perfusion intraveineuse)
Teneur : 30 mg/ml (14 ml) – 440 mg

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à l'Emballage combiné de Perjeta[MC] et de Herceptin[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements*, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement adjuvant du cancer du sein.

À l'intention du public

Perjeta[MC] et Herceptin[MC] sont deux médicaments utilisés pour le traitement du cancer du sein précoce et surexprimant le HER2. Ces deux médicaments agissent en bloquant le récepteur HER2 de façon plus importante que si chacun était utilisé séparément. La surexpression du HER2 est présente chez 10 % à 30 % des patientes atteintes de cancer du sein. Chez ces personnes, le risque de récidive est plus élevé que chez celles dont le cancer ne présente pas cette caractéristique. Le traitement actuel consiste en une chirurgie suivie d'une chimiothérapie et de l'Herceptin[MC]. L'ensemble de ce traitement a pour but d'éliminer toute trace de la maladie et d'augmenter les chances de guérison.

L'efficacité et les effets indésirables de l'association de Perjeta[MC] et de Herceptin[MC] ont été évalués dans une étude de bonne qualité, qui la compare à Herceptin[MC] seul. Ces médicaments étaient administrés en ajout à la chirurgie et à la chimiothérapie. Dans la population totale de l'étude, les résultats montrent que l'ajout de Perjeta[MC] au traitement usuel diminue de peu le risque de récidive de la maladie. Il faut traiter un grand nombre de personnes avec ce médicament et les exposer à des effets indésirables potentiels pour qu'une petite proportion en bénéficie, c'est-à-dire qu'il faut traiter 112 patientes pour prévenir une seule récidive à 3 ans. L'ajout de Perjeta[MC] au traitement usuel n'a pas démontré qu'il prolonge la vie.

Santé Canada recommande l'utilisation de cette association seulement pour un groupe restreint de personnes, soit celles dont le cancer a atteint les ganglions ou celles dont le cancer présente des récepteurs hormonaux négatifs. Ce sont deux sous-groupes de l'étude évaluée; le risque que la maladie revienne est plus grand chez les patientes qui présentent ces caractéristiques. Cependant, les données ne permettent pas de reconnaître une efficacité supérieure à celle observée dans la population totale. En conclusion, les résultats montrent que le bénéfice est trop faible pour reconnaître une valeur thérapeutique à la combinaison dans la population totale et les sous-groupes de l'étude évaluée.

La valeur thérapeutique de Perjeta[MC] et Herceptin[MC] n'étant pas reconnue, les quatre autres aspects

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

prévus par la loi (justesse du prix, rapport entre le coût et l'efficacité du traitement, conséquences de l'inscription du médicament à la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et des services sociaux, ainsi que l'opportunité de l'inscription du médicament à la liste au regard de l'objet du régime général) n'ont pas été évalués.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal humanisé qui antagonise l'activité du récepteur HER2 en ciblant certaines régions de son domaine extracellulaire. Il possède un mode d'action distinct et complémentaire à celui du trastuzumab sur ce récepteur, entraînant l'arrêt de la croissance cellulaire et l'apoptose. La liaison simultanée du pertuzumab et du trastuzumab à deux épitopes différents du domaine extracellulaire de HER2 assure une inhibition de sa signalisation supérieure à celle exercée par l'une ou l'autre des molécules seules. Le pertuzumab est actuellement inscrit à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer du sein métastatique et surexprimant le HER2 (HER2+). Il est également indiqué en association avec le trastuzumab et la chimiothérapie pour le traitement adjuvant des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce surexprimant HER2, avec atteinte des ganglions lymphatiques et/ou à récepteurs hormonaux négatifs. Il s'agit de la première évaluation de l'Emballage combiné de Perjeta[MC] et de Herceptin[MC] par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du sein est la néoplasie la plus fréquemment diagnostiquée et la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes au Québec. Selon les prévisions de la Société canadienne du cancer, 1 femme sur 8 sera atteinte d'un cancer du sein au cours de sa vie et 1 sur 31 en mourra. En 2017, il est estimé qu'environ 6 560 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués et que 1 315 décès ont été enregistrés au Canada. La surexpression du récepteur HER2 est présente chez 10 à 30 % des patientes avec cancers du sein invasifs (Vrbic 2013). Bien que la surexpression de HER2 soit prédictive d'une sensibilité aux inhibiteurs de HER2, elle demeure associée à une forme plus agressive de la maladie, à des taux de récidive plus élevés et à un pronostic de survie plus sombre. Par ailleurs, une atteinte ganglionnaire et des récepteurs hormonaux négatifs sont deux facteurs de mauvais pronostic (Cianfrocca 2004).

Le traitement adjuvant pharmacologique du cancer du sein HER2+ consiste en un régime de chimiothérapie à base d'anthracyclines ou de taxanes pendant quelques mois. À ce traitement s'ajoute le trastuzumab durant un an. Dans le cas où le cancer est hormonosensible, une hormonothérapie peut être administrée pendant un minimum de cinq ans. De 26 à 31 % des patientes auront une récidive après un suivi d'environ 10 ans malgré les traitements administrés (Perez 2014, Cameron 2017).

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

Analyse des données
Parmi les publications analysées, l'étude APHINITY (von Minckwitz 2017), complétée par des données de qualité de vie (Baselga 2018), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude APHINITY est un essai de phase III, prospectif, à répartition aléatoire, à double insu et multicentrique, qui a pour but de comparer l'efficacité du pertuzumab à celle d'un placebo, tous deux en ajout au trastuzumab et à un régime de chimiothérapie standard. Il a été réalisé sur 4 805 sujets, dont 11 hommes, atteints d'un cancer du sein précoce et HER2+. Celui-ci devait être complètement réséqué, et les sujets devaient être admissibles à une chimiothérapie adjuvante. Les sujets admissibles à l'étude devaient présenter l'une de ces caractéristiques :

- une atteinte ganglionnaire;
- une tumeur de plus de 1 cm;
- une tumeur de 0,5 à 1,0 cm et un facteur de risque de récidive (défini par une tumeur de grade histologique 3, des récepteurs hormonaux négatifs ou un âge de moins de 35 ans).

La chimiothérapie, incluant une anthracycline ou une taxane, était commencée dans les huit semaines suivant la chirurgie; plusieurs régimes de chimiothérapie étaient possibles, au choix de l'investigateur. Une hormonothérapie ainsi que de la radiothérapie pouvaient être utilisées si elles étaient indiquées et selon les pratiques locales.

Le pertuzumab était administré par voie intraveineuse à la posologie de 840 mg pour le premier cycle puis 420 mg tous les 21 jours pendant 18 cycles au maximum, soit environ un an. Les doses de trastuzumab étaient de 8 mg/kg pour la première dose puis de 6 mg/kg par la suite et ce médicament était administré le même jour que le pertuzumab. La stratification a été effectuée selon le statut ganglionnaire, le régime de chimiothérapie adjuvante (avec ou sans anthracycline), le statut des récepteurs hormonaux, la région géographique et la version du protocole. La version du protocole fait référence à un amendement qui a limité l'inclusion des sujets à ceux présentant une atteinte ganglionnaire. L'objectif de ce changement était d'augmenter la proportion de sujets chez qui le risque de récidive était plus élevé, afin d'atteindre plus rapidement le nombre d'événements anticipé.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans maladie invasive. L'analyse de ce paramètre était prévue après la survenue de 379 événements. Certains paramètres secondaires ont été évalués selon une séquence hiérarchisée. Les principaux résultats obtenus après un suivi médian de 45,4 mois, chez la population en intention de traiter et selon les deux sous-groupes ciblés par la présente évaluation, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats de l'étude APHINITY (von Minckwitz 2017)

Paramètre d'efficacité à 3 ans	Pertuzumab + trastuzumab + chimiothérapie[a]	Placebo + trastuzumab + chimiothérapie[a]	RRI (IC95 %) valeur p
POPULATION EN INTENTION DE TRAITER (PERTUZUMAB : N = 2 400, PLACEBO : N = 2 404)			
Survie sans maladie invasive	94,1	93,2	0,81 (0,66 à 1,00) p = 0,045
Survie globale	97,7[b]	97,7[b]	0,89 (0,66 à 1,21) p = 0,467
SOUS-GROUPE GANGLIONS POSITIFS (PERTUZUMAB : N = 1 503, PLACEBO : N = 1 502)			
Survie sans maladie invasive[c]	92,0	90,2	0,77 (0,62 à 0,96) p = 0,02
Survie globale[c]	[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted] à [redacted]) p = n.d.
SOUS-GROUPE RÉCEPTEURS HORMONAUX NÉGATIFS (PERTUZUMAB : N = 864, PLACEBO : N = 858)			
Survie sans maladie invasive[c]	92,8	91,2	0,76 (0,56 à 1,04) p = 0,085
Survie globale[c]	[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted] à [redacted]) p = n.d.

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; n.d. : Non disponible; RRI : Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*).

a Résultat exprimé en pourcentage de sujets n'ayant pas expérimenté d'événements, dérivé de l'estimateur de Kaplan-Meier.

b Résultat tiré de la monographie de produit de Perjeta[MC], 30 août 2018.

c Analyse exploratoire.

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

- Cette étude est jugée d'un niveau de preuve élevé, car il s'agit d'un essai de phase III, à répartition aléatoire, réalisé à double insu et de bonne qualité méthodologique.
- Elle inclut un nombre élevé de sujets. La répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et les sujets étaient bien répartis entre les groupes. La stratification a été effectuée selon des facteurs jugés pertinents. Très peu de sujets ont été perdus de vue au suivi, le pourcentage de déviations majeures au protocole est similaire dans les deux groupes, ce qui limite l'impact de ce biais, et le plan statistique est adéquat.
- Bien que la survie globale soit généralement le paramètre d'évaluation principal le plus pertinent dans l'évaluation de l'efficacité d'un traitement adjuvant, la survie sans maladie invasive, un marqueur intermédiaire, est jugée acceptable dans le contexte du cancer du sein HER2+.

Au regard de la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Le choix du comparateur est adéquat puisque la combinaison trastuzumab et chimiothérapie représente le standard de soin pour le traitement adjuvant du cancer du sein HER2+.
- Les caractéristiques de base des sujets sont suffisamment détaillées. Ils étaient d'un âge médian de 51 ans. La majorité avait une atteinte ganglionnaire (environ 62,5 %). Environ 36 % d'entre eux avaient des récepteurs hormonaux négatifs. La majorité avait une tumeur de 2 cm ou plus (environ 60 %).
- La population étudiée correspond à celle qui serait traitée à ce stade de la maladie au Québec, à l'exception du pourcentage de sujets présentant une atteinte ganglionnaire, qui est plus élevé qu'en pratique. En incluant dans l'étude APHINITY cette population au risque de récidive plus

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

élevé, il est possible que le gain sur la survie sans maladie invasive par l'ajout du pertuzumab soit surestimé.

Population totale

Les résultats montrent que le pertuzumab augmente de 0,9 % en valeur absolue et de façon statistiquement significative la proportion de sujets sans récidive à trois ans, puisque la valeur p est inférieure au seuil prédéterminé. Il y a une diminution de 19 % du risque relatif de récidive. La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de ce dernier résultat est de 1,00, ce qui suscite un questionnement. De plus, l'intervalle de confiance est large, ce qui indique un manque de précision du résultat, malgré le très grand nombre de sujets inclus dans cette étude. L'ampleur de ce gain est jugée faible et cliniquement peu significative; le nombre de personnes à traiter est de 112 pour prévenir une récidive à 3 ans. Le nombre d'événements, déjà peu élevé, pourrait être surestimé par la trop grande représentativité des personnes avec ganglions positifs dans cette étude. En ce qui concerne la survie globale, aucun gain n'a été observé en faveur du pertuzumab et le pourcentage de personnes en vie est identique; les courbes de Kaplan-Meier sont superposées. Des données à plus long terme sont nécessaires pour mieux évaluer ce paramètre.

Il n'y a pas de différence notable entre les deux groupes quant à l'innocuité. On remarque toutefois que le rash (12,1 % contre 7,5 %) et la diarrhée (33,0 % contre 16,9 %) sont plus fréquents dans le bras pertuzumab. La diarrhée de grade 3 ou plus est également plus importante (9,8 % contre 3,7 %). La toxicité cardiaque est rare, mais peut être sérieuse. On a observé de l'insuffisance cardiaque de classe III ou IV (selon la classification fonctionnelle de la *New York Heart Association*) ou une diminution substantielle de la fraction d'éjection chez 0,6 % contre 0,2 % des sujets. Parmi les sujets ayant développé une toxicité cardiaque, la majorité a toutefois eu une réversibilité de l'effet. Globalement, les sujets ont pu recevoir la plupart des doses prévues (84,5 % contre 87,4 %), ce qui témoigne d'un profil d'innocuité généralement comparable lors de l'ajout du pertuzumab au traitement standard.

L'étude APHINITY (von Minckwitz, Baselga) a évalué la qualité de vie au moyen des questionnaires de l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30* (EORTC QLQ-C30), de l'*EORTC QOL Module for Breast Cancer* (QLQ-BR23) et de l'*EuroQol-5 Dimension* (EQ-5D 3L). Plus de 85 % des personnes ont répondu aux questionnaires. Il ressort notamment de ces analyses une absence de différence entre les deux groupes. L'INESSS est d'avis que l'ajout du pertuzumab au traitement standard ne semble pas avoir un effet préjudiciable sur la qualité de vie des sujets.

Sous-populations ciblées

Une atteinte ganglionnaire et des récepteurs hormonaux négatifs sont deux facteurs de risque indépendants de mauvais pronostic pour le cancer du sein précoce. Il existe donc une plausibilité biologique que les personnes des deux sous-groupes ciblés par l'avis de conformité de Santé Canada pourraient en bénéficier davantage. Les résultats montrent un gain de 1,8 % en valeur absolue quant à la proportion de sujets sans récidive après 3 ans dans le sous-groupe ganglions positifs. Cela correspond à un nombre de personnes à traiter de 56 pour prévenir une récidive et à une diminution du risque de récidive de 23 %. D'autre part, le gain pour la population avec récepteurs hormonaux négatifs est de 1,6 % (diminution du risque de récidive de 24 %). Le nombre de personnes à traiter dans ce sous-groupe

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

est de 63. Les éléments-clés relevés pendant l'analyse des résultats des deux sous-groupes ciblés sont les suivants :

- Les analyses de sous-groupes étaient préspécifiées au protocole et ces covariables faisaient partie des facteurs de stratification.
- Le devis de l'étude APHINITY n'a pas été conçu pour évaluer adéquatement les paramètres cliniques dans ces sous-populations. Les analyses de sous-groupes sont exploratoires; par conséquent, les résultats doivent être interprétés avec prudence.
- La taille d'échantillon n'a pas été calculée pour chacun des sous-groupes. Le nombre de sujets est insuffisant dans chacun des sous-groupes, ce qui augmente la probabilité d'erreur de type II.
- Il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des tests statistiques vu les comparaisons multiples des sous-groupes, ce qui augmente la probabilité d'erreur de type I.
- Un test d'interaction a été effectué pour chacune des covariables afin d'identifier des sources d'hétérogénéité. Ce test était préspécifié au protocole. Il n'a pu démontrer une hétérogénéité pour le statut ganglionnaire et les récepteurs hormonaux puisque la valeur p de ce test est supérieure à 0,10. On ne peut donc exclure que les différences observées pour les sous-groupes (ganglions positifs par rapport aux négatifs, récepteurs hormonaux positifs par rapport aux négatifs) soient le fruit du hasard. Il n'est pas démontré que l'effet du traitement dans les sous-groupes soit de plus grande ampleur que dans la population totale.

En raison de ces limites méthodologiques, les résultats obtenus de l'analyse des sous-groupes de sujets avec ganglions positifs et avec récepteurs hormonaux négatifs ne permettent pas de reconnaître un gain supérieur à celui observé dans la population en intention de traiter.

Besoin de santé

Les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ ont un risque de récidive augmenté. Cette caractéristique est un facteur pronostic; elle orientera les choix thérapeutiques tout au long de l'évolution de la maladie. Les patientes dont la tumeur peut être réséquée peuvent se voir offrir une chimiothérapie à base d'une anthracycline ou d'une taxane pendant quelques mois, en plus du trastuzumab (ciblant le HER2) pendant un an. Ce traitement est à visée curative. Malheureusement, malgré cette thérapie, plusieurs patientes voient leur maladie récidiver à distance. D'autres options de traitement sont alors disponibles, mais la visée est généralement palliative, l'objectif étant de prolonger la vie et d'en maintenir la qualité.

L'ajout du pertuzumab au trastuzumab (double blocage du HER2) et à la chimiothérapie représente une nouvelle option de traitement. Cette thérapie pourrait combler un besoin de santé en diminuant le risque de récidive et en éliminant les micrométastases résiduelles après la chirurgie. Ce besoin est d'autant plus important pour les patientes dont le risque de récidive est le plus élevé, entre autres celles présentant une atteinte ganglionnaire et celles dont la tumeur est insensible aux manipulations hormonales, ce dernier sous-groupe ne pouvant bénéficier d'une hormonothérapie. Finalement, les données ne démontrent pas que l'ajout du pertuzumab à la combinaison chimiothérapie et trastuzumab procure des bénéfices cliniquement significatifs, que ce soit chez la population totale ou dans celles des sous-groupes de sujets à risque. L'association du pertuzumab et du trastuzumab ne répond donc pas au besoin de santé.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que l'association du pertuzumab et du trastuzumab ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement adjuvant du cancer du sein HER2+.

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

Motifs de la position unanime

- Le bénéfice clinique du pertuzumab en valeur absolue sur la survie sans maladie invasive dans l'étude APHINITY est jugé très faible en comparaison de celle du placebo. De plus, certaines limites statistiques laissent planer un doute sur les résultats malgré une taille d'échantillon importante.
- Aucun gain de survie globale n'est démontré.
- L'utilisation de l'association du pertuzumab et du trastuzumab en traitement adjuvant pourrait en limiter le recours en maladie métastatique, où son avantage est reconnu.
- Les résultats obtenus dans les sous-groupes ganglions positifs et récepteurs hormonaux négatifs sont exploratoires : une étude de niveau de preuve supérieur est nécessaire pour les évaluer formellement.
- Le profil d'innocuité de cette association de médicaments est acceptable.
- L'association du pertuzumab et du trastuzumab ne répond pas à un besoin de santé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Baselga J, Peterson JA, Clark E, et coll.** Patient (pt)-reported function and symptoms in APHINITY: A randomized comparison of chemotherapy (C) + trastuzumab (H) + placebo (Pla) versus C + H + pertuzumab (P) as adjuvant therapy in pts with HER2-positive early breast cancer (EBC). Abrégé présenté au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology 2018; 1er au 5 juin 2018, Chicago, Illinois, États-Unis.
- **Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et coll.** 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer; final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. Lancet 2017;389:1195-205.
- **Cianfrocca M, Goldstein LJ.** Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. Oncologist 2004;9(6):606-16.
- **Comité directeur des statistiques sur le cancer de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2017. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer, 2017.
- **Hoffmann-La Roche Canada**, monographie de produit de Perjeta[MC], 30 août 2018, 48p.
- **Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et coll.** Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. J Clin Oncol 2014;32(33):3744-52.
- **von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et coll.** Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2017;377(2):122-31.
- **Vrbic S, Pejcic I, Filipovic S, et coll.** Current and future anti-HER2 therapy in breast cancer. J BUON 2013;18(1);4-16.

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

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

SEGLUROMET[MC] – Diabète de type 2

Avis transmis au ministre en octobre 2018

Marque de commerce : Segluromet
Dénomination commune : Ertugliflozine/metformine (chlorhydrate de)
Fabricant : Merck
Forme : Comprimé
Teneurs : 2,5 mg – 500 mg, 2,5 mg – 1 000 mg, 7,5 mg – 500 mg, 7,5 mg – 1 000 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Segluromet[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète de type 2, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception

Indication reconnue pour le paiement proposée

- pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 :

  - lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace;
    et
  - lorsque la dose maximale optimale de metformine est stable depuis au moins un mois.

  Par inefficacité, on entend la non-atteinte de la valeur d'hémoglobine glyquée ($HbA1_c$) adaptée au patient.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Segluromet[MC] est une association à doses fixes regroupant en un seul comprimé l'ertugliflozine (Steglatro[MC]) et la metformine (Glucophage[MC] et versions génériques). L'ertugliflozine est un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) qui réduit la réabsorption du glucose filtré au niveau du rein, ce qui augmente son excrétion urinaire et abaisse ainsi la glycémie. La metformine représente le traitement pharmacologique oral de premier choix du diabète de type 2. Elle est inscrite à la section régulière des listes des médicaments, alors que l'ertugliflozine fait l'objet d'une recommandation dans le cadre des présents travaux. Cette association est notamment indiquée chez les adultes dont le diabète de type 2 n'est pas maîtrisé de façon adéquate avec la metformine ou qui sont déjà traités avec la metformine et l'ertugliflozine prises séparément. Par ailleurs, l'association dapagliflozine/metformine (Xigduo[MC]), une autre combinaison d'un inhibiteur du SGLT2 avec de la metformine, est actuellement

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

inscrite à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments. Il s'agit de la première évaluation de Segluromet[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Évaluation de la coadministration de l'ertugliflozine avec la metformine

L'INESSS a évalué la valeur thérapeutique de l'ertugliflozine (INESSS 2018) en association avec la metformine, sur la base de l'étude VERTIS MET (Rosenstock 2018). Il a reconnu que l'ajout de l'ertugliflozine à la metformine améliore le contrôle glycémique de façon cliniquement significative, comparativement à la metformine seule. De plus, bien que l'ertugliflozine entraîne une perte pondérale et une diminution de la tension artérielle systolique (TAS) plus importante que celles observées avec la metformine, il a été jugé que ces dernières sont insuffisantes pour lui octroyer un bénéfice incrémental. En ce qui concerne l'innocuité, l'ajout de l'ertugliflozine à la metformine n'augmente pas l'incidence d'épisodes d'hypoglycémie symptomatique, comparativement à la metformine seule. Les mycoses génitales sont cependant plus fréquentes et constituent un effet de classe connu des inhibiteurs du SGLT2. La prise d'ertugliflozine en association avec la metformine est donc bien tolérée.

Une méta-analyse en réseau non publiée, soumise par le fabricant, a également été considérée. Sur la base des résultats de cette dernière et de l'expérience clinique, l'efficacité de l'ertugliflozine sur le contrôle glycémique, le poids corporel et la TAS est jugée d'ampleur comparable à celle des trois autres inhibiteurs du SGLT2 indiqués en association avec la metformine, qui sont inscrits sur les listes des médicaments, soit la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine. Notons que les résultats de la méta-analyse en réseau ne permettent pas de conclure sur l'innocuité comparative entre les inhibiteurs du SGLT2 lorsqu'ils sont pris en ajout à la metformine. Toutefois, de l'avis d'experts, rien n'indique que le profil d'innocuité de l'ertugliflozine serait différent de celui des autres inhibiteurs du SGLT2 lorsqu'ils sont coadministrés avec la metformine.

En tenant compte des éléments qui précèdent, l'INESSS a considéré que la prise d'ertugliflozine en association avec la metformine satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

Analyse des données de pharmacocinétique

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique de Segluromet[MC], l'INESSS a retenu cinq études non publiées.

Bioéquivalence entre l'ertugliflozine de Segluromet[MC] et celle en comprimés individuels

Les études non publiées P046/1054 et P050/1058 sont des essais de phase I, à répartition aléatoire et à devis ouvert, réalisés en chassé-croisé sur des adultes sains. Elles ont pour but d'établir la bioéquivalence entre Segluromet[MC] et ses composantes individuelles. Les participants ont été répartis pour recevoir une dose unique de chacun des traitements. Seules les données concernant l'ertugliflozine sont retenues, car une metformine de source européenne et américaine a été utilisée pour les études P046/1054 et P050/1058, respectivement. Les résultats montrent que l'ertugliflozine de l'association à doses fixes est bioéquivalente à celle prise seule pour chacune des teneurs évaluées. En effet, les intervalles de confiance à 90 % (IC90 %) des ratios de la surface sous la courbe et les ratios de la concentration plasmatique maximale sont compris entre 80 et 125 %. Par ailleurs, d'autres données non publiées montrent que l'administration d'aliments avec l'association à doses fixes n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'ertugliflozine.

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

Bioéquivalence entre la metformine de Segluromet[MC] et la metformine canadienne
Les études non publiées P052/1060 et P053/1061 ont pour but de démontrer la bioéquivalence entre la metformine de l'association à doses fixes et la metformine de source canadienne. Il s'agit d'essais de phase I, à répartition aléatoire et à devis ouvert, réalisés en chassé-croisé sur des adultes sains. Les sujets ont été répartis pour recevoir une dose unique de chacun des traitements, à jeun ou avec des aliments. Les résultats montrent que la metformine incluse dans l'association est bioéquivalente à celle de source canadienne pour chacune des teneurs évaluées. En effet, les IC90 % des ratios de la surface sous la courbe et les ratios de la concentration plasmatique maximale sont compris entre 80 et 125 %.

Comparaison pharmacocinétique entre la prise biquotidienne et uniquotidienne de l'ertugliflozine
L'étude non publiée P035/1051 est une étude de pharmacocinétique qui a pour but de démontrer que l'exposition à l'ertugliflozine en prise biquotidienne, telle que recommandée pour Segluromet[MC], est équivalente à celle prise de façon uniquotidienne telle que requise pour Steglatro[MC]. Il s'agit d'un essai ouvert à doses multiples et à répartition aléatoire, réalisé en chassé-croisé sur des sujets sains répartis en deux cohortes. Les sujets de la première cohorte ont reçu l'ertugliflozine à la dose de 5 mg une fois par jour ou 2,5 mg deux fois par jour pendant six jours. Ceux de la deuxième cohorte ont reçu l'ertugliflozine à la dose de 15 mg une fois par jour ou 7,5 mg deux fois par jour pendant six jours. Les résultats montrent que la surface sous la courbe de la prise biquotidienne d'une dose de 2,5 mg ou de 7,5 mg d'ertugliflozine est équivalente, à l'état d'équilibre, à celle de la prise uniquotidienne d'une dose de 5 mg ou de 15 mg, respectivement. En effet, l'IC90 % des ratios est compris entre 80 et 125 %, et ce, pour les deux cohortes.

Besoin de santé
Plusieurs comprimés d'association composés d'un agent antihyperglycémiant et de metformine sont inscrits sur les listes des médicaments. Toutefois, seule la dapagliflozine/metformine inclut un inhibiteur du SGLT2 et est disponible à certaines conditions. Par conséquent, Segluromet[MC] représenterait, tout au plus, une option supplémentaire lorsqu'un comprimé incluant un inhibiteur du SGLT2 et la metformine est privilégié.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que Segluromet[MC] satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des personnes diabétiques de type 2.

Motifs de la position unanime

- La prise d'ertugliflozine en association avec la metformine améliore de façon cliniquement significative le contrôle glycémique, comparativement à la metformine seule.
- La perte pondérale et la diminution de la TAS observées avec l'ajout d'ertugliflozine à la metformine ne sont pas jugées cliniquement suffisantes par rapport à la metformine seule pour attribuer une efficacité incrémentale à l'ertugliflozine.
- L'efficacité de l'ertugliflozine sur le contrôle de la glycémie, du poids corporel et de la TAS est jugée d'ampleur comparable à celle des autres inhibiteurs du SGLT2 indiqués en association avec la metformine.
- La coadministration de l'ertugliflozine avec la metformine est bien tolérée.
- Segluromet[MC] est bioéquivalent à ses composants individuels.

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

- L'aire sous la courbe de la prise biquotidienne d'une dose de 2,5 mg ou de 7,5 mg d'ertugliflozine est équivalente, à l'état d'équilibre, à la prise uniquotidienne d'une dose de 5 mg ou de 15 mg, respectivement.
- Segluromet[MC] représenterait, tout au plus, un choix supplémentaire pour le traitement de cette condition.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de Segluromet[MC] est de 1,23 $ pour chacune des teneurs. Son coût mensuel de traitement, à la posologie d'un comprimé deux fois par jour, est de 74 $. Comparativement aux autres associations à doses fixes, constituées d'un inhibiteur du SGLT2 ou de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) et de la metformine, il appert qu'il est équivalent à celui de Xigduo[MC] et inférieur à celui de Janumet[MC] (82 $), Janumet[MC] XR (82 $) et Komboglyze[MC] (76 $). Toutefois, il est supérieur à celui de Jentadueto[MC] (71 $) et Kazano[MC] (69 $).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée a été soumise par le fabricant. Segluromet[MC] y est comparé aux autres associations à doses fixes constituées d'un inhibiteur du SGLT2 et de la metformine, soit Invokamet[MC], Synjardy[MC] et Xigduo[MC]. Cette analyse repose sur l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre ces associations. Elle porte sur un horizon temporel quotidien, s'appuie sur les résultats de la méta-analyse en réseau précitée et est réalisée selon la perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux dans laquelle seuls les coûts en médicament sont considérés. Le fabricant indique que Segluromet[MC] aurait un coût de traitement quotidien inférieur à celui d'Invokamet[MC] et Synjardy[MC], mais équivalent à celui de Xigduo[MC].

Selon l'INESSS, sur la base de l'ensemble des données de bioéquivalence et des données cliniques présentées, l'efficacité et l'innocuité de Segluromet[MC] sont considérées comme semblables à celles de ses composantes prises séparément. Ainsi, par extension, les comparateurs de l'association à doses fixes sont les mêmes que ceux de Steglatro[MC] pris en association avec la metformine et l'analyse de minimisation des coûts constitue un devis adéquat. Toutefois, puisque Steglatro[MC] n'est pas inscrit sur les listes, il ne peut être retenu comme étant un comparateur adéquat. Pour la même raison, l'INESSS ne peut retenir Invokamet[MC] et Synjardy[MC], lesquels sont inclus dans l'analyse du fabricant. De plus, en vertu des extraits d'avis antérieurs émis par l'INESSS, il reconnaît une efficacité et un profil d'innocuité similaires entre les inhibiteurs du SGLT2 et les inhibiteurs de la DPP-4; c'est pourquoi il intègre également ces derniers.

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

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant l'association à doses fixes Segluromet[MC] à celles incluant un inhibiteur du SGLT2 ou de la DPP-4 et la metformine pour le traitement du diabète de type 2 (INESSS)

Médicament	Coût mensuel[a]	Parts de marché[b]
Segluromet[MC] (ertugliflozine/metformine)	74 $	s.o.
Coût moyen pondéré	81 $	
Janumet[MC] et Janumet[MC] XR (sitagliptine/metformine)	82 $	82 %
Jentadueto[MC] (linagliptine/metformine)	71 $	6 %
Kazano[MC] (alogliptine/metformine)	69 $	1 %
Komboglyze[MC] (saxagliptine/metformine)	76 $	12 %
Xigduo[MC] (dapagliflozine/metformine)	74 $	0 %

DPP-4 : Dipeptidylpeptidase-4; SGLT2 : Cotransporteur sodium-glucose de type 2; s.o. : Sans objet.

a Seuls les coûts d'acquisition en médicament sont considérés.

b Parts obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1er août 2017 au 31 juillet 2018, selon le nombre d'ordonnances standardisées pour 30 jours.

En tenant compte du coût de traitement inférieur à celui pondéré de ses comparateurs, l'INESSS juge que Segluromet[MC] est une option de traitement efficiente pour la prise en charge du diabète de type 2.

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

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire fondée sur des données de facturation des ordonnances des associations à doses fixes composées d'un inhibiteur du SGLT2 et de metformine. Il suppose qu'il n'y aura pas d'expansion du marché consécutive à l'arrivée de Segluromet[MC]. Dans les trois premières années suivant son inscription, il est estimé que le produit prendrait respectivement [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % des parts de ce marché; elles proviendraient [redacted]. Toutefois, puisque le fabricant suppose que la quantité d'ordonnances attendues pour ces agents comparateurs est de [redacted], il conclut que l'impact budgétaire de l'inscription de Segluromet[MC] serait [redacted] au cours de ses trois premières années.

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

- Comparateurs de Segluromet[MC] : Xigduo[MC], seule association à doses fixes constituée d'un inhibiteur du SGLT2 et de metformine inscrite sur les listes, constitue un comparateur adéquat à Segluromet[MC]. Également, l'INESSS considère que ce dernier entrera en concurrence avec les inhibiteurs du SGLT2, à savoir Forxiga[MC], Invokana[MC] et Jardiance[MC], administrés en concomitance avec la metformine.
- Taille du marché : L'INESSS ne retient pas l'hypothèse avancée par le fabricant, à savoir [redacted] dans le marché des associations à doses fixes constituées d'un inhibiteur du SGLT2 et de metformine au cours des trois prochaines années. En considérant notamment les données de facturation de la RAMQ, il estime quant à lui un total de près de 8 000 ordonnances pour ce marché dès la troisième année. À celui-ci s'ajoute le marché des

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

inhibiteurs du SGLT2 administrés en concomitance avec la metformine, qui atteint plus de 342 000 ordonnances à la même échéance.

- Parts de marché de Segluromet[MC] : Bien qu'elles s'appliquent sur [redacted], le fabricant estime que les parts de marché seraient d'environ [redacted] % à trois ans. L'INESSS considère cela comme réaliste dans le marché des associations à doses fixes. Toutefois, dans celui constitué des inhibiteurs du SGLT2 administrés en concomitance avec la metformine, ces parts sont jugées optimistes étant donné qu'il existe déjà des inhibiteurs du SGLT2, seuls ou en association, et que Segluromet[MC] ne possède pas de caractère distinctif. L'INESSS a donc considéré des parts de 1,2 %, 1,8 % et 2,4 %.

Impacts budgétaires de l'inscription de Segluromet[MC] à la *Liste des médicaments* pour le traitement du diabète de type 2 (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	252 823 $	517 415 $	900 665 $	1 670 903 $
Ordonnances standardisées	3 404	6 959	11 852	22 215
IMPACT NET[b]				
RAMQ	-43 573 $	-81 756 $	-130 650 $	-255 979 $
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles[c]			-204 783 $
	Pour 3 ans, économies les plus élevées[d]			-307 174 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché diminuées (1 %, 1,4 % et 1,9 %).
d Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché augmentées (1,4 %, 2,2 % et 2,8 %).

Ainsi, l'INESSS estime que le budget de la RAMQ pourrait bénéficier d'économies d'environ 256 000 $ au cours des trois prochaines années suivant l'inscription de Segluromet[MC].

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 Segluromet[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète de type 2, si certaines conditions sont remplies.

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

Motifs de la position unanime

- L'efficacité et l'innocuité de Segluromet[MC] sont semblables à celles de ses composantes prises en concomitance.
- L'association ertugliflozine/metformine constituerait une option supplémentaire.
- Le coût de traitement mensuel avec Segluromet[MC] est inférieur à celui moyen pondéré de ses comparateurs.
- Des coûts moindres d'environ 256 000 $ seraient attendus sur le budget de la RAMQ au cours des trois prochaines années suivant l'inscription de cette association à doses fixes.

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

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'inscription de Segluromet[MC] constitue une décision responsable, juste et équitable, s'il est inscrit à la section des médicaments d'exception.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Pour chaque baisse de prix de 1 % de Segluromet[MC], l'économie budgétaire nette sur trois ans est augmentée de 15 210 $.
- Afin de simplifier l'analyse de minimisation des coûts, l'INESSS a omis les inhibiteurs du SGLT2 et les inhibiteurs de la DPP-4 pris en concomitance avec la metformine. Toutefois, ceux-ci pourraient également constituer des comparateurs adéquats de l'association à doses fixes. Il ressort de cette comparaison que Segluromet[MC] demeure une stratégie efficiente. Il convient de noter, d'une part, que cette conclusion repose sur le prix de vente garanti soumis par les fabricants et, d'autre part, que Jardiance[MC] a été jugée comme étant une stratégie non efficiente.
- Le coût de l'association à dose fixe (83 $) est inférieur à celui de la prise concomitante des composantes libres (93 $ à 95 $), dont la metformine administrée en concomitance avec l'empagliflozine, laquelle fait l'objet d'une recommandation dans le présent avis. Ces coûts incluent ceux des services professionnels du pharmacien.
- Invokamet[MC] et Synjardy[MC] sont deux associations à doses fixes constituées d'un inhibiteur du SGLT2 et de metformine pour lesquelles l'INESSS a émis une recommandation; le ministre a toutefois sursis à leur inscription. Advenant leur ajout sur les listes des médicaments, elles constitueraient des comparateurs pertinents pour Segluromet[MC].

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence de la santé publique du Canada.** Le diabète au Canada : Perspective de santé publique sur les faits et chiffres. 2011. 120p. [En ligne. Page consultée le 7 août 2018] https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/phac-aspc/cd-mc/publications/diabetes-diabete/facts-figures-faits-chiffres-2011/pdf/facts-figures-faits-chiffres-fra.pdf
- **Rosenstock J, Frias J, Páll D, et coll.** Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). Diabetes Obes Metab 2018;20(3):520-9.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Xigduo[MC] – Diabète de type 2. Québec, Qc : INESSS;2016. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2017/Xigduo_2016_12.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Jardiance[MC] – Diabète de type 2. Québec, Qc : INESSS;2016. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2016/Jardiance_2016_06.pdf

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

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

STEGLATRO[MC] – Diabète de type 2
Avis transmis au ministre en octobre 2018

Marque de commerce : Steglatro
Dénomination commune : Ertugliflozine
Fabricant : Merck
Forme : Comprimé
Teneurs : 5 mg et 15 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Steglatro[MC] à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments pour le traitement du diabète de type 2, si les conditions suivantes sont respectées et selon l'indication reconnue pour le paiement proposée.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement proposée

- pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 :

  - en monothérapie lorsque la metformine et une sulfonylurée sont contre-indiquées ou non tolérées;
    ou
  - en association avec la metformine, lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace.

  Par inefficacité, on entend la non-atteinte de la valeur d'hémoglobine glyquée ($HbA1_c$) adaptée au patient.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'ertugliflozine est un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) qui réduit la réabsorption du glucose filtré par les reins, ce qui augmente son excrétion urinaire et abaisse ainsi la glycémie. Elle est notamment indiquée en monothérapie ou en association avec la metformine pour améliorer la maîtrise de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2. Trois inhibiteurs du SGLT2 sont actuellement inscrits aux listes à la section des médicaments d'exception : l'empagliflozine (Jardiance[MC]) et la canagliflozine (Invokana[MC]) sont inscrites pour le traitement du diabète de type 2, en monothérapie ou en association avec la metformine, alors que la dapagliflozine (Forxiga[MC]) est inscrite

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

seulement en association avec la metformine. Il s'agit de la première évaluation de Steglatro[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Seuil de pertinence clinique des mesures d'évaluation de poids et de tension artérielle

Certaines classes d'antidiabétiques entraînent une diminution statistiquement significative du poids et de la tension artérielle systolique (TAS) chez les personnes atteintes du diabète de type 2. L'INESSS s'est questionné sur la signification clinique de ces diminutions. Par conséquent, en octobre 2015, il a formé un groupe d'experts composé de médecins internistes, endocrinologues, intensivistes, cardiologues et pharmaciens afin de statuer sur le seuil de pertinence clinique de ces paramètres d'évaluation. Les travaux ont mené aux orientations suivantes :

- Pour la perte de poids, une diminution de 5 % de l'effet du médicament à l'étude par rapport à celui du placebo ou d'un comparateur actif pertinent est nécessaire pour conclure à une différence cliniquement significative suffisante pour la reconnaissance d'une efficacité incrémentale.
- Pour la diminution de la TAS, une diminution de 5 mmHg de l'effet du médicament à l'étude par rapport à celui du placebo ou d'un comparateur actif est nécessaire pour conclure à une différence cliniquement significative suffisante pour la reconnaissance d'une efficacité incrémentale.

Analyse des données

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique de l'ertugliflozine, les études VERTIS MONO (Terra 2017 et Aronson 2018), VERTIS MET (Rosenstock 2018) et VERTIS FACTORIAL (Pratley 2018) ont été retenues. De plus, l'INESSS a apprécié deux méta-analyses en réseau non publiées.

En monothérapie

L'étude VERTIS MONO est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui comprend deux phases de 26 semaines chacune. La phase A (Terra) a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'ertugliflozine à celles d'un placebo. Elle regroupe 461 diabétiques de type 2 dont la glycémie n'était pas optimale en dépit d'un régime alimentaire et de l'exercice physique. Les patients inclus sont des adultes dont l'hémoglobine glyquée ($HbA1_c$) varie de 7,0 à 10,5 % et qui n'ont pas reçu d'agent antihyperglycémiant depuis au moins huit semaines. Ils ont été répartis en trois groupes pour recevoir une fois par jour soit un placebo, soit l'ertugliflozine 5 mg ou l'ertugliflozine 15 mg. Une thérapie de secours avec la metformine était offerte lorsque la glycémie à jeun était supérieure aux valeurs préspécifiées. Le paramètre d'évaluation principal est la variation de $HbA1_c$ après 26 semaines, par rapport à la valeur initiale. Par ailleurs, une analyse statistique séquentielle évaluant d'abord la dose de 15 mg d'ertugliflozine, suivie de la dose de 5 mg, est effectuée pour chaque paramètre d'efficacité. Les principaux résultats à 26 semaines, selon l'ensemble d'analyse intégrale, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats de la phase A de l'étude VERTIS MONO (Terra 2017)

Paramètre d'évaluation[a]	Ertugliflozine 15 mg (n = 152)	Ertugliflozine 5 mg (n = 156)	Placebo (n = 153)
$HbA1_c$ (%)	-0,96	-0,79	0,20
Différence p/r au placebo (IC95 %)	-1,16 (-1,39 à -0,93)	-0,99 (-1,22 à -0,76)	s.o.
Poids (kg)	-3,58	-3,18	-1,42
Différence p/r au placebo (IC95 %)	-2,16 (-2,98 à -1,34)	-1,76 (-2,57 à -0,95)	s.o.
Tension artérielle systolique (mmHg)	-3,93	-5,54	-2,22
Différence p/r au placebo (IC95 %)	-1,71 (-4,40 à 0,98)	-3,31 (-5,98 à -0,65)[b]	s.o.

$HbA1_c$: Hémoglobine glyquée; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; s.o. : Sans objet.

a Variation à la semaine 26 par rapport aux valeurs initiales, exprimée par la moyenne des moindres carrés.

b La différence ne peut être considérée comme statistiquement significative, en raison de l'analyse séquentielle prédéfinie.

Les éléments clés relevés durant l'analyse de la phase A de l'étude VERTIS MONO sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- La répartition aléatoire est adéquate, il y a peu de pertes au suivi et le taux d'abandon au traitement est semblable entre les groupes ertugliflozine (environ 14 %), alors qu'il est un peu plus élevé dans le groupe placebo (22,2 %).
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées et comparables entre les groupes : les sujets présentent une $HbA1_c$ moyenne de 8,21 % et un indice de masse corporel moyen de 33 kg/m^2. Plus de la moitié des patients avaient déjà été exposés à un agent antihyperglycémiant (52,1 %) alors que 36,9 % n'avaient jamais été traités. De façon générale, la population étudiée représente bien celle qui serait traitée au Québec. Notons toutefois qu'au Québec, la proportion de patients atteints de diabète de type 2 et recevant un inhibiteur du SGLT2 comme traitement initial est largement inférieure, ce qui entache la validité externe de l'étude.
- La durée de l'étude est suffisante pour évaluer la réponse au traitement.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent puisque l'$HbA1_c$ est une mesure d'efficacité objective du contrôle glycémique et qu'il s'agit d'un marqueur de substitution reconnu.

Les résultats démontrent qu'à 26 semaines, l'usage de l'ertugliflozine 5 mg ou 15 mg en monothérapie réduit de façon statistiquement significative l'$HbA1_c$ ainsi que le poids, comparativement au placebo. L'effet sur le contrôle glycémique est cliniquement significatif. Cependant, même si toute baisse de poids est souhaitable chez les diabétiques de type 2, aucun bénéfice incrémental n'est accordé à l'ertugliflozine pour ce paramètre puisque la réduction observée n'atteint pas le seuil de pertinence clinique de 5 % défini par l'INESSS. Quant à l'effet sur la TAS, l'ertugliflozine ne se différencie pas du placebo.

En ce qui a trait à l'innocuité, la fréquence des mycoses génitales est plus importante chez les patients ayant reçu l'ertugliflozine, surtout chez les femmes où l'incidence varie de 16,4 % à 22,6 % selon la dose. La fréquence des infections urinaires est comparable entre les groupes. Quant aux épisodes d'hypoglycémie symptomatique, ils sont peu fréquents, et ce, dans tous les groupes de traitement. Aucun changement majeur n'a été signalé relativement au profil d'innocuité de l'ertugliflozine pendant la phase de prolongation de l'étude, dont la durée était de 26 semaines supplémentaires (Aronson).

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

Comparaison avec d'autres inhibiteurs du SGLT2 utilisés en monothérapie

La méta-analyse en réseau a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'ertugliflozine, aux doses de 5 mg et de 15 mg, à celles d'autres inhibiteurs du SGLT2 utilisés en monothérapie. Les données proviennent d'études contrôlées à répartition aléatoire, d'une durée de 24 à 26 semaines et réalisées sur des diabétiques de type 2 dont l'$HbA1_c$ est de 7,0 % ou plus. Les paramètres d'efficacité évalués incluent entre autres l'$HbA1_c$, le poids et la TAS. Les comparaisons avec la canagliflozine et l'empagliflozine sont privilégiées puisque celles-ci ont l'indication de paiement en monothérapie, ce qui n'est pas le cas de la dapagliflozine. Une analyse de sensibilité excluant les études portant sur la dapagliflozine a d'ailleurs été réalisée.

L'appréciation de l'INESSS sur cette méta-analyse en réseau est la suivante :

- Cette méta-analyse est de bonne qualité méthodologique.
- La stratégie de recherche est détaillée et a permis d'identifier les études pertinentes.
- Le type d'analyse statistique utilisée et les paramètres d'efficacité choisis sont adéquats.
- Les principales caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse, dont la méthodologie et les caractéristiques de base des patients, sont présentées. Peu de sources d'hétérogénéité ont été constatées, notamment en ce qui a trait au devis des études retenues, leur durée, les comparateurs sélectionnés et les critères d'inclusion. Les quelques différences relevées quant aux caractéristiques des patients ne compromettent pas la validité des analyses présentées.

Les résultats obtenus montrent une efficacité similaire entre l'ertugliflozine, la canagliflozine et l'empagliflozine pour ce qui est du contrôle glycémique et de la réduction du poids. En ce qui concerne la TAS, une différence statistiquement significative à l'avantage de la canagliflozine 300 mg est observée comparativement à l'ertugliflozine 15 mg. Cependant, cette différence n'est pas d'ampleur suffisante pour lui accorder un bénéfice incrémental sur ce paramètre. Les résultats issus de l'analyse de sensibilité dans laquelle sont exclues les études portant sur la dapagliflozine ne modifient pas les conclusions de l'analyse principale. Notons que les résultats de cette méta-analyse en réseau ne permettent pas de conclure sur l'innocuité comparative des inhibiteurs du SGLT2. Cependant, de l'avis d'experts, rien n'indique à l'heure actuelle que le profil d'innocuité de l'ertugliflozine serait différent de celui des autres médicaments de cette classe pharmacologique.

En association avec la metformine

L'étude VERTIS MET est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 26 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'ertugliflozine à celles d'un placebo chez 621 patients dont le contrôle glycémique est inadéquat malgré la prise de metformine en monothérapie. Les patients inclus sont des adultes dont l'$HbA1_c$ varie de 7,0 % à 10,5 %. Ils ont été répartis pour recevoir soit un placebo, soit l'ertugliflozine 5 mg ou l'ertugliflozine 15 mg, et ce, en ajout à une dose quotidienne d'au moins 1 500 mg de metformine. Un traitement de secours au glimépiride était offert en cas d'hyperglycémie à jeun. Le paramètre d'évaluation principal est la variation d'$HbA1_c$ après 26 semaines, par rapport à la valeur initiale. Les principaux résultats sur l'ensemble d'analyse intégrale sont les suivants.

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

Principaux résultats de l'étude VERTIS MET (Rosenstock 2018 et EMA 2018)

Paramètre d'évaluation[a]	Ertugliflozine 15 mg/ metformine (n = 205)	Ertugliflozine 5 mg/ metformine (n = 207)	Placebo/ metformine (n = 209)
$HbA1_c$ (%)	-0,91	-0,73	-0,03
Différence p/r à placebo/metformine	-0,88	-0,70	s.o.
(IC95 %)	(-1,05 à -0,71)	(-0,87 à -0,53)	
Poids (kg)	-2,93	-3,01	-1,33
Différence p/r à placebo/metformine	-1,60	-1,67	s.o.
(IC95 %)	(-2,16 à -1,03)	(-2,24 à -1,11)	
Tension artérielle systolique (mmHg)	-5,20	-4,38	-0,70
Différence p/r à placebo/metformine	-4,50	-3,68	s.o.
(IC95 %)	(-6,81 à -2,19)	(-5,96 à -1,39)	

$HbA1_c$: Hémoglobine glyquée; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; s.o. : Sans objet.

a Variation à la semaine 26 par rapport aux valeurs initiales, exprimée par la moyenne des moindres carrés.

Les éléments clés relevés durant l'analyse de l'étude VERTIS MET sont les suivants :

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique.
- Elle inclut un nombre important de sujets. La répartition aléatoire est adéquate.
- Le double insu est respecté.
- La durée de l'étude est suffisante pour évaluer la réponse au traitement.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées et similaires entre les groupes. À l'inclusion, les patients présentent une $HbA1_c$ moyenne de 8,1 %, un poids moyen d'environ 85 kg et sont atteints de diabète de type 2 depuis 8 ans. La population incluse est représentative des patients qui seraient traités au Québec, ce qui appuie la validité externe.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent.

Les résultats à 26 semaines démontrent que l'utilisation de l'ertugliflozine 5 mg ou 15 mg en association avec la metformine permet une amélioration cliniquement significative du contrôle glycémique, comparativement au placebo/metformine. Une baisse de poids et de TAS plus importante est observée dans les groupes recevant l'ertugliflozine par rapport au groupe recevant le placebo. Toutefois, celles-ci n'atteignent pas le seuil de signification clinique requis pour attribuer une efficacité incrémentale au traitement à l'étude.

Comme attendu avec cette classe d'antidiabétique, les cas de mycose génitale et d'infection urinaire sont un peu plus élevés chez les patients recevant l'ertugliflozine. De plus, la fréquence des mycoses génitales est plus importante chez les femmes que chez les hommes, et ce, indépendamment de la dose d'ertugliflozine administrée.

<u>Comparaison avec un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 pris en association avec la metformine</u>

L'étude VERTIS FACTORIAL (Pratley) est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée totale de 52 semaines. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la coadministration de l'ertugliflozine et de la sitagliptine par rapport à celles de chacun des agents individuels, chez des diabétiques de type 2 dont le contrôle glycémique est inadéquat avec la metformine. Les sujets ont donc été répartis en cinq groupes pour recevoir, en ajout à la metformine, soit une dose de 5 mg ou de 15 mg d'ertugliflozine prise en association avec de la sitagliptine 100 mg,

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

soit la dose correspondante d'ertugliflozine ou de sitagliptine prise seule, et ce, à raison d'une fois par jour. Le paramètre d'évaluation principal est la variation de l'$HbA1_c$ après 26 semaines, par rapport à la valeur initiale.

Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique. Les résultats démontrent que l'administration de l'ertugliflozine en association avec la sitagliptine réduit davantage l'$HbA1_c$ que chacun des agents pris séparément. Bien qu'aucune comparaison entre l'ertugliflozine et la sitagliptine n'ait été prévue dans le plan d'analyse statistique de cet essai, les résultats obtenus à la semaine 26 suggèrent que l'ertugliflozine 5 mg ou 15 mg et la sitagliptine 100 mg possèdent une efficacité comparable sur le contrôle glycémique.

Comparaison avec d'autres inhibiteurs du SGLT2 pris en association avec la metformine

La méta-analyse en réseau non publiée compare l'efficacité et l'innocuité de l'ertugliflozine à celles d'autres inhibiteurs du SGLT2, soit la dapagliflozine, l'empagliflozine et la canagliflozine, en association avec la metformine, chez des diabétiques de type 2 non contrôlés avec 1 500 mg ou plus de metformine par jour. Les données proviennent de 7 études contrôlées, à répartition aléatoire, dont la durée moyenne varie de 24 à 26 semaines. Les paramètres d'efficacité évalués incluent entre autres l'$HbA1_c$, le poids et la TAS.

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

- La stratégie de recherche est détaillée et a permis de répertorier les études pertinentes.
- La méthode d'analyse statistique préconisée est adéquate. Elle est fondée sur une approche bayésienne avec à la fois un modèle à effet aléatoire et un modèle à effet fixe.
- Les principales caractéristiques de base des patients sont présentées. Une différence est observée au niveau de l'$HbA1_c$ de base, toutefois, elle est jugée insuffisante pour affecter significativement la qualité de la méta-analyse en réseau. Autrement, peu de sources d'hétérogénéité ont été relevées quant au devis des études retenues, à leur durée, aux comparateurs sélectionnés et aux paramètres d'efficacité.
- Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour valider la robustesse des estimations, notamment pour la variation d'$HbA1_c$ et de poids, ce qui est approprié.

Les résultats montrent que l'ertugliflozine a une efficacité semblable à celle de la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine pour améliorer le contrôle glycémique. En ce qui concerne la perte pondérale et la diminution de la TAS, l'ertugliflozine ne se distingue pas des autres inhibiteurs du SGLT2. Les résultats de cette méta-analyse en réseau ne permettent pas de conclure sur l'innocuité comparative des inhibiteurs du SGLT2 lorsqu'ils sont pris en association avec la metformine. Toutefois, de l'avis d'experts, rien n'indique que le profil d'innocuité de l'ertugliflozine serait différent de celui des autres inhibiteurs du SGLT2.

Besoin de santé

Le diabète de type 2 est une maladie caractérisée par une hyperglycémie entraînant des complications microvasculaires et macrovasculaires. Ces dernières ont des conséquences graves telles que l'amputation de membres, la cécité, l'insuffisance rénale et le décès. Afin de contrôler adéquatement leur glycémie et de prévenir ces complications, les personnes atteintes du diabète de type 2 peuvent éventuellement avoir recours à l'association de plusieurs antidiabétiques. Plusieurs agents

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

antihyperglycémiants sont inscrits aux listes et indiqués en monothérapie ou en association avec la metformine. D'autres inhibiteurs du SGLT2 sont d'ailleurs inscrits aux listes pour ces indications. L'efficacité et l'innocuité de ces agents sont similaires à celles de l'ertugliflozine. Par conséquent, cette dernière représenterait, tout au plus, un choix supplémentaire dans cette classe pharmacologique.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'ertugliflozine prise en monothérapie ou en association avec la metformine satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du diabète de type 2.

Motifs de la position unanime

- En monothérapie ou en association avec la metformine, l'ertugliflozine améliore de façon cliniquement significative le contrôle glycémique comparativement au placebo.
- Bien que l'ertugliflozine entraîne une perte pondérale et une diminution de la TAS comparativement au placebo, elles sont insuffisantes pour lui attribuer un bénéfice incrémental.
- L'efficacité de l'ertugliflozine sur le contrôle de la glycémie, le poids et la TAS est jugée d'ampleur comparable à celle des autres inhibiteurs du SGLT2 inscrits aux listes pour l'indication de paiement en monothérapie ou en association avec la metformine.
- L'ertugliflozine est en général bien tolérée malgré le risque accru de mycoses vaginales et d'infections urinaires. Il s'agit d'effets secondaires attendus et communs aux autres agents de cette classe.
- L'ertugliflozine représente tout au plus une option de traitement supplémentaire dans cette classe pharmacologique.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé d'ertugliflozine est de 2,45 $ pour les teneurs de 5 mg et de 15 mg. Son coût mensuel de traitement, à raison d'une prise uniquotidienne, est de 74 $. Il est équivalent à celui de la dapagliflozine, mais inférieur à celui de la canagliflozine et de l'empagliflozine (79 $ chacun). Comparativement aux inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), l'alogliptine, la linagliptine et la saxagliptine sont moins coûteuses (63 $ à 69 $), tandis que la sitagliptine est plus coûteuse (79 $) que l'ertugliflozine. Il convient toutefois de noter que la saxagliptine et la dapagliflozine ne possèdent pas l'indication reconnue pour le paiement pour un usage en monothérapie.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée a été soumise par le fabricant. L'ertugliflozine y est comparée à la canagliflozine, à la dapagliflozine et à l'empagliflozine. Cette analyse repose sur l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre ces inhibiteurs du SGLT2. Elle porte sur un horizon temporel quotidien, s'appuie sur les résultats des méta-analyses en réseau précitées et est réalisée selon la perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux dans laquelle seuls les coûts des médicaments sont considérés.

Le fabricant indique que l'ertugliflozine aurait un coût de traitement quotidien inférieur à celui de l'empagliflozine et de la canagliflozine, mais équivalent à celui de la dapagliflozine.

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

Selon l'INESSS, pour les deux indications de paiement demandées, une analyse de minimisation des coûts constitue un devis adéquat pour évaluer l'efficience de l'ertugliflozine. En effet, il reconnaît l'hypothèse de la similitude d'efficacité sur le contrôle glycémique et d'innocuité comparativement aux inhibiteurs du SGLT2, entre autres appuyée par les méta-analyses en réseaux soumises par le fabricant. À ces comparateurs s'ajoutent les inhibiteurs de la DPP-4, considérés comme étant pertinents en raison de leurs indications reconnues pour le paiement identiques. Cela dit, lors de l'évaluation de Jardiance[MC] (INESSS 2016), il a reconnu un profil d'efficacité et d'innocuité comparable des inhibiteurs du SGLT2 par rapport aux inhibiteurs de la DPP-4, notamment en se fondant la méta-analyse en réseau du NICE (2015). Finalement, dans son analyse, l'INESSS a utilisé les statistiques de facturation de la RAMQ afin de calculer le coût moyen pondéré de ces traitements pour la période du 1er août 2017 au 31 juillet 2018**.**

En monothérapie

Pour l'usage en monothérapie, l'INESSS s'est limité aux comparateurs possédant l'indication reconnue pour le paiement. Il a donc retiré la saxagliptine et la dapagliflozine pour le calcul du coût moyen pondéré.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant l'ertugliflozine aux traitements indiqués en monothérapie lorsque la metformine et une sulfonylurée sont contre-indiquées ou non tolérées (INESSS)

Médicament	Coût mensuel[a]	Parts de marché[b]
Ertugliflozine	74 $	s.o.
Coût moyen pondéré	76 $	
Alogliptine	63 $	13 %
Canagliflozine	79 $	5 %
Empagliflozine	79 $	2 %
Linagliptine	68 $	12 %
Sitagliptine	79 $	69 %

s.o. : Sans objet.

a Seuls les coûts d'acquisition des médicaments sont considérés.

b Parts obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1er août 2017 au 31 juillet 2018, selon le nombre d'ordonnances standardisées pour 30 jours.

Il ressort de cette analyse que le coût mensuel de l'ertugliflozine est inférieur au coût moyen pondéré de ses comparateurs, ce qui fait de cet inhibiteur du SGLT2 une option efficience lorsqu'elle est utilisée en monothérapie.

En association avec la metformine

Pour l'usage en association avec la metformine, l'INESSS a comparé l'ertugliflozine à l'ensemble des inhibiteurs du SGLT2 et des inhibiteurs de la DPP-4 inscrits sur les listes, puisqu'ils possèdent tous cette indication reconnue pour le paiement.

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

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant l'ertugliflozine aux traitements indiqués en association avec la metformine lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace (INESSS)

Médicament	Coût mensuel[a]	Parts de marché[b]
Ertugliflozine	74 $	s.o.
Coût moyen pondéré	74 $	
Alogliptine	63 $	2 %
Canagliflozine	79 $	10 %
Dapagliflozine	74 $	12 %
Empagliflozine	79 $	4 %
Linagliptine	68 $	3 %
Saxagliptine	69 $	38 %
Sitagliptine	79 $	33 %

s.o. : Sans objet.

a Seuls les coûts d'acquisition des médicaments sont considérés.

b Parts obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1er août 2017 au 31 juillet 2018, selon le nombre d'ordonnances standardisées pour 30 jours.

En tenant compte de ce qui précède, l'INESSS juge que l'ertugliflozine est une option de traitement efficiente lorsqu'elle est administrée en association avec la metformine, du fait de son coût de traitement mensuel comparable à celui de ses comparateurs.

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

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire, fondée sur des données de facturation des ordonnances des inhibiteurs du SGLT2 avec la metformine. Il y considère qu'il n'y aura pas d'expansion du marché consécutive à l'arrivée de l'ertugliflozine. Dans les trois premières années suivant son inscription pour une administration en monothérapie ou en association avec la metformine, il est estimé que ses parts de marché seraient respectivement de [redacted] %, [redacted] % et [redacted] %. Celles-ci proviendraient de [redacted]. Le fabricant suppose qu'au cours des trois prochaines années suivant son inscription, les économies seraient de [redacted] $, et ce, pour un total de [redacted] ordonnances.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. D'emblée, le fabricant effectue une analyse qui considère tous les patients admissibles à l'ertugliflozine, en combinant ceux qui le prendraient en monothérapie et ceux qui le prendraient en association avec la metformine. L'INESSS juge que l'inscription des deux indications n'est pas nécessairement automatique et décide de scinder l'analyse en deux.

<u>En monothérapie</u>

L'INESSS a modifié un ensemble de valeurs, dont les parts de marché détenues par l'ertugliflozine. Il considère que l'estimation du fabricant, à savoir qu'elles seraient d'environ [redacted] % à trois ans, est optimiste étant donné qu'il s'agit d'un quatrième agent dans une même classe thérapeutique et qu'il ne

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

possède pas de caractère distinctif. Il a donc considéré des parts de 5 %, 7 % et 10 % dans le marché des inhibiteurs SGLT2 administrés en monothérapie. Cela diminue les économies estimées.

Impacts budgétaires de l'inscription de Steglatro[MC] à la *Liste des médicaments* pour le traitement en monothérapie du diabète de type 2 (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	444 852 $	805 771 $	1 412 500 $	2 663 123 $
Nombre d'ordonnances[b]	6 052	10 963	19 218	36 233
IMPACT NET[c]				
RAMQ	-13 162 $	-21 820 $	-36 017 $	-70 999 $
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles[d]			-56 799 $
	Pour 3 ans, économies les plus élevées[e]			-85 199 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Nombre d'ordonnances uniformisées de 30 jours de traitement.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché diminuées (4 %, 6 % et 8 %).
e Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché augmentées (6 %, 8 % et 12 %).

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies totales d'environ 71 000 $ pourraient être réalisées sur le budget de la RAMQ suivant l'inscription de l'ertugliflozine, pour une administration en monothérapie. Cette estimation s'appuie sur l'hypothèse selon laquelle 36 233 ordonnances seraient délivrées au cours de ces 3 années.

<u>En association avec la metformine</u>

Pour cette analyse également, l'INESSS a notamment réduit les parts de marché de l'ertugliflozine comparativement à celles estimées par le fabricant, pour les mêmes raisons que celles énoncées précédemment. Il a donc considéré des parts de 2,8 %, 4,2 % et 5,6 % dans le marché des inhibiteurs du SGLT2 administrés en association avec la metformine. Cela diminue les économies estimées.

Impacts budgétaires de l'inscription de Steglatro[MC] à la *Liste des médicaments* pour le traitement en association avec la metformine du diabète de type 2 (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	570 393 $	1 088 769 $	1 760 228 $	3 419 390 $
Nombre d'ordonnances[b]	7 533	14 378	23 246	45 157
IMPACT NET[c]				
RAMQ	-18 751 $	-32 487 $	-48 961 $	-100 199 $
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles[d]			-80 159 $
	Pour 3 ans, économies les plus élevées[e]			-120 239 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Nombre d'ordonnances uniformisées de 30 jours de traitement.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché diminuées (2 %, 3 % et 4 %).
e Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché augmentées (3 %, 5 % et 7 %).

Selon ces données, des économies totales d'environ 100 000 $ pourraient être observées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant son inscription en association avec la

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

metformine. Ces estimations s'appuient sur l'hypothèse selon laquelle plus de 45 000 ordonnances seraient délivrées.

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 Steglatro[MC] à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments pour le traitement du diabète de type 2, si certaines conditions sont satisfaites.

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

Motifs de la position unanime

- L'ertugliflozine améliore significativement le contrôle glycémique, en monothérapie ou en association avec la metformine, lorsque comparée au placebo.
- L'efficacité de l'ertugliflozine sur le contrôle de la glycémie, le poids et la TAS est jugée d'ampleur comparable à celle des autres inhibiteurs du SGLT2 inscrits aux listes pour l'indication de paiement en monothérapie ou en association avec la metformine.
- Les effets indésirables les plus fréquents de l'ertugliflozine sont les mycoses vaginales.
- Rien n'indique que le profil d'innocuité de l'ertugliflozine serait différent de celui des autres inhibiteurs du SGLT2.
- L'ertugliflozine représente tout au plus une option de traitement additionnelle dans la classe des inhibiteurs du SGLT2.
- Le coût d'un traitement mensuel à l'ertugliflozine, en monothérapie ou en association avec la metformine, est respectivement inférieur ou semblable au coût moyen pondéré de ses comparateurs. Malgré ce constat favorable, il convient de noter que l'empagliflozine avait été jugée par l'INESSS comme étant une stratégie non efficiente au prix de vente garanti soumis par le fabricant.
- Des économies totales d'environ 171 000 $ liées à l'inscription de l'ertugliflozine en monothérapie et en association avec la metformine seraient attendues au cours des trois prochaines années.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'inscription de l'ertugliflozine à la section des médicaments d'exception constituerait une décision responsable, juste et équitable si son utilisation est encadrée par une indication reconnue et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Pour l'usage en monothérapie, chaque baisse de prix de 1 % de l'ertugliflozine augmente l'économie budgétaire nette sur trois ans de 28 362 $.
- Pour l'usage en association avec la metformine, chaque baisse de prix de 1 % de l'ertugliflozine augmente l'économie budgétaire nette sur trois ans de 35 347 $.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence de la santé publique du Canada.** Le diabète au Canada : Perspective de santé publique sur les faits et chiffres. 2011. 120p. [En ligne. Page consultée le 7 août 2018] https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/phac-aspc/cd-mc/publications/diabetes-diabete/facts-figures-faits-chiffres-2011/pdf/facts-figures-faits-chiffres-fra.pdf
- **Aronson R, Frias J, Goldman A, et coll.** Long-term efficacy and safety of ertugliflozin monotherapy in patients with inadequately controlled T2DM despite diet and exercise: VERTIS MONO extension study. Diabetes Obes Metab 2018;20(6):1453-60.
- **European Medicine Agency.** Assessment report Steglatro. Publié le 25 janvier 2018. 139 p. [En ligne. Page consultée le 5 juin 2018] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004315/WC500246920.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Jardiance[MC] – Diabète de type 2. Québec, Qc : INESSS;2016. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2016/Jardiance_2016_06.pdf
- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Assessment report: Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes. Publié le 4 octobre 2015. 304 p. [En ligne. Page consultée le 20 août 2018] https://www.nice.org.uk/guidance/ta390/documents/assessment-report
- **Pratley RE, Eldor R, Raji A, et coll**. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: The VERTIS FACTORIAL randomized trial. Diabetes Obes Metab 2018;20(5):1111-20.
- **Rosenstock J, Frias J, Pall D, et coll.** Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). Diabetes Obes Metab 2018;20(3):520-9.
- **Terra SG, Focht K, Davies M, et coll.** Phase III, efficacy and safety study of ertugliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise alone. Diabetes Obes Metab 2017;19(5):721-8.

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

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

SYNJARDY[MC] ET XIGDUO[MC] – Diabète de type 2

Avis transmis au ministre en octobre 2018

Marque de commerce : Synjardy
Dénomination commune : Empagliflozine/metformine (chlorhydrate de)
Fabricant : Bo. Ing.
Forme : Comprimé
Teneurs : 5 mg – 500 mg, 5 mg – 850 mg, 5 mg – 1 000 mg, 12,5 mg – 500 mg, 12,5 mg – 850 mg et 12,5 mg – 1 000 mg

Marque de commerce : Xigduo
Dénomination commune : Dapagliflozine/metformine (chlorhydrate de)
Fabricant : AZC
Forme : Comprimé
Teneurs : 5 mg – 850 mg et 5 mg – 1 000 mg

Modification d'une indication reconnue

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de modifier l'indication reconnue pour le paiement de Synjardy[MC] et de Xigduo[MC] pour le traitement du diabète de type 2. L'indication reconnue deviendrait la suivante.

Indication reconnue pour le paiement proposée

- pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 :
  - lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace;
    et
  - lorsque la dose maximale optimale de metformine est stable depuis au moins un mois.

  Par inefficacité, on entend la non-atteinte de la valeur d'hémoglobine glyquée ($HbA1_c$) adaptée au patient.

Évaluation

DESCRIPTION DES MÉDICAMENTS

Les associations à doses fixes regroupant en un seul comprimé un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) et la metformine sont indiquées pour améliorer la maîtrise de la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 2. Seules les associations dapagliflozine/metformine (Xigduo[MC]) et empagliflozine/metformine (Synjardy[MC]) sont actuellement inscrites à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments.

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

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit d'une réévaluation de l'indication reconnue pour le paiement de ces associations à doses fixes composées d'un inhibiteur SGLT2 et de metformine, à l'initiative de l'INESSS. Plus spécifiquement, l'exigence de la prise préalable de l'inhibiteur du SGLT2 et de la metformine en comprimés séparés ainsi que la durée minimale requise d'utilisation de doses quotidiennes stables, qui est de trois mois, ont été réévaluées. Ces exigences avaient été mises de l'avant au moment de l'inscription de la première association à doses fixes indiquée pour le traitement du diabète de type 2 dans le but d'en assurer un usage optimal.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique des associations à doses fixes composées d'un inhibiteur du SGLT2 et de metformine mentionnées précédemment a été reconnue par l'INESSS par le passé.

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

Du point de vue pharmacoéconomique, le changement proposé aux indications reconnues de ces associations ne modifie pas les conclusions des analyses appréciées antérieurement.

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

Au moment d'inscrire la première association à doses fixes indiquée pour le traitement du diabète de type 2, l'INESSS a exigé la prise préalable des composants séparés à des doses quotidiennes stables depuis au moins trois mois, afin de favoriser un usage responsable de cette nouvelle thérapie. Avec le recul, cette exigence n'est plus jugée nécessaire pour assurer un usage optimal de ces associations. En effet, l'instauration du traitement avec la metformine se fait de façon progressive, en raison des effets gastro-intestinaux indésirables qu'il peut provoquer. L'utilisation de la dose maximale optimale de metformine durant un mois s'avère donc suffisante pour en assurer la tolérabilité.

En ce qui concerne l'impact budgétaire net, l'INESSS estime que la modification recommandée à l'indication reconnue des deux associations à doses fixes pourrait se traduire par des économies sur le budget de la RAMQ. Cela s'explique notamment par le fait que les patients accèderaient plus rapidement à ces médicaments, généralement moins couteux que leurs propres constituants pris en concomitance. Toutefois, l'ampleur du différentiel financier est difficilement estimable.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

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

- Avec le recul, l'exigence de la prise préalable de l'inhibiteur du SGLT2 et de la metformine en comprimés séparés à des doses quotidiennes stables depuis au moins trois mois avant le traitement avec l'association à doses fixes n'est plus jugée nécessaire pour assurer un usage optimal de ces médicaments; une période d'au moins un mois d'utilisation de la metformine s'avère suffisante.
- Le changement proposé de l'indication reconnue n'entraînerait pas de modification aux constats pharmacoéconomiques antérieurs, mais pourrait se traduire par des économies sur le budget de la RAMQ, d'une ampleur toutefois difficilement quantifiable.

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

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Invokamet[MC]

- En mars 2017, l'INESSS a transmis une recommandation de refus d'inscription pour Invokamet[MC]. Par souci de concordance, advenant une entente d'inscription pour cette association à doses fixes composée de la canagliflozine et de la metformine, l'indication reconnue pour le paiement pourrait être la même que celle des autres associations à doses fixes composées d'un inhibiteur du SGLT2 et de metformine inscrites aux listes.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee.** Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults. Can J Diabetes 2018;42:S88-S103.

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

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

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

Avis transmis au ministre le 09 octobre 2018
Annexe I

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Précisions/listes/conditions
AZC	Komboglyze	sexagliptine/metformine (chlorhydrate de)	Co.	2,5 mg - 500 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments
AZC	Komboglyze	sexagliptine/metformine (chlorhydrate de)	Co.	2,5 mg - 850 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments
AZC	Komboglyze	sexagliptine/metformine (chlorhydrate de)	Co.	2,5 mg - 1000 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments
AZC	Xigduo	dapagliflozine/metformine (chlorhydrtate de)	Co.	5 mg - 850 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments
AZC	Xigduo	dapagliflozine/metformine (chlorhydrtate de)	Co.	5 mg - 1000 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments
B.M.S	Opdivo	nivolumab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (4 ml)	Inscription – Avec conditions	Liste des médicaments - Établissments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
B.M.S	Opdivo	nivolumab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (10 ml)	Inscription – Avec conditions	Liste des médicaments - Établissments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
CIPHER	Actikerall	fluorouracil/salicylique (acide)	Sol. Top.	0,5% - 10%	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
Bo. Ing.	Synjardy	empagliflozine/metformine (chlorhydrtate de)	Co.	5 mg - 500 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments
Bo. Ing.	Synjardy	empagliflozine/metformine (chlorhydrtate de)	Co.	5 mg - 850 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments
Bo. Ing.	Synjardy	empagliflozine/metformine (chlorhydrtate de)	Co.	5 mg - 1000 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments
Bo. Ing.	Synjardy	empagliflozine/metformine (chlorhydrtate de)	Co.	12,5 mg - 500 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments
Bo. Ing.	Synjardy	empagliflozine/metformine (chlorhydrtate de)	Co.	12,5 mg - 850 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments
Bo. Ing.	Synjardy	empagliflozine/metformine (chlorhydrtate de)	Co.	12,5 mg - 1000mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments
Bo. Ing.	Jentadueto	linagliptine/metformine (chlohydrate de)	Co.	2,5 mg - 500 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments
Bo. Ing.	Jentadueto	linagliptine/metformine (chlohydrate de)	Co.	2,5 mg - 850 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments

Bo. Ing.	Jentadueto	linagliptine/metformine (chlohydrate de)	Co.	2,5 mg - 1000 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments
IPSEN	Cabometyx	cabozantinib	Co.	20 mg	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
IPSEN	Cabometyx	cabozantinib	Co.	40 mg	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
IPSEN	Cabometyx	cabozantinib	Co.	60 mg	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
MERCK	Janumet	sitagliptine/metformine (chlorhydrate de)	Co.	50 mg - 500 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments
MERCK	Janumet	sitagliptine/metformine (chlorhydrate de)	Co.	50 mg - 850 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments
MERCK	Janumet	sitagliptine/metformine (chlorhydrate de)	Co.	50 mg - 1000 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments
MERCK	Janumet XR	sitagliptine/metformine (chlorhydrate de)	Co. L.A.	50 mg - 500 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments
MERCK	Janumet XR	sitagliptine/metformine (chlorhydrate de)	Co. L.A.	50 mg - 1000 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments
MERCK	Janumet XR	sitagliptine/metformine (chlorhydrate de)	Co. L.A.	100 mg - 1000 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments
MERCK	Segluromet	ertugliflozine/metformine (Chlorhydrate de)	Co.	2,5 mg - 500 mg	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
MERCK	Segluromet	ertugliflozine/metformine (Chlorhydrate de)	Co.	2,5 mg - 1000 mg	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
MERCK	Segluromet	ertugliflozine/metformine (Chlorhydrate de)	Co.	7,5 mg - 500 mg	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
MERCK	Segluromet	ertugliflozine/metformine (Chlorhydrate de)	Co.	7,5 mg - 1000 mg	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception

MERCK	Steglatro	ertugliflozine	Co.	5 mg	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
MERCK	Steglatro	ertugliflozine	Co.	15 mg	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
ROCHE	Perjeta-Herceptin Emballage combiné	pertuzumab/trastuzumab	Trousse	30 mg/ml (14ml)	Refus d'inscription	Liste des médicaments – Établissements Valeur thérapeutique
TAKEDA	Kazano	alogliptine (benzoate d')/metformine (chlorhydrate de)	Co.	12,5 mg - 500 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments
TAKEDA	Kazano	alogliptine (benzoate d')/metformine (chlorhydrate de)	Co.	12, 5 mg - 850 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments
TAKEDA	Kazano	alogliptine (benzoate d')/metformine (chlorhydrate de)	Co.	12, 5 mg - 1000 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments

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